

Н.В. Зайцева, М.А. Землянова, А.А. Акатова

**ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ, КЛИНИЧЕСКИЕ
И КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ
РАЗВИТИЯ И ТЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ
У ДЕТЕЙ С ЭНДЕМИЧЕСКИМ ЗОБОМ
В РЕГИОНЕ ТЕХНОГЕННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ
ХИМИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ**

Пермь
2007

Зайцева, Н.В.

- 317 Эпидемиологические, клинические и клинико-лабораторные особенности развития и течения бронхиальной астмы у детей с эндемическим зобом в регионе техногенного воздействия химических факторов / Н.В. Зайцева, М.А. Землянова, А.А. Акатова. – Пермь, 2007. – 294 с.
ISBN 978-5-98975-182-2

Издание монографии осуществлено при финансовой поддержке Министерства промышленности и природных ресурсов Пермского края.

В монографии представлено новое научное направление, развивающее теоретические основы в области педиатрии, гигиены окружающей среды и экологии человека, углубляющее представления о расстройствах здоровья, ассоциированных с сочетанными геохимическими и техногенными факторами риска, модифицирующими патогенез заболеваний детского возраста.

Научно обосновано и клинико-патогенетически доказано теоретическое предположение о возможности формирования бронхиальной астмы у детей с эндемическим зобом при сочетании влияния химических факторов природного и техногенного происхождения. На примере Пермского края выявлены эпидемиологические, клинические и клинико-лабораторные особенности формирования и течения астмы у детей с эндемическим зобом. Доказано неблагоприятное влияние сочетанного воздействия повышенной техногенной нагрузки и природного йодного дефицита на увеличение распространенности сочетанных форм бронхиальной астмы и эндемического зоба у детей; на степень нарушения объема, экоструктуры и функциональной активности щитовидной железы. Показано, что определяющим в формировании бронхиальной астмы у детей с эндемическим зобом являются нарушения состояния здоровья, обусловленного техногенной химической нагрузкой, следствием чего является последовательный взаимотяготящий механизм нарушения антиоксидантного, иммуноаллергологического, тиреоидного и метаболического статусов. Концептуально обоснована и доказана на практике высокая эффективность оптимизации базисного лечения бронхиальной астмы у детей с зобом дополнительным назначением иммуномодулирующей и антиоксидантно-антигипоксантажной терапии в условиях сочетанного экологического неблагополучия. Предложен алгоритм мониторинга, профилактики и лечения бронхиальной астмы у детей с зобом в условиях геотехногенного химического воздействия. Доказательство и оценка вклада природно-техногенных химических факторов в формирование и особенности клинического течения зобассоциированных форм бронхиальной астмы совершенствуют методологию диагностики патоморфоза ассоциированных форм бронхиальной астмы и тиреомегалии и способствуют повышению эффективности этиопатогенетической коррекции.

Монография предназначена для специалистов в области педиатрии, гигиены, профилактической медицины, управления состоянием здоровья населения и качеством окружающей среды. Материалы могут быть использованы в качестве учебно-методических при повышении квалификации врачей различных профилей и обучении студентов медицинских вузов.

N.V. Zaitseva, M.A. Zemlyanova, A.A. Akatova

**EPIDEMIOLOGICAL, CLINICAL AND CLINIC
LABORATORIAL PECULIARITIES OF BRONCHIAL
ASTHMA DEVELOPMENT AND COURSE
IN CHILDREN WITH ENDEMIC GOITER IN
THE AREA OF GEOTECHNOGENEOUS
CHEMICAL AGENTS' EFFECT**

Perm
2007

Zaitseva, M.A.

- 317 Epidemiological, clinical and clinic laboratorial peculiarities of bronchial asthma development and course in children with endemic goiter in the area of geotechnogeneous chemical agents' effect / N.V. Zaitseva, M.A. Zemlyanova, A.A. Akatova. – Perm, 2007. – 294 p. ISBN 978-5-98975-182-2

The monograph was published with the financial support of Ministry of industry and natural resources of Perm Region.

The monograph presents the new scientific direction which develops the theory in the field of paediatrics, hygiene of environment and human ecology, provides deeper understanding of health disorders associated with combined geochemical and technogeneous risk factors that modify pathogenesis of childhood diseases.

The study presents scientific and clinicopathogenetic proofs of the theoretical assumption about the possibility of formation of bronchial asthma in children with goiter under combined impact of chemical factors of natural and industrial genesis. The paper determines epidemiological, clinical and clinic laboratorial peculiarities of bronchial asthma development and course in children with endemic goiter by the example of Perm Region. The study proves that combined impact of increased industrial load and natural iodine deficiency have the detrimental effect on increased prevalence of combined forms of bronchial asthma and endemic goiter in children; on the extent of disorder of the volume, echostructure and functional activity of thyroid gland. The monograph also proves that the determinant of formation of bronchial asthma in children with endemic goiter is health status disorders caused by industrial chemical load that leads to the successive inter-loading mechanism of disorder of antioxidant, immuno-allergological, thyroid and metabolic states. The study provides conceptual and practical proofs of high effectiveness of optimization of the basic bronchial asthma treatment among children with goiter by additionally prescribing immunomodulating and antioxidant-antihypoxicant therapy under the combined adverse ecological conditions. The study suggests the algorithm for monitoring, prevention and treatment of bronchial asthma among children with goiter under geotechnogeneous chemical exposure. The proof and evaluation of the contribution of natural-industrial chemical factors to the formation and peculiarities of clinical course of goiter-associated forms of bronchial asthma improve diagnostics methodology of pathomorphism of associated forms of bronchial asthma and thyromegalia and promote the effectiveness increase of the ethiopathogenetic correction.

The monograph is intended for the specialists in the fields of paediatrics, hygiene, preventive medicine, environmental quality and population health management. The study can be applied as methodical supplies for raising the qualification of different medical specialists, teaching students of medical institutes and for everybody interested in this problem.

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ	10
Глава 1. ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ И ФОРМИРОВАНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И ЭНДЕМИЧЕСКОГО ЗОБА У ДЕТЕЙ В УСЛОВИЯХ ТЕХНОГЕННОГО ХИМИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ	13
1.1. Эпидемиологическая оценка и прогноз распространенности бронхиальной астмы у детей	13
1.2. Эпидемиологическая оценка и прогноз распространенности тиреоидной патологии у детей	17
1.3. Распространенность у детей сочетанных форм бронхиальной астмы и эндемического зоба в условиях техногенной нагрузки и природного йодного дефицита	25
1.4. Особенности нарушения экоструктуры и степени увеличения объема щитовидной железы у детей с бронхиальной астмой при различной степени геотехногенного воздействия	42
1.5. Оценка экоструктуры щитовидной железы у детей с бронхиальной астмой в зависимости от интенсивности воздействия природно-техногенных факторов	56
Глава 2. КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ И ТЕЧЕНИЯ ВЗАИМОСВЯЗАННЫХ ФОРМ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И ЗОБА У ДЕТЕЙ В УСЛОВИЯХ СОЧЕТАННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ХИМИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ ТЕХНОГЕННОГО И ПРИРОДНОГО ГЕНЕЗА	73
2.1. О проблеме формирования патологии органов дыхания и щитовидной железы у детей в условиях техногенных химических факторов	73
2.2. Особенности развития и клинического течения бронхиальной астмы у детей с эндемическим зобом в возрастном аспекте	83
Глава 3. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ И ТЕЧЕНИЯ ВЗАИМОСВЯЗАННЫХ ФОРМ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И ЗОБА У ДЕТЕЙ В УСЛОВИЯХ СОЧЕТАННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ХИМИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ ТЕХНОГЕННОГО И ПРИРОДНОГО ГЕНЕЗА (результаты клинико-лабораторного и инструментального обследования)	99

3.1. Современные представления о патогенетических особенностях бронхиальной астмы и нарушений функционального состояния щитовидной железы у детей	99
3.2. Особенности состояния функции внешнего дыхания у детей с бронхиальной астмой и зобной трансформацией при сочетанном природно-техногенном воздействии химических факторов	106
3.3. Цитоморфологические особенности зобной трансформации щитовидной железы у больных бронхиальной астмой	115
3.4. Клинико-лабораторные особенности нарушений здоровья у детей с бронхиальной астмой и эндемическим зобом	136
3.4.1. Функциональное состояние тиреоидной системы	136
3.4.2. Функциональное состояние иммуноаллергологического статуса у детей с бронхиальной астмой в условиях воздействия химических факторов природно-техногенного генеза	162
3.4.3. Состояние системы антиоксидантной защиты организма у детей с бронхиальной астмой и зобом	200
 Глава 4. ОБОСНОВАНИЕ ПРИНЦИПОВ И ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РАСШИРЕНИЯ И ОПТИМИЗАЦИИ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ С ЗОБОМ НА ФОНЕ ПОВЫШЕННОЙ КОНТАМИНАЦИИ БИОСРЕД	
4.1. Современные аспекты лечения бронхиальной астмы у детей	205
4.2. Обоснование концепции и принципов оптимизации противовоспалительного лечения бронхиальной астмы у детей в условиях сочетанного санитарно-гигиенического неблагополучия среды обитания	211
4.3. Оценка эффективности инфузионно-детоксикационной и иммуномодулирующей терапии как элемента расширения базисного лечения бронхиальной астмы у детей с зобом	218
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	232
ПРИЛОЖЕНИЯ	246
БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК	258

Contents

INTRODUCTION	10
Chapter 1. EPIDEMIOLOGICAL PECULIARITIES OF PREVALENCE AND FORMATION OF BRONCHIAL ASTHMA AND ENDEMIC GOITER IN CHILDREN UNDER INDUSTRIAL CHEMICAL EXPOSURE	13
1.1. The Epidemiological Assessment and Prognosis of Bronchial Asthma Prevalence in Children	13
1.2. The Epidemiological Assessment and Prognosis of the Thyroid Pathology Prevalence in Children	17
1.3. The Prevalence of the Combined Forms of Bronchial Asthma and Endemic Goiter in Children under Industrial Load and of Natural Iodine Deficiency	25
1.4. The Peculiarities of Echostructure Disorder and Extent of Thyroid Volume in Children with Bronchial Asthma under the Various Extent of Industrial and Natural Impact	42
1.5. Thyroid Echostructure Assessment in Children with Bronchial Asthma Depending on the Intensity of the Impact of Industrial and Natural Factors	56
Chapter 2. CLINICAL PECULIARITIES OF DEVELOPMENT AND COURSE OF ASSOCIATED FORMS OF BRONCHIAL ASTHMA AND GOITER IN CHILDREN UNDER COMBINED IMPACT OF CHEMICAL FACTORS OF INDUSTRIAL AND NATURAL GENESIS	73
2.1. The Problem of Formation of Respiratory Apparatus and Thyroid Pathology in Children under Industrial Chemical Factors Exposure	73
2.2. The Peculiarities of Development and Clinical Course of Bronchial Asthma in Children with Endemic Goiter in Age-specific Aspect	83
Chapter 3. PATHOGENETIC PECULIARITIES OF DEVELOPMENT AND COURSE OF ASSOCIATED FORMS OF BRONCHIAL ASTHMA AND GOITER IN CHILDREN UNDER THE COMBINED IMPACT OF CHEMICAL FACTORS OF INDUSTRIAL AND NATURAL GENESIS (the results of clinic laboratorial and instrumental examination)	99
3.1. Modern Views on Pathogenetic Peculiarities of Bronchial Asthma and Thyroid Functional State Disorder in Children	99
3.2. Peculiarities of State of External Respiration Function in Children with Bronchial Asthma and Goiter Transformation under the Combined Industrial and Natural Impact of Chemical Factors	106

3.3. Cytomorphologic Peculiarities of Goiter Transformation of Thyroid Gland in Bronchial Asthma Patients	115
3.4. Clinical Laboratory Peculiarities of Health Disorders in Children with Bronchial Asthma and Endemic Goiter	136
3.4.1. Functional State of the Thyroid System	136
3.4.2. Functional State of the Immune Allergic Status in Children with Bronchial Asthma under the Impact of Chemical Factors of Industrial and Natural Genesis	162
3.4.3. The State of the Antioxidant Defense System of the Body in Children with Bronchial Asthma and Goiter	200
Chapter 4. SUBSTANTIATION F PRINCIPLES AND THE EFFICIENCY ASSESSMENT OF EXPANSION AND OPTIMIZATION OF BASIC BROCHIAL ASTHMA THERAPY IN CHILDREN WITH GOITER UNDER THE INCREASED BIOMEDIA CONTAMINATION	205
4.1. Modern Aspects of Bronchial Asthma Treatment in Children	205
4.2. Substantiation of the Conception and Principles of Optimization of Antiphlogistic Asthma Treatment in Children under Combined Adverse Hygiene and Sanitary Conditions	211
4.3. The Efficiency Assessment of the Infusion and Detoxication and Immunomodulatory Therapy as the Element of Expansion of Basic Brochial Asthma Therapy in Children with Goiter	218
CONCLUSION	232
APPENDIX	246
REFERENCES	258

Список сокращений

АОА – антиоксидантная активность
АОЗ – антиоксидантная защита
АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ – аспартатаминотрансфераза
БА – бронхиальная астма
МДА – малоновый диальдегид
М – математическое ожидание
ОРВИ – острые респираторно-вирусные инфекции
ПОЛ – перекисное окисление липидов
ТТГ – тиреотропный гормон
Т₃ – трийодтиронин
Т₄ – тироксин
ТПО – тиреоидная пероксидаза
ТГ – тиреоглобулин
ТГГ – тиреоидный гормоногенез
УЗИ – ультразвуковое исследование
ФВД – функция внешнего дыхания

Введение

Бронхиальная астма (БА) у детей как широко распространенное аллергическое заболевание с неблагоприятным прогнозом (М.Я. Студеникин, 1998; И.И. Балаболкин, 1998, 2003) является важнейшей проблемой здравоохранения (А.А. Баранов, И.И. Балаболкин, 2006; А.Г. Чучалин, 1997, 1998, 2002; Г.Б. Федосеев, 1996, 2000, 2001; Доклады экспертов ВОЗ, 1996, 1998, 2002). Эпидемиологическими исследованиями, в соответствии с Международной программой ISAAC, установлен наиболее высокий уровень БА у детей – 10–15 % (А.Г. Чучалин, 1995, 2003; Н.А. Геппе, 2001; ISAAC, 1998). В настоящее время в России продолжается рост распространенности БА, особенно среди детей промышленно развитых территорий; отмечаются ранняя манифестация и частая хронизация аллергического процесса, склонность к последующему прогрессированию. Протекая, как правило, в сочетании с несколькими аллергическими и соматическими нозологиями, БА все чаще продолжается во взрослом состоянии (А.А. Баранов, И.И. Балаболкин, 2006; А.А. Тюрин, 1997; Ю.С. Каганов, 1995). В современных условиях в 12–14 % случаев бронхиальная астма у детей приобретает тяжелое течение, занимая в структуре детской инвалидности третье-четвертое место. При проведении базисного противовоспалительного лечения нередко наблюдается резистентность к терапии кромоном, растет число гормонозависимых форм заболевания. В этой связи на современном этапе актуальным остается дальнейшее изучение факторов риска формирования БА у детей и механизмов их сочетанного воздействия.

Проблема представляет особую актуальность для техногенно-нагруженных территорий с геохимическими аномалиями, прежде всего йодным дефицитом (Г.Г. Онищенко, Ю.А. Рахманин, 2005; Б.Т. Величковский, 1991). Многими исследователями (А.Г. Чучалин, 1995–1999; Ю.Е. Вельтищев, 1996; С.М. Гавалов, 1996; С.В. Брезгина, 1996; Ю.Л. Мизерницкий, 1998) доказано негативное влияние техногенного загрязнения окружающей среды на распространенность и тяжесть БА у детей, что позволило отнести ее к экологически обусловленным заболеваниям и считать маркером техногенного загрязнения среды обитания.

Исследованиями Л.А. Щеплягиной (2000), Э.П. Касаткиной (2003) и другими установлено негативное влияние йоддефицитных состояний и эндемического зоба не только на распространенность физических и интеллектуальных нарушений у детей, но и на уровень большинства классов соматических болезней. Доказано, что у детей с зобом в два раза чаще встречается патология органов дыхания. Сочетанное потенцирующее воздействие техногенных и геохимических факторов риска различной степени выраженности создает условия для возникновения устойчивых клинико-патогенетических предпосылок формирования патоморфоза бронхиальной астмы у детей с зобом, обуславливает рост распространенности и особенности ее течения в каждом регионе.

Вместе с тем в настоящее время мало изучена проблема сочетанного влияния техногенной нагрузки и зобной эндемии на формирование бронхиальной астмы у детей. Педиатры первичного звена недостаточно насторожены в отношении частого развития прогностически неблагоприятного сочетания БА с зобом у детей в условиях промышленно развитых и эндемичных по йоду территорий. Существующие методы лечения и профилактики бронхиальной астмы не предусматривают выявления и коррекции патогенетически значимой взаимосвязи заболевания с системным воздействием химических факторов риска геотехногенного генеза. Встает вопрос об оптимизации базисного лечения бронхиальной астмы.

Решение этих проблем позволит совершенствовать методологию диагностики патоморфоза ассоциированных форм бронхиальной астмы и тиреомегалии. В частности, позволит своевременно выявлять и оценивать факторы риска формирования, степень распространенности, особенности морфофункциональных и клинических проявлений ассоциированных форм БА у детей с эндемическим зобом в условиях сочетанного воздействия факторов природно-техногенного генеза. Возможно будет клинически диагностировать и лабораторно подтверждать наличие патологического процесса на ранних этапах развития, адекватно оценивать степень тяжести и прогнозировать течение заболевания, что будет способствовать повышению эффективности терапии и значительному улучшению качества жизни больного.

Учет выявленных нарушений иммуно-аллергологического, антиоксидантного и тиреоидного статусов, являющихся взаимосвязанными звеньями патогенетического механизма развития БА у детей с относительной функциональной недостаточностью щитовидной железы или абсолютным дезадаптивным снижением тиреоидного гормоногенеза, позволит научно обосновывать эффективные методы коррекции и вторичной профилактики.

Полученные закономерности позволят устанавливать научно-обоснованные принципы построения программ диагностики, лечения и первичной профилактики аллергопатологии, в первую очередь БА, у детей с зобом, учитывающие механизмы взаимоотношения комплекса струмогенных факторов: природного йодного дефицита и техногенной химической нагрузки. Кроме того, реализация полученных результатов в педиатрии, гигиене и медицине окружающей среды позволит расширить алгоритм обследования, диспансеризации, разработки технологий коррекции, повысить эффективность организационно-методического сопровождения при оказании специализированной медицинской помощи детям на территориях с сочетанным воздействием факторов природно-техногенного генеза.

Авторы выражают благодарность сотрудникам Пермского краевого научно-исследовательского клинического института детской патологии, представившим материалы для подготовки настоящей монографии: д.м.н., проф. О.Ю. Устиновой, д.м.н., проф. О.В. Долгих, к.т.н. Д.А. Кирьянову, д.б.н. Т.С. Улановой, к.м.н. О.В. Возгомент, К.П. Лужецкому.

Глава 1

Эпидемиологические особенности распространенности и формирования бронхиальной астмы и эндемического зоба у детей в условиях техногенного химического воздействия

1.1. Эпидемиологическая оценка и прогноз распространенности бронхиальной астмы у детей

Дыхательная система ребенка наиболее тесно связана с внешней средой, и антропогенное загрязнение атмосферы не может не сказаться на ее состоянии. Огромная поверхность легких (30–80 м²) без всякого отбора поглощает любые загрязнения, присутствующие в воздухе (И.И. Балаболкин 1995, 1998, 2002). В условиях высокой чувствительности иммунной системы к антропогенным экотоксикантам воздушной среды у детей часто развиваются аллергические заболевания бронхо-легочной системы, среди которых БА имеет наибольший удельный вес. По мнению Б.Т. Величковского (1991) и других авторов, рост аллергических заболеваний легких и бронхиальной астмы связан с сочетанным воздействием на организм антигенов и ксенобиотиков (Б.Т. Величковский, 1991, 2003; Л.А. Дуева, 1995; Ю.Л. Мизерницкий, 1998, 2002). Немаловажную здесь играет и йодный дефицит с сопровождающими его нарушениями тиреоидного гормоногенеза и зубной трансформацией (И.В. Терещенко, 1996, 2000; Л.А. Щеплягина, 1998). Но эта проблема у детей еще недостаточно изучена. Нормальное функционирование щитовидной железы и иммунной системы является важным гарантом общего здоровья ребенка. В связи с этим даже при транзиторной недостаточности тиреоидных гормонов, ранним манифестным отражением которой является тиреомегалия, могут проявляться симптомы того иммунопатологического заболевания, внутренняя готовность к которому была сформирована предшествующими генетическими факторами (атопия) или теми же нефизиологическими влияниями внешней среды на иммуно-нейроэндокринные регуляторные механизмы гомеостаза

(О.Б. Святкина, 1987; В.В. Фокеева, 1995; В.В. Фадеев, 2005). В первую очередь это относится к бронхиальной астме, которая развивается на фоне иммунных нарушений, обусловленных как наследственной предрасположенностью, так и внешнесредовыми воздействиями (И.И. Балаболкин, 2002, 2003). При этом они носят разнонаправленный характер в Т- и В-клеточном звеньях и макрофагальном звене иммунитета. Способность к фагоцитозу считается одной из основных функций клеток крови, характеризующих естественную резистентность и отражающих активность системы врожденного иммунитета (Г.И. Виноградов, 1978, 1989). Снижение этого показателя считается важным фактором, который отражает иммунологическую недостаточность у детей, являющуюся патогенетической основой формирования или более тяжелого и длительного течения бронхиальной астмы.

*Результаты эпидемиологической оценки и прогноза
распространенности бронхиальной астмы у детей
Пермской области*

Высокий уровень загрязнения территорий Пермской области ведет к ухудшению демографической ситуации и росту заболеваемости, в том числе и экологически обусловленной. Анализ заболеваемости детского населения по отдельным классам болезней, в соответствии с данными государственной медицинской статистичности, показал, что уровень болезней органов дыхания в структуре детской заболеваемости стабильно занимает первое место и характеризуется продолжающимся ростом. Показатель распространенности болезней органов дыхания среди детей области составил в 2005 г. 1280,2 ‰, прирост за 3 года – 13,6 %, за 5 лет – 18,6 %, за 10 лет – 67,9 %.

Из класса болезней органов дыхания наиболее быстрыми темпами растет заболеваемость бронхиальной астмой, являющейся наиболее типичной экологозависимой патологией. Распространенность бронхиальной астмы в 2005 г. составила 15,95 ‰, что в 1,5 раза выше аналогичного показателя по Российской Федерации (10 ‰). Темп прироста за 3 года составил 14,9 %, за 5 лет – 48,5 %, за 10 лет – 396,6 %. Неблагоприятным является и прогноз заболеваемости бронхиальной астмой у детей. Крат-

косрочный расчетный прогноз (на период до 2008 г.) по распространенности среди детей Пермской области бронхиальной астмы составляет: в оптимистическом варианте – 18,4 ‰, в пессимистическом – 25,2 ‰.

Рост уровня бронхиальной астмы среди детей в целом по области в 1,5 раза опережает увеличение первичной обращаемости по поводу данного заболевания органов дыхания. Диагноз бронхиальной астмы, установленный впервые в жизни у ребенка, в 2005 г. зарегистрирован в 2,6 случаях на 1000 детей, темп прироста за 10 лет составил 259,2 %.

Показатель распространенности бронхиальной астмы среди детского населения выше среднеобластного уровня в 2005 г. имели следующие территории: г. Губаха (29,4 %), Кунгур (22,9 %), Пермь (19,8 %), Александровск (18,3 %), Лысьва (17,4 %); районы Красновишерский (28,0 %), Уинский (27,3 %), Кишертский (26,7 %), Бардымский (23,9 %), Октябрьский (21,8 %), Нытвенский (21,5 %), Добрянский (20,8 %), Еловский (20,3 %), Очерский (20,1 %), Оханский (16,4 %) (приложение А, табл. 1). Несмотря на отсутствие БА в качестве причин смерти у детей и подростков, у взрослого населения трудоспособного возраста БА является одной из причин смерти: ее доля в структуре причин смерти в 2005 г. составила 2 %, что превышает долю смертности от отдельных болезней органов дыхания, например от бронхита (в 14 раз и больше).

Эпидемиологическая оценка заболеваемости детей БА за 10-летний период и ее прогноз до 2007 г. по зонам с различной интенсивностью воздействия природно-техногенных химических факторов показали, что наиболее неблагоприятные тенденции в динамике заболеваемости характерны для территорий с сочетанной техногенной нагрузкой и йодным дефицитом (рис. 1.1).

Величины относительного и атрибутивного риска подтверждают более высокий вклад техногенного фактора в заболеваемость БА по сравнению с йодным дефицитом (табл. 1.1).

Совместное воздействие повышенной техногенной химической нагрузки и природно-обусловленного йодного дефицита значительно увеличивают риск развития БА по сравнению с изолированным.

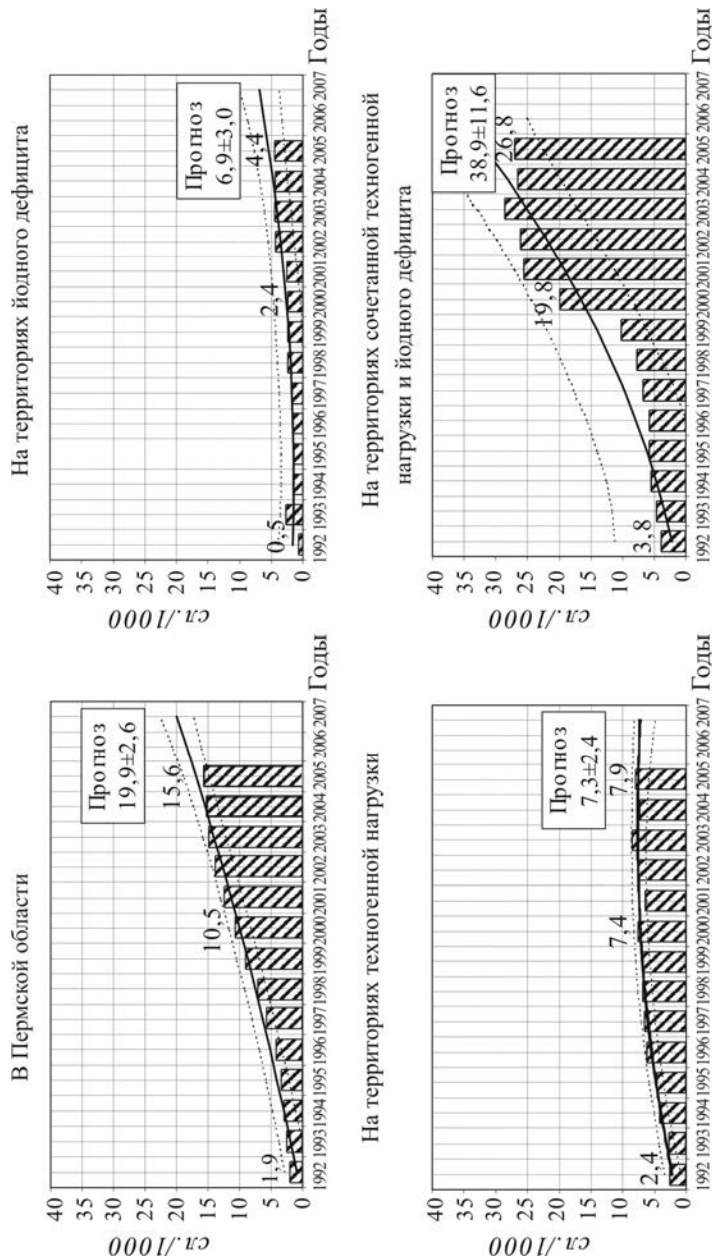


Рис. 1.1. Динамика и прогноз заболеваемости бронхиальной астмой у детей в Пермской области ($p < 0,05$)

Таблица 1.1

**Относительная значимость факторов риска заболеваемости
 детей БА (по данным медицинской статистики)**

Факторы риска	Показатели риска		
	р	относи- тельный	атрибутив- ный, ‰
Повышенная техногенная химическая нагрузка на фоне нормального йодного обеспечения	< 0,05	2,2	9,0
Йодный дефицит на фоне минимальной техногенной химической нагрузки	< 0,05	1,04	0,57
Повышенная техногенная химическая нагрузка в сочетании с йодным дефицитом	< 0,05	2,4	9,57

**1.2. Эпидемиологическая оценка и прогноз
 распространенности тиреоидной патологии у детей**

Влияние эндемического зоба природно-техногенного генеза на формирование соматической патологии у детей является важной как экологической, так и медико-социальной проблемой, так как ведет к возрастанию ассоциированных с факторами экологического риска расстройств здоровья, в том числе аллергопатологии (Н.В. Авдеенко, А.А. Ефимова, И.И. Балаболкин, 1989).

Природная йодная недостаточность и степень ее выраженности определяют особенности формирования и течения зобной эндемии у детей. В связи с тем, что йод является составной частью молекул гормонов щитовидной железы (тироксина и трийодтиронина), длительное проживание детей в условиях природного йодного дефицита может сопровождаться нарушением тиреоидного гормоногенеза с развитием гипопункции щитовидной железы. Нарастание тяжести эндемии непременно влечет за собой увеличение случаев зобной трансформации щитовидной железы с признаками субклинического или манифестного гипотиреоза, который задолго до минимальных клинических проявлений у детей становится причиной возникновения расстройств здоровья, ассоциированных с зобом (О.Г. Алексеева, Л.А. Дуева, 1978; Л.А. Щеплягина, 1998; Л.И. Браверманн, 2000; Т.К. Касаткина, 2002).

В настоящее время общепризнано, что йоддефицитный зоб – это скрытый гипотиреоз, так как гиперплазированная

тиреоидная ткань лишь на время может поддерживать эутиреоидное состояние (И.В. Терещенко, 1996, 2000; Э.П. Касаткина с соавт., 2000). При повышении потребности организма в гормонах щитовидной железы (экологический стресс, возраст усиленного вытяжения, заболевания и т.д.) гипотиреоидный обмен начинает оказывать выраженное системное воздействие на весь организм (А.А. Баранов, Л.А. Щеплягина, 1998). Высокая частота субклинического гипотиреоза создает реальные условия для появления групп детей с повышенной заболеваемостью и дисгармоничным физическим развитием. Доказано, что на эндемичных по зобу территориях у детей в различные периоды детства возникает целый ряд соматических заболеваний, обусловленных прямым влиянием на организм йодной недостаточности, сопровождающейся последующим развитием гипопункции щитовидной железы и зоба (зобассоциированных заболеваний) (К.И. Тураева, 1975; Т.Е. Таранушенко, 1999). Так, у новорожденных формируются врожденные пороки развития, врожденный гипотиреоз, кретинизм, у детей и подростков – задержка умственного и физического развития, снижение успеваемости, высокая заболеваемость и склонность к хроническим заболеваниям, нарушение полового развития (А.А. Баранов, Л.А. Щеплягина, 1998; G. Benker, 1997). Известным фактом является то, что в районах со среднетяжелым йодным дефицитом распространенность хронических болезней у детей в 1,5–2,0 раза выше, чем в среднем по России (М.Я. Студеникин, 1998; Л.А. Щеплягина, 1998, 1999). Имеется ряд особенностей в структуре заболеваемости: первое ранговое место занимают болезни эндокринной системы, нарушения обмена веществ и иммунитета (734,2 ‰). Основной вклад в формирование данного класса вносят болезни щитовидной железы (зоб II–III степени), что составляет 92,5 % от общего числа болезней этого класса (Л.А. Щеплягина, 1998). Второе ранговое место принадлежит болезням органов дыхания (534,6 ‰), среди которых значительно распространены хронические болезни миндалин, аденоиды (201,3 ‰) и хронический фарингит (119,7 ‰).

На фоне зоба выше уровень большинства классов соматических болезней. Так, распространенность болезней органов дыхания у детей, имеющих увеличение щитовидной железы, в 2 раза

выше, по сравнению с распространенностью данной патологии у детей без зоба. Чем больше размер зоба, тем выше риск развития любого хронического заболевания) (А.А. Баранов, Л.А. Щеплягина, И.В. Терещенко, 2000). Вероятность формирования хронического заболевания при зобе I степени повышается на 24 %, при II–III степени – на 45 %. Кроме того, установлено, что хронические болезни на эндемичной территории со среднетяжелым природным йодным дефицитом формируются с первых лет жизни и число болезней увеличивается с возрастом. При этом подъемы хронической заболеваемости полностью совпадают с пиками распространенности зоба, что свидетельствует об их взаимосвязи (М.В. Велданова, 2000, 2001).

В условиях зобной эндемии появилась тенденция к росту аутоиммунного тиреоидита у детей в пубертатном возрасте (В.В. Фадеев, Г.А. Мельниченко, Г.А. Герасимов, 2001; В.И. Кандор, 2002). Известно о патогенетической связи аутоиммунных тиреопатий с характером и тяжестью течения аллергических заболеваний (хронической крапивницы, ангионевротического отека, бронхиальной астмы, атопической экземы, поллинозов), о благоприятном влиянии терапии заболевания щитовидной железы не только на тиреоидный статус, но и, как следствие, на течение сочетанного аллергического заболевания (М.Я. Студеникин, 1998; М.Я. Студеникин, И.И. Балаболкин, 1998).

В настоящее время в каждом конкретном регионе существует целый комплекс биогеохимических, гигиенических и социально-экономических условий проживания. Следовательно, в механизме формирования йоддефицитных состояний определенную этиопатогенетическую роль играет сочетанное воздействие струмогенных факторов различного генеза, в том числе природный дефицит йода, микроэлементный дисбаланс, токсичная химическая нагрузка, нефизиологическая структура питания (Л.А. Щеплягина с соавт., 1995; O. Oliveri et al., 1996; В.В. Утенина, 1999). Перечисленные факторы, выступая в качестве струмогенов, могут оказывать прямое токсическое действие на ткань щитовидной железы или вмешиваться в различные стадии йодного обмена и нарушать гормоногенез (И.В. Терещенко, 1996; В.В. Утенина, 1999). Имеются данные о корреляционной зависи-

мости между распространением тиреоидной патологии и аномалиями содержания в окружающей среде фтора, брома, кальция, марганца, кобальта, стронция, цинка, меди, хрома, ртути, молибдена (М.В. Велданова, 2001). Для эндемии зоба в современных условиях характерен не только рост пораженности зобом детей к пубертатному периоду, но и формирование тиреомегалии с первых лет жизни. При этом пораженность детей зобом из районов, где легкая йодная недостаточность сочетается с высокой техногенной нагрузкой, выше аналогичных по уровню йодного дефицита территорий без антропогенной нагрузки (С.В. Алексеев, 1995; В.А. Агейкин, 1990). Доказано, что струмогенными факторами, поддерживающими и усугубляющими степень выраженности зобной эндемии на фоне гипойодоза, являются повышенное содержание в организме токсичных металлов (свинца, хрома, марганца, никеля до 1,5–5 раз) и органических соединений (бензола, толуола, метанола, ацетона, ксилола до 2–43 раз), а также микроэлементный дефицит (пониженная в 1,4 раза, по сравнению с физиологической нормой, концентрация цинка в крови). При этом чувствительность к химическим факторам возрастает с уменьшением возраста ребенка (В.В. Утенина, 1999; М.А. Землянова, 2002). Эффекты действия техногенных химических факторов могут суммироваться с влиянием алиментарного дефицита жизненно важных микроэлементов и вызывать функциональные и структурные изменения в щитовидной железе (О.П. Ликашина, 1999). В связи с этим к абсолютному йодному дефициту присоединяется относительная йодная недостаточность, что объясняет низкую эффективность принятых в настоящее время массовых стандартных методов йодной профилактики и индивидуальных методов коррекции выявленных нарушений (Л.А. Щеплягина, 2000; Н.Ю. Свириденко, Г.А. Герасимов, И.В. Сваховская, 2001).

В условиях, когда организм подвергается воздействию преимущественно природного йодного дефицита без участия техногенных экотоксикантов, по мнению ряда авторов, зобная трансформация заканчивается на этапе активизации выработки тиреотропного гормона в гипофизе (Э.П. Касаткина, 2000, 2001; Н.Т. Старкова, 2002). Он стимулирует рост щитовидной железы

за счет увеличения размеров и числа тиреоцитов. Дополнительное количество функционирующих клеток способствует максимально эффективному использованию щитовидной железой ограниченного количества йода для синтеза тиреоидных гормонов. В результате транзиторный гипотиреоз сменяется эутиреозом (Н.Т. Старкова, 2002; Э.П. Касаткина, М.И. Мартынова, В.А. Петеркова, 2003).

Необходимость изучения особенностей формирования эндемического зоба у детей, степени его увеличения в условиях воздействия природных и техногенных стромогенов, динамики в возрастном аспекте обусловлена потенциальной опасностью развития асимптоматической хронической гипотироксинемии. В течение длительного времени она имеет латентное течение или маскируется сочетанной аллергической патологией или иммунодефицитными состояниями (Л.А. Цывенкова, 2004). Известно, что любой эндемический зоб, независимо от причины, является компенсаторной реакцией организма в ответ на снижение уровня тиреоидных гормонов. В условиях длительного воздействия повреждающих факторов резервные компенсаторные возможности зобоизмененной железы достаточно быстро истощаются, и без своевременной коррекции дальнейшее увеличение ее размеров уже не в состоянии компенсировать и ликвидировать гипотироксинемия. Легкий, но длительно невыявленный асимптоматический гипотиреоз задолго до манифестации ухудшает состояние здоровья детей и усугубляет патогенетически ассоциированную с ним соматическую патологию (Г.А. Юсупов, 1991; М.А. Юдаев, 2000). Он манифестирует в ситуациях, когда требуется более высокий уровень гормонов: на фоне эмоционального и экологически обусловленного стресса, пубертатного возраста, тяжелых заболеваний, причем часто выявляется у детей случайно, как «клиническая находка», и с большим опозданием. Таким образом, длительно существующий зоб ведет к множественным, до определенного времени скрытым нарушениям в детском организме, отягощает основное заболевание и имеет тенденцию к развитию клинически выраженных форм гипотиреоза (И.В. Терещенко, 1996, 2000).

С другой стороны, щитовидная железа обладает повышенной чувствительностью к действию вредных факторов окружающей среды, являясь своеобразным «индикатором» экологического неблагополучия. Степень выраженности происходящих в ней патологических процессов зависит также от наличия единых патогенетических звеньев с формирующимися в этих условиях соматическими заболеваниями (Г.И. Виноградов, 1978; Ю.Е. Вельтищев, 1992; Н.В. Зайцева, Н.И. Аверьянова, И.П. Корюкина, 1997). При этом щитовидной железе принадлежит ведущая роль в поддержании адаптации растущего организма к действию геохимических и антропогенных внешнесредовых факторов. Остается не до конца изученной проблема переходных состояний от нормы к патологии. Некоторые авторы (Н.Т. Старкова, 2002) полагают, что гиперплазия паренхимы щитовидной железы, начинающаяся как компенсаторная реакция организма на недостаточное снабжение его тироксином, затем переходит в патологический процесс (Н.Т. Старкова, 2000; В.В. Фадеев, 2005). Начиная с определенной стадии развития зоба, особенно когда присоединяются иммунопатологические процессы и нарушения морфофункциональной структуры, тиреомегалия теряет зависимость от внешних факторов и зоб становится постоянно прогрессирующим. И, наоборот, у иммунокомпрометированных больных возможно наиболее раннее присоединение патологии щитовидной железы и формирование более глубоких структурных изменений в ней под действием стромогенных факторов (И.В. Терещенко, 1996).

Эндокринная, нервная и иммунная системы играют координирующую роль в обеспечении адаптации организма к воздействию факторов внешней среды (И.Н. Масликова, 2002; Н.А. Агаджанян, Р.М. Баевский, А.П. Берсенева, 2001). Эндокринная система через секретируемые гормоны обеспечивает постоянство внутренней среды, необходимое для организма в целом, особенно в условиях воздействия неблагоприятных факторов среды обитания. Осуществляя связь между различными тканями и клетками, гормоны участвуют в регуляции функций органов и систем. Изменения в функционировании желез внутренней секреции, особенно нарушение тиреоидного гормонорегулирования при широко распространенной зобной эндемии, может ока-

зывать существенное влияние на формирование разнообразной соматической патологии, в первую очередь, зобассоциированных заболеваний, к которым относится бронхиальная астма (В.И. Трофимов, Н.Л. Вишневская, 1989; К.А. Махмуджанова, 1990; Н.В. Семенова, 1997). Соматические заболевания могут быть причиной медленного и клинически длительное время невыраженного развития многочисленной сопутствующей эндокринной патологии, от диффузного нетоксического зоба до гипотиреоза и аутоиммунного тиреоидита.

Становление иммунной системы, помимо физического и психомоторного развития, во многом зависит от полноты удовлетворения потребности детского организма в гормонах щитовидной железы. Доказано, что тиреотропные гормоны обладают иммуностимулирующими свойствами: тироксин и трийодтиронин повышают функциональную активность В-клеток, антителообразование, влияют на фагоцитарную активность лейкоцитов периферической крови (В.В. Утенина, А.И. Смолягин, Е.В. Попова, 1998; А.В. Караулов, 1999). В норме у детей с возрастом происходит становление фагоцитарной функции нейтрофильных лейкоцитов с характерным для нее гуморальным механизмом стимуляции, изменениями компонентов микробиоцидных и оксидантных систем, генерирующих сверхокисные радикалы (Ю.Е. Вельтишев, 1996).

В литературе недостаточно освещен вопрос о динамике неспецифической иммунной защиты у детей с бронхиальной астмой в зависимости от йоддефицитных состояний и экотоксикантной нагрузки и изменений их в этих условиях в возрастном аспекте.

*Результаты эпидемиологической оценки и прогноза
распространенности тиреоидной патологии у детей
Пермской области*

Результаты проведенных исследований показали, что в целом по Пермской области и, в частности, на промышленно нагруженных территориях продолжается рост распространенности среди детей эндокринных заболеваний, являющихся также индикаторными в отношении неблагоприятных экологических факторов (рис. 1.2).

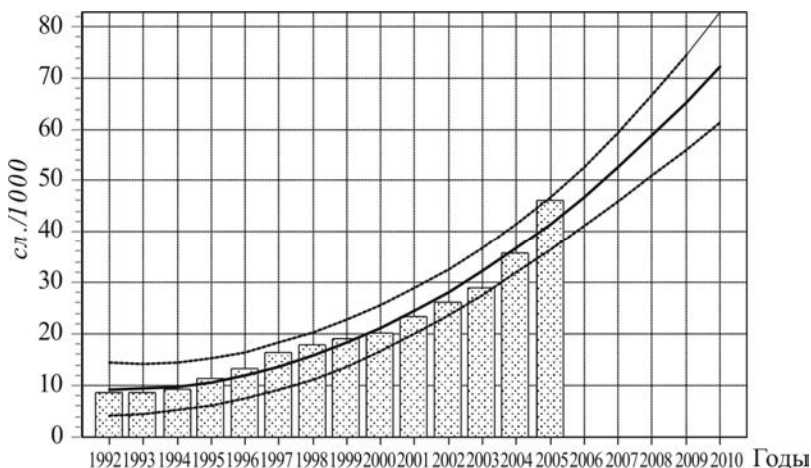


Рис. 1.2. Динамика и прогноз распространенности среди детского населения (от 0 до 18 лет) Пермской области болезней эндокринной системы

На территориях с доказанным дефицитом йода, в том числе и в Пермской области, при недостаточном поступлении йода в организм формируются нарушения состояния здоровья у населения, которые определяются как йоддефицитные заболевания. Среди йоддефицитных заболеваний идентифицируется собственно эндемический зоб, аутоиммунный тиреоидит, субклинический гипотиреоз и другие формы тиреоидной патологии. В г. Перми удельный вес эндемического зоба в структуре йоддефицитных заболеваний составляет 55,2 %, субклинического гипотиреоза – 14,2 %, аутоиммунного тиреоидита – 30,6 % (Л.В. Софронова, 2001). Распространенность эндемического зоба в Пермской области у детей 6–12 лет (по данным пальпации) составляет 29,7 %. На промышленно развитых территориях (г. Губаха, Березники, Пермь, Чусовой, Лысьва, Соликамск, Кизел; Чернушинский, Куединский, Октябрьский, Пермский, Уинский, Чердынский и Горнозаводский районы) установлено наибольшее количество случаев увеличения размера щитовидной железы (33,0–46,7 % детей) (Л.В. Софронова. 2001; Н.В. Зайцева, М.А. Землянова, 2002). Необходимо отметить наличие значительной частоты зоба во всех возрастных группах

и рост заболеваемости детей зобом с возрастом. Распространенность зоба в 7–8 лет составляет 14,3–23,3 %, 9–10 лет – 27,0–34,0 %, 11–12 лет – 30,1–35,5 %. Половые различия в распространенности данной патологии отсутствуют (Л.В. Софронова, 2001). Перечисленные черты являются специфическими для зоба у детей Пермской области.

Таким образом, эпидемиологическая оценка заболеваемости детей Пермской области бронхиальной астмой, отнесенной Всемирной организацией здравоохранения к индикаторным заболеваниям в отношении экологических факторов, и эндемическим зобом – приоритетной патологии в группе йоддефицитных заболеваний, – свидетельствует о наличии выраженных негативных тенденций в условиях техногенного воздействия и требует детального исследования особенностей формирования и течения патологии при их ассоциации.

1.3. Распространенность у детей сочетанных форм бронхиальной астмы и эндемического зоба в условиях техногенной нагрузки и природного йодного дефицита

Оценка частоты встречаемости БА у детей с эндемическим зобом выполнена в 13 городах и 26 районах Пермской области, характеризующихся различной степенью комплексного влияния природного йодного дефицита и техногенной химической нагрузки.

Углубленным обследованием охвачено 2 250 детей в возрасте 2–16 лет, проживающих на территориях Пермской области с различным уровнем воздействия геотехногенных факторов. Среди обследованных мальчики составили 53,6 %, девочки – 46,4 %. В промышленных городах проживали 65,4 %, в районах области – 34,6 %. Дети распределены на 2 группы по ведущему диагнозу. Основная группа – дети с БА (1108 человек или 49,2 %, из них 441 – с зобом); легкая форма БА диагностирована у 13 % детей, средне-тяжелая форма – у 72 % больных, тяжелое течение БА – у 15 % детей. Группа сравнения состояла из детей с другими нозологиями (1142 ребенка – 50,8 % всей выборки, из них 315 – с зобом). Последние включали патологию желудочно-кишечного тракта (в основном, функциональную) и нервной

системы (синдром вегетативных дисфункций). Диагнозы верифицированы в соответствии с МКБ-10 на основании клинических и лабораторных данных.

Для выявления сочетанного влияния токсикантной нагрузки и природного йодного дефицита на особенности формирования и течения бронхиальной астмы у детей с зобом все территории Пермского региона подразделены на пять зон в соответствии с проведенной кластеризацией:

I – зона, характеризующаяся повышенной техногенной нагрузкой и нормальным йодным обеспечением, включала территорию г. Чайковский. Всего 68 детей, из них с БА – 29, с другой патологией – 39 человек.

II – зона, характеризующаяся умеренной техногенной нагрузкой и легким йодным дефицитом, включала территории 16 районов Пермской области (Бардымский, Березовский, Горнозаводский, Добрянский, Кисертский, Красновишерский, Куединский, Кунгурский, Лысьвенский, Ординский, Пермский, Сивинский, Соликамский, Чердынский, Чернушинский, Чусовской). Всего 778 детей, из них с БА – 356, с другой патологией – 422 ребенка.

III – зона, характеризующаяся легким йодным дефицитом без техногенной нагрузки, включала территории 10 районов области (Большесосновский, Верещагинский, Ильинский, Карагайский, Нытвенский, Оханский, Очерский, Сивинский, Суксунский, Частинский). Всего 258 детей, в том числе детей с БА – 165, с другой патологией – 93 ребенка.

IV – зона, характеризующаяся повышенной техногенной нагрузкой и умеренным йодным дефицитом, состояла из территорий 7 городов Пермской области (Александровск, Добрянка, Кизел, Лысьва, Соликамск, Чусовой, Пермь). Всего контингент обследования составил 615 детей, из них 300 человек – с БА, 315 детей – с другими нозологиями.

V – зона, характеризующаяся высокой техногенной нагрузкой и умеренным йодным дефицитом, состояла из территорий 4 городов региона (Березники, Гремячинск, Губаха, Краснокамск). Всего 452 ребенка, из них 218 – с бронхиальной астмой, 234 ребенка – с другой патологией.

Базовыми для проведения последующих углубленных исследований стали территории и дети I, III и V зоны. С целью выявления эпидемиологических, клинических и морфофункциональных особенностей БА у детей с зобом все больные разделены на пять возрастных групп в соответствии с общепринятыми рекомендациями: 0–2 лет, 3–6 лет, 7–9 лет, 10–12 лет, 13–14 лет, 15–16 лет.

Для определения влияния сочетанного воздействия техногенных химических факторов и природного йодного дефицита на формирование БА у детей с зобом провели сравнительную оценку частоты зобной трансформации у детей, страдающих БА и другой патологией (табл. 1.2).

Таблица 1.2

**Распространенность эндемического зоба у детей
 с бронхиальной астмой в сравнении с другой патологией**

Территория	Наличие зобной трансформации				
	Дети всей выборки, % $\pm m$	Дети с бронхиальной астмой		Дети с другой патологией	
		Число детей с зобом % $\pm m$	Достоверность различий со всей выборкой детей, р	Число детей с зобом % $\pm m$	Достоверность различий с БА, р
Область в целом	33,6 $\pm$ 1,0 (n = 2251)	39,8 $\pm$ 1,5 (n = 1108)	< 0,001	27,6 $\pm$ 1,3 (n = 1143)	< 0,001
Города	34,1 $\pm$ 1,2 (n = 1473)	41,4 $\pm$ 1,8 (n = 752)	0,001	26,5 $\pm$ 1,6 (n = 721)	< 0,001
Районы	32,6 $\pm$ 1,7 (n = 778)	36,5 $\pm$ 2,6 (n = 356)	> 0,05	29,4 $\pm$ 2,2 (n = 422)	< 0,05

n – число обследованных детей

Сравнительная оценка результатов ультразвукового исследования щитовидной железы показала, что в целом по всей выборке наличие зоба выявлено у 33,6 % от числа обследованных детей. У больных с БА зобная трансформация щитовидной железы определялась достоверно чаще (39,8 %, $p < 0,001$), чем у больных с другой патологией. У детей с другой патологией значительно реже диагностировался эндемический зоб, который встречался в 27,6 % случаев ($p = 0,001$). Данные факты

свидетельствуют о том, что БА у детей более связана с зобной трансформацией, так как сочетания ее с эндемическим зобом встречаются в среднем в 1,4 раза чаще, чем при патологии желудочно-кишечного тракта и нервной системы.

Большая частота эндемического зоба у больных БА, по сравнению с другими нозологиями, указывает на наличие единых взаимоотношающих патогенетических звеньев в механизме формирования БА и зобной трансформации. На степень ассоциации влияет уровень техногенной химической нагрузки на население. Так, на техногенно нагруженных территориях промышленных городов сочетания БА с зобом встречаются в 1,6 раза чаще, чем при другой патологии, на экологически более благополучных территориях районов – всего в 1,2 раза. Это отражает более значимое воздействие токсичных химических техногенных факторов на общие патогенетические механизмы формирования патологии щитовидной железы и БА у детей и их взаимное отягощение, то есть у детей с эндемичных и промышленно развитых территорий с повышенным техногенным химическим воздействием особенности формирования и течения БА требуют более детального изучения. Для детализации степени неблагоприятного воздействия факторов техногенной нагрузки на распространенность зоба у детей с БА и другими нозологиями выполнен анализ данных показателей у детей II и IV зон кластеризации, имеющих различную интенсивность антропогенного воздействия на население и одинаковую степень выраженности йодного дефицита (табл. 1.3).

Установлено, что распространенность эндемического зоба у детей IV зоны составила 39 %. Это достоверно выше по сравнению со средним показателем в целом по городам Пермской области (34,1 %, $p < 0,05$) и уровнем зоба у детей II зоны (32,6 %, $p < 0,01$). Аналогичная закономерность выявлена и в группах детей с различным основным диагнозом заболевания. У детей с БА в IV зоне частота встречаемости зоба в 1,4 раза выше, чем у детей с БА во II зоне (51,0 % против 36,5 %, $p < 0,001$), и в 1,9 раза выше по сравнению с детьми, страдающими заболеваниями ЖКТ и нервной системы (51,0 % против 27,6 %).

Таблица 1.3

**Распространенность эндемического зоба у детей
 с бронхиальной астмой и другой патологией при различной
 интенсивности воздействия техногенных химических факторов**

Выборка детей	Частота зобной трансформации				
	Все обследо- ванные дети ($M \pm m$), %	Дети с БА		Дети с другой патологией	
		$M \pm m$, %	Достоверность различий с выборкой детей в целом, p	$M \pm m$, %	Достоверность различий с группой детей с БА, p
Зона V	42,7 $\pm$ 2,3 (n=452)	57,3 $\pm$ 3,3	<0,001	29,1 $\pm$ 2,9	<0,001
Достоверность различия (в I–V зоне)	<0,05	<0,05	–	>0,05	–
Зона I	29,4 $\pm$ 5,5 (n=68)	37,9 $\pm$ 9,0	>0,05	23,1 $\pm$ 6,7	<0,05
Достоверность различия (в I–III зоне)	>0,05	>0,05	–	>0,05	–
Зона III	25,2 $\pm$ 2,7 (n=258)	26,6 $\pm$ 3,5	>0,05	23,0 $\pm$ 4,2	>0,05
Достоверность различия (в V–III зоне)	<0,001	<0,001	–	>0,05	–
Зона II	32,6 $\pm$ 1,7 (n=778)	36,5 $\pm$ 2,6	>0,05	29,4 $\pm$ 2,2	<0,05
Достоверность различия (в IV–II зоне)	<0,05	0,001	–	>0,05	–
Зона IV	39,0 $\pm$ 1,9 (n=615)	51,0 $\pm$ 2,9	0,001	27,6 $\pm$ 2,5	<0,001
Достоверность различия (в IV зоне и в среднем детей городов региона)	<0,05	0,005	–	>0,05	–
Дети городов области в целом	34,1 $\pm$ 1,2 (n=1473)	41,4 $\pm$ 1,8	0,001	26,5 $\pm$ 1,6	<0,001

n – число обследованных детей

Для выявления различий в распространенности эндемического зоба у детей при изолированном влиянии одного из анализируемых факторов риска (природного йодного дефицита и техногенных химических факторов) или их сочетания выполнен сравнительный анализ частоты зобной трансформации у детей I, III и V зоны с учетом диагноза основного заболевания (рис. 1.3).

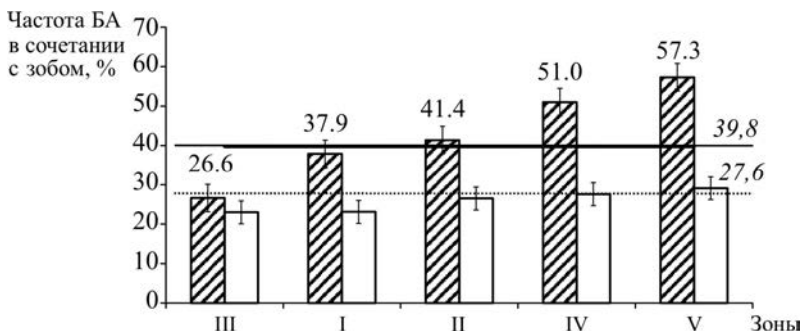


Рис. 1.3. Частота сочетаний бронхиальной астмы и другой патологии у детей с зобом на территориях с различным уровнем воздействия техногенных химических факторов риска (% от всех детей с данной нозологией):

▨ бронхиальная астма; □ другая патология;
— БА по Пермской области; другая патология по Пермской области

Анализ полученных результатов исследования позволил установить различный уровень частоты встречаемости гиперплазии щитовидной железы в представленных группах детей. Наиболее высокий показатель зобной трансформации выявлен у детей V зоны. Сочетанное воздействие техногенных стромогенов и природного йодного дефицита обусловило наиболее высокую распространенность зоба в целом по всей выборке детей – 43 %, что достоверно выше по сравнению с детьми III и I зоны (25 % и 29 % соответственно, $0,001 < p < 0,05$). Аналогичные тенденции выявлены и при распределении детей по ведущему диагнозу. При этом уровень зобной трансформации у детей с БА V зоны составил 57 %, что в 2 раза превышает показатель у детей с другими нозологиями (29 %) и в 1,5–2,2 раза – у детей с БА в III и I зоне

(27 % и 38 % соответственно, $0,001 < p < 0,05$). В целом же у детей III и I зоны, в которых имелось изолированное воздействие одного их анализируемых факторов, уровень зобной трансформации оказался примерно одинаков и составил соответственно 25 % и 29 % ($p > 0,05$). У детей с БА в I зоне частота зоба увеличилась в 1,3 раза по сравнению со всей выборкой детей и составила 38 %, но статистической значимости при этом не установлено. Данный факт также подтверждает более значимое влияние на детский организм техногенных струмогенов при достаточном йодном обеспечении по сравнению со степенью изолированного воздействия йодной недостаточности в условиях отсутствия техногенной химической нагрузки. Обращает на себя внимание то, что частота зобной трансформации среди детей с другой патологией во всех трех группах не имеет достоверных различий (23 %, 23 % и 29 % соответственно в III, I и V зонах). Следовательно, результаты исследования свидетельствуют о большем воздействии сочетанных факторов риска на щитовидную железу и соматический статус ребенка в целом по сравнению с нарушениями, наступающими в условиях изолированного воздействия либо природного йодного дефицита, либо техногенных токсикантов.

Таким образом, статистически значимое превышение распространенности зобной трансформации у детей с БА, которые проживают в техногенно нагруженных промышленных городах, в отличие от экологически более благополучных районов, свидетельствует о преобладающей значимости в этиологической структуре зобной трансформации зобогенного воздействия техногенных контаминантов по сравнению с геохимическими факторами (природным йодным дефицитом). Достоверное превышение частоты зобной трансформации у детей городов с сочетанным воздействием геотехногенных химических факторов, по сравнению с изолированным воздействием техногенных химических факторов и природного йодного дефицита, более высокая степень достоверности различий показателей в группе детей с БА отражают выраженное влияние сочетанного воздействия факторов на состояние щитовидной железы в детской популяции в целом, особенно у детей с аллергопатологией (бронхиальной астмой). Это является серьезным фактором риска формирования, прогрессирования и ослож-

ненного течения БА. Отсутствие внимания к сочетанным факторам риска в развитии БА и целенаправленного обследования, профилактики и лечения в этом направлении может в определенной мере обусловить снижение эффективности базисного лечения БА в условиях комплексного воздействия экологических факторов, а в дальнейшем и развитие функциональной полиорганной недостаточности. При составлении перспективных программ диагностики, лечения и профилактики БА у детей на территориях с наличием комплекса геотехногенных химических факторов необходимо учитывать, что отклики со стороны детского организма на негативное воздействие могут быть скрыты до пубертатного периода различными клиническими масками и выявляются лишь при популяционных исследованиях.

Динамика распространенности эндемического зоба у детей с БА и другой патологией в возрастном аспекте

Аналитическая оценка динамики распространенности эндемического зоба у детей с БА и другой патологией в возрастном аспекте показала, что длительное проживание детского населения в промышленно развитом регионе в условиях хронического дефицита йода в окружающей среде способствует увеличению распространенности тиреоидной патологии с возрастом. Развитие промышленности и ослабление внимания к йодной профилактике в условиях неменяющейся геохимической обстановки по йодному дефициту способствовали нарастанию тяжести зобной эндемии, неадекватной степени установленной йодной недостаточности в Пермском регионе. Высокая распространенность и продолжающийся рост БА у детей в регионе указывают на возможное непосредственное участие в ее формировании с раннего возраста сочетания доказанных факторов риска – природного йодного дефицита и техногенного загрязнения среды обитания.

Для оценки влияния возрастного фактора на распространенность эндемического зоба у детей и частоту формирования БА в сочетании с тиреоидной патологией выполнено распределение всех обследованных детей (3–16 лет) на 13 возрастных групп (в среднем по 130–200 детей каждого года жизни), а также

на 5 возрастных периодов: 3–6, 7–9, 10–12, 13–14 и 15–16 лет. При анализе возрастной динамики числа детей с зобом во всей выборке в группе детей с БА и в группе детей с другой патологией обнаружена существенная нелинейная зависимость распространенности эндемического зоба от степени соматополового различия (рис. 1.4). Она включает несколько последовательных фаз, отражающих смену интенсивности йодного обмена и гормоногенеза, не связанных с полом ребенка и другими факторами (например, соматическим заболеванием, питанием, территорией проживания):

1) «нейтральный» период детства (в нашем исследовании дети до 6 лет), характеризующийся определенным уровнем тиреоидопатии у детей (в среднем у 28 % пациентов);

2) препубертатный период (7–10 лет), характеризующийся увеличением частоты зобной трансформации с пиковым значением в 7 лет (37,4 %, $p > 0,05$), превышающей показатель в нейтральный период детства в 1,4 раза. Это, возможно, связано с большим воздействием струмогенов в период второго вытяжения и стрессорного влияния начала школьного периода; в этот

Частота БА
 в сочетании
 с зобом, %

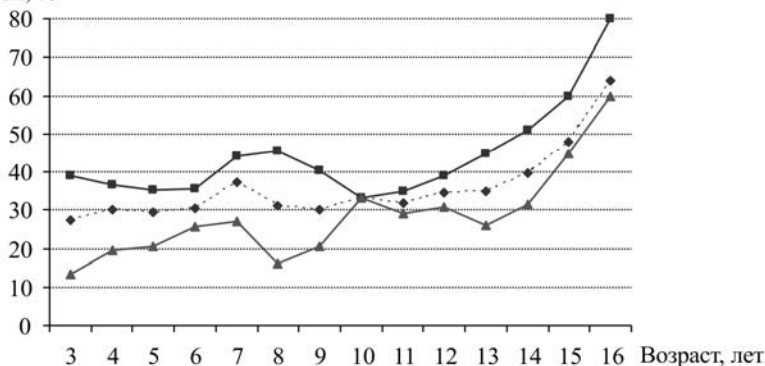


Рис. 1.4. Частота бронхиальной астмы у детей с зобом
 в зависимости от возраста в сравнении с другими нозологиями
 (% от всех детей с данной нозологией):

---◆--- все дети; —■— дети с БА; —▲— дети с другой нозологией

возрастной период увеличивается потребность в тиреоидных гормонах, что обуславливает больший риск развития йоддефицитных состояний и ассоциированных с ними нетиреоидных заболеваний;

3) период раннего полового созревания (11–13 лет), сопровождающийся интенсификацией йодного обмена, ускоренной экскрецией йода с мочой и, как следствие, постепенным нарастанием тиреомегалии;

4) период позднего полового созревания (14–16 лет), характеризующийся резким нарастанием гиперплазии щитовидной железы с максимальным значением показателя в 16 лет (более 50 % детей).

При сравнительном анализе встречаемости зоба у детей всей выборки в возрастных группах 3–12 и 13–16 лет выявлено статистически достоверное превалирование показателя в пубертатный период (31,7 % и 37,7 % соответственно, $p < 0,001$). Обращает на себя внимание факт, что в критический возрастной период полового созревания отмечается стабильное и статистически значимое увеличение числа детей с ЗТ (14 лет – 38 %; 15 лет – 48 %, $p < 0,01$).

Таким образом, особенности динамики увеличения щитовидной железы в целом у детей области характеризуются высокой частотой адаптивного увеличения щитовидной железы уже в дошкольном возрасте, но отсутствием статистически значимой динамики до 13 лет. Выявленные возрастные подъемы (7 лет и 14, 15, 16 лет) являются критическими для формирования йоддефицитных состояний с последующим влиянием их на особенности течения сочетанной тиреоидной и нетиреоидной патологии у детей.

При анализе динамики распространенности зоба по возрастам в группе детей с БА выявлено, что зобная трансформация в дошкольном возрасте (3–6 лет) и последующая динамика по годам жизни характеризуются более высокими показателями по сравнению с выборкой детей в целом по области. В дошкольном возрасте гиперплазия щитовидной железы выявлялась у 35,4 % детей, причем в 3 года показатель составлял 38,9 % ($p < 0,05$). Наблюдаемое ранее во всей выборке пиковое увеличение частоты зоба в 7 лет у больных БА выразилось достоверно более

высоким показателем – 44,2 %, в 8 лет – 45,4 %, ($p < 0,01$). У детей с БА стабильное и более значимое повышение уровня зобной трансформации начиналось на два года раньше, чем в общей группе детей, – с 12 лет (12 лет – 38,9 %, 13 лет – 44,9 %, 14 лет – 51 %, 15 лет – 60,7 %, $p < 0,01$). В среднем гиперплазия щитовидной железы у детей с БА в допубертатном возрасте (3–11 лет) наблюдалась в 38,1 % случаев, что достоверно выше, чем в такой же возрастной группе детей всей выборки (31,7 %, $p < 0,001$). Средняя частота детей с БА и зобом в возрасте 12–16 лет составила 44,7 %, что достоверно больше, чем у детей с астмой в допубертатном возрастном периоде (38,1 %, $p < 0,05$) и у детей 12–16 лет выборки в целом (37,7 %, $p < 0,05$).

Анализ динамики числа детей с БА и зобом по установленным периодам детства показал неравномерный рост распространенности сочетанных форм заболевания. Статистически значимое увеличение их частоты по сравнению с предыдущим возрастным периодом отмечено в 7–9 лет (43,5 % против 35,7 % в 3–6 лет, $p < 0,05$) и в 13–14 лет (46,9 % против 35,6 % в 10–12 лет, $p < 0,02$). Среди больных БА наиболее высокий процент детей с зобом встречался в раннем и позднем пубертате – 13–16 лет (48,7 %, $p < 0,01$), что позволило предположить наличие большего перенапряжения и возможных срывов адаптации с развитием более выраженной сочетанной патологии. В 10–12 лет наблюдалось достоверное уменьшение числа детей с зобом (35,6 % против 43,5 % в 7–9 лет, $p < 0,05$), что, возможно, связано с активацией обменных процессов в препубертатный период и устойчивостью адаптационно-гомеостатических процессов к повреждающим факторам среды обитания.

Сравнение распространенности зоба у детей с БА и у детей выборки в целом выявило превышение показателей у первых во все возрастные периоды (рис. 1.5). При этом наиболее высокая статистическая значимость различий оказалась в 7–9 лет ($p < 0,001$) и 13–14 лет ($p < 0,05$). Следовательно возрастные периоды 7–9 лет и 13–14 лет являются критическим по формированию сочетанных форм БА и зоба и более тяжелого течения обеих нозологий у детей.

Таким образом, во все возрастные периоды у детей с БА значительно чаще выявляется эндемический зоб, чем в среднем по

области. Особенно это выражено в 3–4 года, 7–9 лет и весь пубертатный период с 12 до 16 лет. Установлено стабильное увеличение сочетанных форм БА и зоба по мере увеличения возраста детей в допубертатном периоде в отличие от всех обследованных детей области, где выявлена лишь тенденция к увеличению.

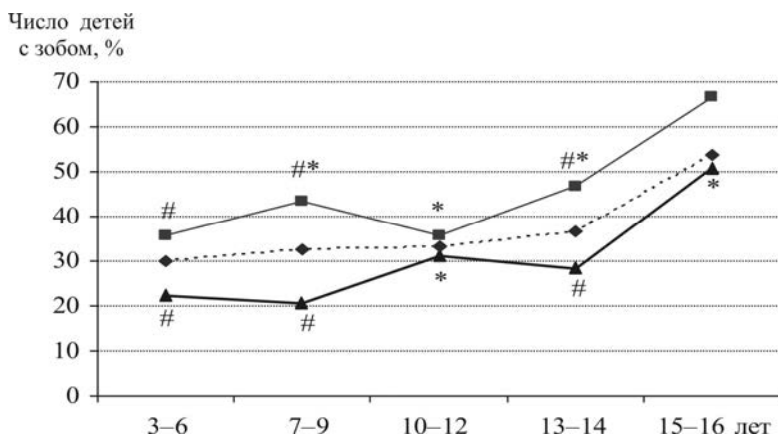


Рис. 1.5. Частота зоба у детей с бронхиальной астмой и другой патологией по периодам детства:

---♦--- все дети; —■— дети с БА; —▲— дети с другой нозологией;
— достоверность различия показателей между детьми с бронхиальной астмой и другой нозологией;
* — достоверность различия показателей относительно предыдущего возрастного периода

Течение БА в различные возрастные периоды характеризуется разным уровнем сочетанности с эндемическим зобом. Наиболее уязвимым возрастом по формированию БА, ассоциированной с зобом, является младший школьный и пубертатный, то есть в эти возрастные периоды сочетанные геотехногенные химические факторы риска имеют более выраженное влияние на детский организм. Наименее подвержены зобной трансформации дети с БА в 10–12 лет. Сравнение распространенности сочетанной с зобом патологии в группе больных бронхиальной астмой и в группе детей с другими нозологиями вновь подтвердило более высокую степень ассоциации БА с эндемическим зобом,

что обусловлено, вероятно, патогенетическими особенностями механизмов их формирования в условиях природного йодного дефицита и техногенной химической нагрузки. Это касалось большинства анализируемых возрастов и возрастных периодов. Так, диаграмма распределения эндемического зоба у детей с другими нозологиями по годам жизни характеризовалась наиболее низкой частотой зоба по сравнению с больными БА (см. рис. 1.4). Достоверные различия зарегистрированы в возрасте 5, 7 лет ($p<0,05$), 8, 9, 13 лет ($p<0,01$), 14 лет ($p<0,05$). Среди дошкольников увеличение щитовидной железы имели менее 1/5 детей. Сочетания другой патологии с эндемическим зобом у детей 3–11 лет встречались значительно реже и колебались от 13,3 % до 28,9 %, в среднем – 24,6 %, что в 1,5 раза меньше, чем у детей с БА ($p<0,001$). В пубертатном возрасте (12–16 лет) частота зобной трансформации составляла в среднем 32,5 %, что значительно меньше по сравнению с 44,7 % у детей с БА ($p<0,01$). Пиковый подъем уровня эндемического зоба при другой патологии в 6–7 лет оказался ниже такового у детей с БА ($p<0,05$). Значимое и стабильное влияние пубертата на распространенность зобной трансформации при других нозологиях начинается позднее, чем при БА, – с 15 лет.

При анализе по возрастным периодам частота ассоциации БА с зобом по сравнению с другой патологией встречалась у детей достоверно чаще в наиболее ответственные периоды – 3–6, 7–9 и 13–14 лет (см. рис. 1.5). Для детей с другой патологией, так же, как и с БА, характерно учащение сочетаний с зобной трансформацией в пубертатном периоде, но в более поздние сроки – в 15–16 лет (28,2 % по сравнению с 50,8 %, $p<0,001$).

Таким образом, результаты проведенной аналитической оценки распространенности сочетанных форм БА и другой патологии с зобом у детей свидетельствуют о достоверно большей ассоциации БА с эндемическим зобом практически во всех возрастных периодах. Степень ассоциации БА с зобной трансформацией высока в дошкольном периоде и статистически значимо возрастает в периоды социальной и физиологически обусловленной нагрузки, к которым относятся младший школьный возраст и период раннего и позднего пубертата. Значит, возрастные периоды 7–9, 13–14 и 15–16 лет являются критическими по формированию сочетанной взаимоотягощающей патологии

у детей – БА и эндемического зоба. Исключение составил возраст 10–12 лет, когда установлено наименьшее число детей с БА в сочетании с зобом, возможно, в результате предпубертатной активации адаптационных систем.

Анализ влияния геохимических и техногенных факторов на динамику частоты БА в сочетании с зобом в возрастном аспекте

Анализ влияния геохимических и техногенных факторов на динамику частоты БА в сочетании с зобом в возрастном аспекте выполнен относительно всей выборки детей Пермского региона и относительно детей с территорий I, III и V зоны кластеризации с различным уровнем техногенной химической нагрузки и йодного дефицита (рис. 1.6).

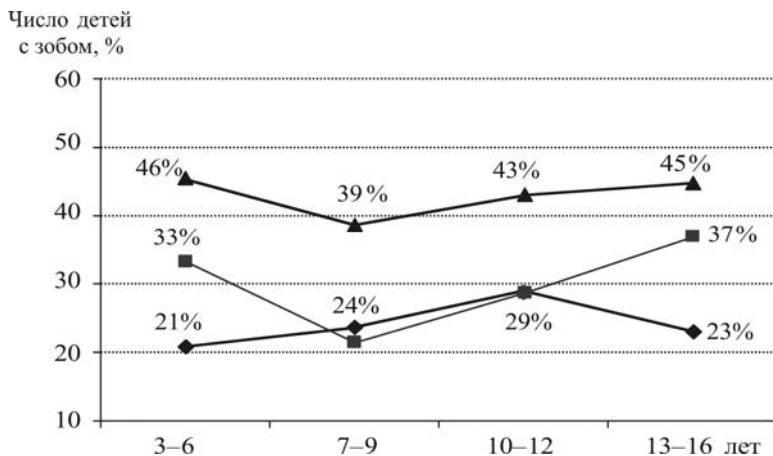


Рис. 1.6. Возрастная динамика частоты зобной трансформации у детей III, I и V зоны в зависимости от комплекса геотехногенного химического воздействия:

—◆— дети группы III; —■— дети группы IV; —▲— дети группы V

Результаты анализа показали, что дети I и III зоны одинаково часто имели гиперплазию щитовидной железы в 7–9 и 10–12 лет ($p > 0,05$). В возрасте 3–6 и 13–16 лет у детей I зоны с изолированным воздействием техногенных факторов в услови-

ях нормального природного йодного обеспечения частота зоба оказалась в 1,6 раза выше, чем у детей III зоны, имеющих воздействие преимущественно природного йодного дефицита. В III группе детей выявлена самая низкая динамика частоты эндемического зоба по возрастным периодам – от 21 % до 29 % ($p>0,05$) и не выявлено достоверного влияния пубертата на объем щитовидной железы. Это свидетельствует о том, что природный йодный дефицит обладает меньшим зобогенным действием на детский организм по сравнению с повышенной техногенной нагрузкой.

Сравнительный анализ частоты эндемического зоба у детей V и III зоны выявил наибольшую распространенность в V зоне во все возрастные периоды: в 3–6 лет – 45,5 % и 20,9 % соответственно ($p<0,01$), в 7–9 лет – 38,5 % и 23,6 % ($p<0,02$), в 10–12 лет – 43,0 % и 29,0 % ($p<0,02$), в 13–16 лет – 44,9 % и 23,1 % ($p<0,05$). Самая высокая степень достоверности различий соответствовала периоду 3–6 лет. С увеличением возраста статистическая значимость различий уменьшалась. Кратность различий частоты встречаемости эндемического зоба составила в крайние возрастные периоды – 2 раза, в остальные – 1,5 раза.

Таким образом, сочетанное воздействие природно-техногенных факторов оказывает более выраженное неблагоприятное воздействие на щитовидную железу у детей всех возрастных периодов по сравнению с монофакторным влиянием йодной недостаточности или техногенной нагрузки. При этом наиболее уязвимыми являются дети дошкольного возраста. В условиях воздействия одного из анализируемых факторов йодный дефицит обладает меньшим зобогенным действием на детский организм по сравнению с умеренной техногенной нагрузкой.

В ходе исследований доказано, что в условиях нарастания уровня сочетанного воздействия природно-техногенных факторов в большей степени страдают дети с БА по сравнению с детьми с другой патологией. При этом достаточно важным является выявление критических возрастных периодов и приоритетных факторов струмогенного воздействия на больных БА с зобом. Возрастная динамика частоты БА у детей с зобом, по сравнению с частотой сочетания другой патологии с зобом, в зависимости от степени воздействия техногенной нагрузки на фоне йодного дефицита представлена на рис. 1.7–1.10.

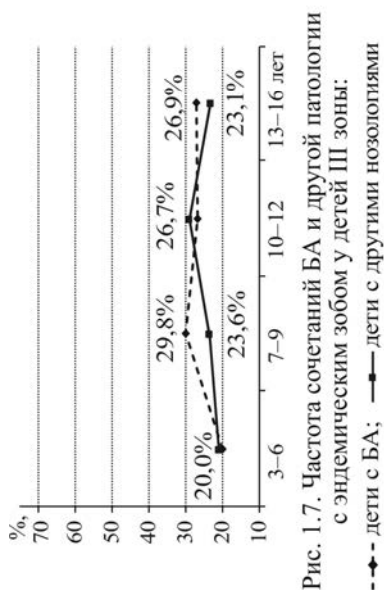


Рис. 1.7. Частота сочетаний БА и другой патологии с эндемическим зобом у детей III зоны:

--♦-- дети с БА; —■— дети с другими нозологиями

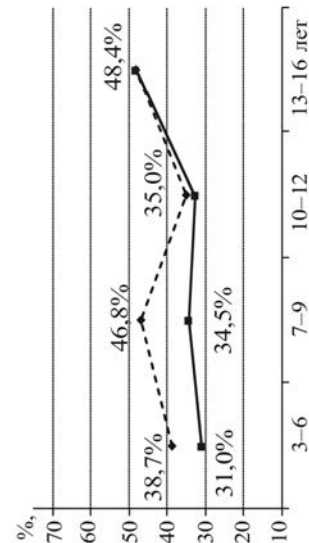


Рис. 1.9. Частота сочетаний другой патологии с эндемическим зобом у детей II зоны:

--♦-- дети с БА; —■— дети с другими нозологиями

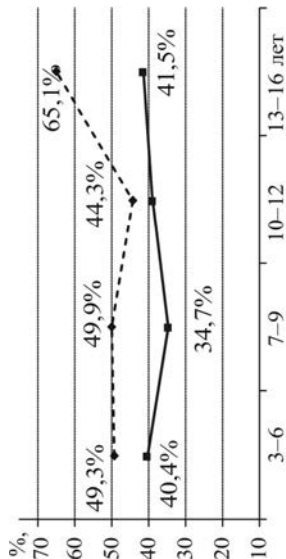


Рис. 1.8. Частота сочетаний БА и другой патологии с эндемическим зобом у детей IV зоны:

--♦-- дети с БА; —■— дети с другими нозологиями

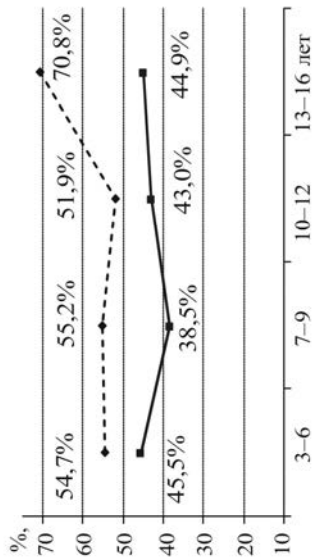


Рис. 1.10. Частота сочетаний другой патологии с эндемическим зобом у детей V зоны:

--♦-- дети с БА; —■— дети с другими нозологиями

Как показали результаты исследования, у детей III зоны частота встречаемости сочетанного течения БА и эндемического зоба по возрастам практически не отличается от детей с другой патологией (см. рис. 1.7). В обоих случаях отмечены незначительные изменения частоты сочетанных форм патологии по возрастным периодам ($p > 0,05$), не выявлено достоверного влияния пубертата на ассоциацию заболеваний с эндемическим зобом ($p > 0,05$). Обращает внимание тенденция к более частой ассоциации БА с зобом в возрасте 7–9 лет – в период физиологической перестройки и начала обучения в школе.

При нарастании токсикантной нагрузки на территориях I зоны распространенность сочетанной патологии более значимо возрастает у детей с БА (см. рис. 1.8). На территориях с интенсивным промышленным загрязнением и умеренным йодным дефицитом у детей с БА отмечена высокая частота адаптивной гиперплазии щитовидной железы уже в дошкольном и младшем школьном возрасте, она наблюдалась почти в половине случаев. При анализе по нозологиям выявлено, что у детей с БА, по сравнению с детьми с другой патологией, статистически значимо увеличивается частота зоба в возрасте 7–9 лет ($p < 0,05$) и 13–16 лет ($p < 0,001$).

На детей II зоны возрастает воздействие техногенных факторов. Параллельно с этим значимо повышается частота БА у детей с зобом во все возрастные периоды (см. рис. 1.9). При этом уровень сочетаний БА с зобом превышает таковой у детей с другой патологией в 3–6 лет ($p < 0,05$) и в 7–9 лет ($p < 0,01$). У детей с БА значительно возрастает ассоциация с эндемическим зобом в 7–9 лет и в 13–16 лет ($p < 0,05$).

В V зоне, характеризующейся наиболее интенсивным воздействием сочетанных геотехногенных химических факторов на здоровье детей, выявлена наибольшая частота ассоциированной с зобом патологии в каждом возрастном периоде как в целом по всей выборке, так и у детей с БА (см. рис. 1.10). При этом дети с БА страдали эндемическим зобом чаще детей с другой патологией в возрасте 7–9 ($p < 0,05$) и 13–16 лет ($p < 0,001$). На фоне высокого уровня сочетанного течения у детей БА и зоба во всех возрастах (более 50 %) в пубертатный период зобная трансформация выявлена у 70,8 % больных астмой ($p < 0,01$).

Таким образом, на экологически благополучных территориях с легким йодным дефицитом частота формирования БА с эндемическим зобом не превышает таковую у детей с другой патологией на протяжении всех периодов детства. Установлена тенденция к увеличению частоты встречаемости БА с эндемическим зобом в период вытяжения и социального стресса – в 7–9 лет. Нарастание антропогенной нагрузки на территориях с одинаковой степенью выраженности йодного дефицита значительно повышает степень неблагоприятной ассоциации БА с эндемическим зобом, в том числе и по сравнению с другими нозологиями, при этом критическими возрастными периодами являются 3–6 и 7–9 лет, частота встречаемости БА у детей с зобом достигает 45 %. При увеличении степени йодного дефицита на фоне высокой антропогенной нагрузки критическими возрастными периодами являются 7–9 и 13–16 лет, частота зобной трансформации в период пубертата составляет 65 %. Следовательно, наиболее выраженный струмогенный эффект у детей с БА оказывает увеличение интенсивности воздействия промышленных химических веществ в сочетании с дефицитом йода по сравнению с увеличением воздействия более выраженного йодного дефицита на промышленно развитых территориях.

Практическая ценность полученных результатов сводится к тому, что они прямо доказывают и обосновывают необходимость дифференцированного подхода с учетом возрастных особенностей организма и характера неблагоприятного воздействия экологических факторов среды обитания при разработке принципов диагностики, коррекции и профилактики формирования сочетанной с эндемическим зобом аллергической патологии.

1.4. Особенности нарушения экоструктуры и степени увеличения объема щитовидной железы у детей с бронхиальной астмой при различной степени геотехногенного химического воздействия

В условиях воздействия комплекса факторов природно-техногенного химического генеза различной интенсивности выявляются особенности изменения объема и структуры щитовидной железы у детей с бронхиальной астмой. Скрининговое обследование детей Пермской области позволило установить

наличие гиперплазии щитовидной железы различной степени выраженности в 33,6 % случаев. Анализ структуры увеличения щитовидной железы у всего контингента обследованных показал, что 32,9 % детей имели увеличение щитовидной железы 1-й степени, 30,4 % – 2-й степени, 23,9 % – 3-й степени, и лишь в 12,7 % случаев определялось максимальное увеличение – 4-я степень (рис. 1.11).

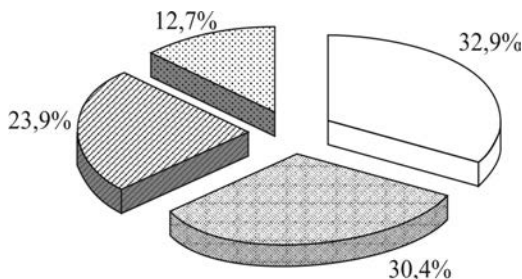


Рис. 1.11. Структура тиреомегалии у всего контингента обследованных детей Пермской области:

- | | |
|---------------------------------|---------------------------------|
| □ дети с тиреомегалией 1-й ст.; | ▨ дети с тиреомегалией 2-й ст.; |
| ▩ дети с тиреомегалией 3-й ст.; | ▤ дети с тиреомегалией 4-й ст. |

Оценка соотношения различных степеней тиреомегалии у детей позволила установить, что у 2/3 детей отмечались начальные степени увеличения щитовидной железы (1-я–2-я степень), что было достоверно больше числа детей с 3-й–4-й степенью тиреомегалии ($p < 0,001$). Таким образом, у детей Пермской области при достаточно широком распространении зобной трансформации степень гиперплазии при УЗИ в основном не превышала 25 % от верхней границы допустимой нормы (ВОЗ, 2001).

Аналитическая оценка соотношения размеров щитовидной железы по степени увеличения в группе детей с БА и в группе детей с другой патологией выявила существенные различия, которые указывали на более выраженную объемную зобную трансформацию у первых (рис. 1.12).

У детей с БА гиперплазия щитовидной железы 1-й степени встречалась реже, чем при других заболеваниях (30,1 % против

37,8 %, $p < 0,001$). Число детей с гиперплазией 2-й степени в обеих группах практически не различалось (30,8 % и 29,8 %, $p > 0,05$). Максимальных форм увеличения (3-й и 4-й степени) у больных астмой было достоверно больше, чем в группе детей с другими нозологиями ($p = 0,04$ и $p = 0,03$ соответственно). Частота начальных форм гиперплазии щитовидной железы суммарно (1-й и 2-й степени) у детей с БА статистически значимо уступала аналогичным детям с другой патологией (60,9 % и 67,6 %, $p = 0,001$), а максимальные увеличения (3-й и 4-й степени) статистически значимо преобладали (39,1 % и 22,4 %, $p < 0,001$). Коэффициент соотношения начальных и последующих степеней эндемического зоба у больных БА составлял 1,5. В группе детей с другими заболеваниями он был значительно выше – 3,0, что указывает на большую адаптивную напряженность тиреоидной системы у детей с бронхиальной астмой.

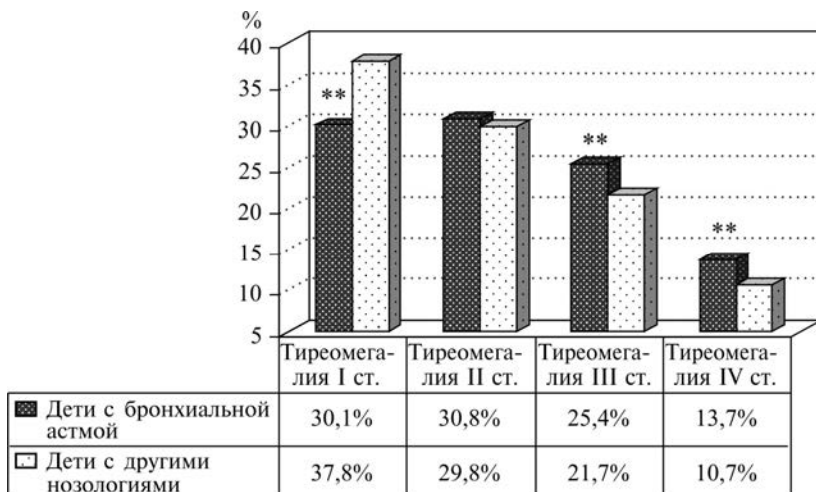


Рис. 1.12. Степень гиперплазии щитовидной железы у детей с бронхиальной астмой и другой патологией

** – достоверность различия частоты степени гиперплазии щитовидной железы у детей с БА и у детей с другими нозологиями ($p < 0,05$)

Таким образом, у детей с БА в Пермской области выявлена большая степень адаптивного увеличения щитовидной железы, чем при других нозологиях, что соответствует большему напряжению тиреоидной системы в целом и может способствовать более раннему наступлению процессов дезадаптации. Это еще раз подтверждает, что БА у детей является зобассоциированной патологией. Функционирование тиреоидной системы с большим адаптивным напряжением, возможно, обусловлено взаимоусилением единых патогенетических звеньев – иммунопатологических и метаболических нарушений. Зобная трансформация у детей с БА не только чаще приобретает манифестную форму по сравнению с другими нозологиями, как это было показано ранее по распространенности, но имеет большие морфофункциональные нарушения, а именно степень увеличения размеров железы относительно верхнего предела нормы.

Природный йодный дефицит и техногенные токсиканты запускают различные патогенетические механизмы струмогенного действия, которые, суммируясь, приводят к поражению щитовидной железы. При этом приоритетное монофакторное влияние формирует свои особенности зобной трансформации, исходя из природы воздействия. Результаты оценки степени гиперплазии щитовидной железы у детей в зависимости от влияния на них различных сочетаний природно-техногенных факторов представлены на рис. 1.13.

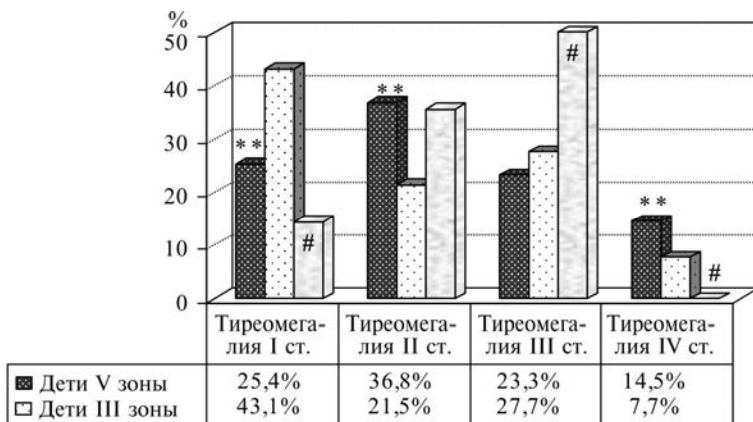


Рис. 1.13. Степень гиперплазии щитовидной железы у детей при различных сочетаниях природно-техногенных факторов

Сравнительный анализ частоты встречаемости гиперплазии щитовидной железы по степени превышения относительно верхней границы нормы у детей V и III зоны показал наличие статистически значимых различий. У детей V зоны достоверно реже наблюдался эндемический зоб 1-й степени по сравнению с детьми III зоны ($p < 0,001$), зоб 2-й степени – в 1,7 раза чаще ($p < 0,001$). Зоб 3-й степени у детей обеих групп встречался с одинаковой частотой (в 1/4 случаев). 4-я степень гиперплазии щитовидной железы в 2 раза чаще встречалась у детей, подвергающихся сочетанному природно-техногенному воздействию химических факторов ($p < 0,01$).

Коэффициент соотношения частоты начальных степеней зобной трансформации (1-я–2-я степень) к ее максимальным степеням (3-я–4-я степень) у детей III зоны составил 1,8, а у детей V зоны – 1,7. Различие коэффициентов указывает на преобладание у детей из промышленных городов максимальных степеней зоба, а у детей сельских районов – его начальных степеней относительно друг друга. В свою очередь, этот факт свидетельствует о достоверно большем адаптивном напряжении тиреоидной системы у детей из промышленных городов в результате сочетанного влияния умеренного йодного дефицита и антропогенной нагрузки.

Сравнительный анализ по тем же параметрам степеней зобной трансформации у детей I зоны с детьми III и V зоны выявил иные закономерности по сравнению с ранее приведенным сопоставлением распространенности зоба в предыдущих разделах (табл. 1.4).

По распространенности зоба показатели детей I зоны занимали промежуточное положение между показателями у детей V и III зоны, имея при этом меньшую достоверность различия с детьми V группы, соответственно приближаясь к ним по частоте встречаемости зоба.

Сравнение детей по степеням зобной трансформации показало статистически значимое преобладание в I зоне детей со 2-й и 3-й степенью увеличения щитовидной железы по сравнению с показателем у детей III зоны ($p = 0,02$, $p < 0,001$ соответственно). В то же время в I зоне достоверно ниже процент детей с начальной тиреоидной гиперплазией (1-й степени) по сравнению с III зоной ($p < 0,001$).

Таблица 1.4

Структура увеличения щитовидной железы у детей Пермского региона
 при различной степени воздействия природно-техногенных химических факторов

Группы детей по зонам кластеризации	Число обследованных детей	Степень увеличения щитовидной железы				Соотношение детей с зобом 1-й – 2-й / 3-й – 4-й степени
		Дети с зобом 1-й степени (0–10 %), %	Дети с зобом 2-й степени (10–25 %), %	Дети с зобом 3-й степени (25–50 %), %	Дети с зобом 4-й степени (свыше 50 %), %	
III зона	258	43,1 ± 3,1	21,5 ± 2,5	27,7 ± 2,8	49,2 ± 3,1	1,8
Достоверность различия между III–I зонами (p)	–	<0,001 ^{III}	0,021 ^{IV}	<0,001 ^{IV}	<0,001 ^{IV}	–
I зона	68	14,4 ± 4,3	35,6 ± 5,7	50,0 ± 6,1	85,0 ± 4,3	1,0
Достоверность различия между I–V зонами (p)	–	0,048 ^V	>0,05	<0,001 ^{IV}	<0,001 ^{IV}	–
V зона	452	25,4 ± 2,0	36,8 ± 2,3	23,3 ± 2,0	60,1 ± 2,3	1,7
Достоверность различия между V–III зонами (p)	–	<0,001 ^{III}	<0,001 ^V	>0,05	0,004 ^V	–

Примечание: знаки ^{III}, ^{IV}, ^V – обозначают группу детей с наибольшими показателями среди сравниваемых

При сравнении частоты зобной трансформации у детей I зоны с показателем детей V зоны выявлен одинаковый уровень частоты зоба 2-й степени ($p>0,05$) и почти в 2 раза превышение в I зоне числа детей с гиперплазией 3-й степени ($p<0,001$); дети с 1-й степенью зобной трансформации чаще встречались в V зоне ($p<0,05$). Коэффициент соотношения начальных форм тиреомегалии (1-я–2-я степень) и последующих (3-я–4-я степень) у детей I зоны составил 1,0, то есть значительно меньше, чем у детей III и V зоны. Это указывает на преобладание у детей I зоны максимальных форм гиперплазии щитовидной железы по сравнению с показателями детей III и V зоны, а значит, и достоверно большую выраженность степени увеличения щитовидной железы детей I зоны. Это согласуется с мнением ряда авторов, которые считают, что йодный дефицит несколько смягчает техногенное воздействие химических экотоксикантов на уровне аутоиммунных процессов (В.И. Кандрор, 2002).

Таким образом, воздействие факторов техногенной нагрузки при нормальном йодном обеспечении обуславливает большую степень увеличения щитовидной железы по сравнению с воздействием факторов техногенной нагрузки в условиях умеренного йодного дефицита.

Сравнительная оценка степени увеличения щитовидной железы у детей с БА показала, что в условиях монофакторного воздействия природного йодного дефицита щитовидная железа у детей III зоны имела тенденцию к большим размерам по сравнению с группой всех детей с астмой без ранжирования по нозологиям, а значит, и большее адаптивное напряжение тиреоидной системы. Так, тиреомегалия 1-й степени встречалась в 1,2 раза реже (35,7 % против 43,1 %), а 2-й–3-й степени и 4-й степени встречалась чаще (54,8 % против 49,2 %, и 9,5 % против 7,7 %) ($p>0,05$) (рис. 1.14, табл. 1.5).

У детей III зоны с другими нозологиями увеличение щитовидной железы имело тенденцию к меньшим размерам по сравнению со всей выборкой детей III зоны. При этом зоб 1-й степени встречался в 56,5 % случаях ($p<0,05$), 2-й–3-й степени суммарно наблюдался в 39,2 % случаев ($p>0,05$), 4-й степени – в 4,3 % ($p>0,1$) (табл. 1.6).

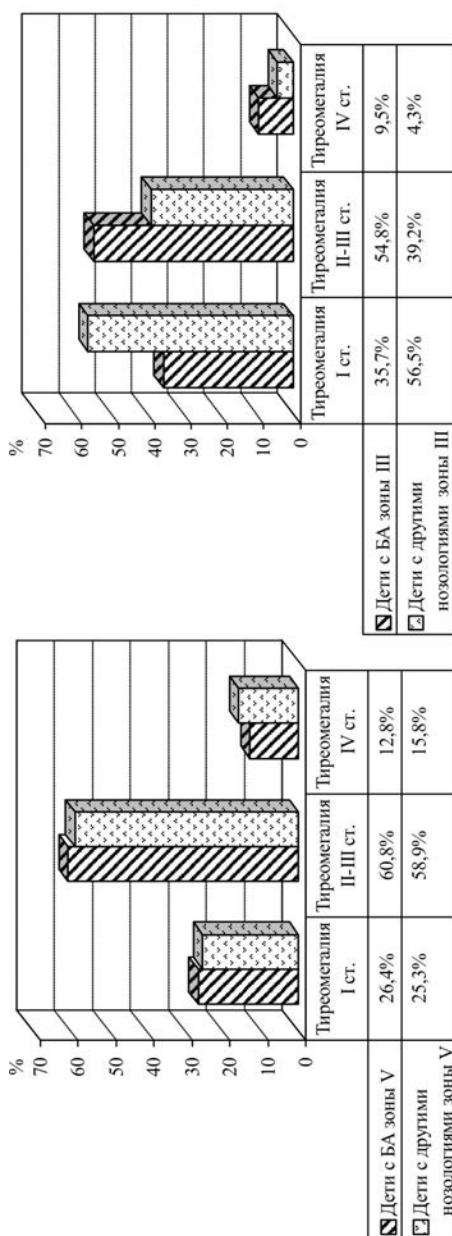


Рис. 1.14. Частота зоба у детей с бронхиальной астмой и другими нозологиями в условиях сочетанного воздействия природно-техногенных факторов (а) и в условиях воздействия природного йодного дефицита (б)

Таблица 1.5

**Частота и выраженность увеличения щитовидной железы у детей с бронхиальной астмой
 при различной степени воздействия природно-техногенных факторов**

Группы детей по зонам кластеризации	Число обследованных детей	Степень увеличения щитовидной железы, %					Дети с зобом II–III степени суммарно (10–50 %), %	Соотношение детей с зобом I–II / III–IV степени
		Дети с зобом I степени (0–10 %)	Дети с зобом II степени (10–25 %)	Дети с зобом III степени (25–50 %)	Дети с зобом IV степени (свыше 50 %)			
Дети III зоны	158	35,7±3,8	31,0±3,6	23,8±3,4	9,5±2,3		54,8±3,9	2,0
Достоверность различия между III–I зонами (p)	–	0,4 ^{III}	0,5 ^{IV}	0,1 ^{IV}	0,8 ^{III}		0,07 ^{IV}	–
Дети I зоны	29	27,3±8,2	36,4±8,9	36,3±8,9	0±0,0		72,8±8,2	1,8
Достоверность различия между I–V зонами (p)	–	0,9 ^{IV}	0,9 ^V	0,15 ^{IV}	0,041 ^V		0,2 ^{IV}	–
Дети V зоны	218	26,4±2,9	36,8±3,3	24,0±2,8	12,8±2,8		60,8±3,3	1,7
Достоверность различия между V–III зонами (p)	–	0,05 ^{III}	0,241 ^V	>0,05	0,3 ^V		0,2 ^V	–

Примечание: знаки ^{III, IV, V} – группы детей с наибольшими показателями среди сравниваемых

Таблица 1.6

**Частота и степень увеличения щитовидной железы у детей с другими нозологиями
 при различных комплексах воздействия природно-техногенных факторов**

Группы детей по зонам кластеризации	Число обследованных детей	Степень увеличения щитовидной железы, %					Дети с зобом 1-й-2-й степени суммарно (10-50 %), %	Соотношение детей с зобом 1-й-2-й / 3-й-4-й степени
		Дети с зобом 1-й степени (0-10 %)	Дети с зобом 2-й степени (10-25 %)	Дети с зобом 3-й степени (25-50 %)	Дети с зобом 4-й степени (свыше 50 %)			
Дети III зоны	100	56,5±4,9	4,3±2,0	34,9±4,7	4,3±2,0	39,1±4,8	1,6	
Достоверность различия в III-I зоне (p)	–	<0,001 ^{III}	<0,001 ^{IV}	0,001 ^{IV}	0,2 ^{III}	0,001 ^{IV}	–	
Дети I зоны	39	0,0±0,0	33,3±7,5	66,7±7,5	0,0±0,0	100,0±0,0	0,5	
Достоверность различия в I-V зоне (p)	–	0,001 ^V	0,6 ^V	<0,001 ^{IV}	0,008 ^V	<0,001 ^{IV}	–	
Дети V зоны	234	25,3±2,8	36,8±3,1	22,1±2,7	15,8±2,4	58,9±3,2	1,6	
Достоверность различия в V-III зоне (p)	–	<0,001 ^{III}	<0,001 ^V	0,015 ^{III}	0,003 ^V	0,001 ^V	–	

Знаки ^{III}, ^{IV}, ^V – группы детей с наибольшими показателями среди сравниваемых

Сравнение между детьми с разными нозологиями в III зоне показало достоверное различие степени гиперплазии с преобладанием больших степеней у детей с БА, меньших – у детей с другими нозологиями. У детей с БА зоб 1-й степени встречался в 1,5 раза реже ($p < 0,001$), зоб 2-й–3-й степени – в 1,5 раза чаще ($p < 0,02$), зоб 4-й степени – в 2,2 раза чаще ($p > 0,1$) по сравнению с больными другой патологией.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что на эндемичных территориях с легким йодным дефицитом без промышленного развития у детей с БА формируется большее адаптивное напряжение тиреоидной системы, чем у детей с другими нозологиями, что проявляется зубной трансформацией большей степени выраженности. При одинаковой и самой низкой распространенности гиперплазии щитовидной железы у детей с БА достоверно чаще регистрировался зоб 2-й–4-й степени по сравнению с детьми с другими нозологиями.

Большая напряженность тиреоидной системы у больных БА в условиях легкого йодного дефицита косвенно указывает на влияние самой астмы на усиление общих патогенетических механизмов, приводящих к более выраженной зубной трансформации. В связи с этим профилактика, диагностика и лечение зоба на эндемичных территориях у больных бронхиальной астмой должны быть отдельно регламентированы, регулярно проводиться и строго контролироваться.

У детей с БА и другой патологией в V зоне отмечалось иное соотношение степеней увеличения щитовидной железы. У больных бронхиальной астмой при сочетанном воздействии йодного дефицита и техногенной химической нагрузки отмечена лишь тенденция к усилению напряженности тиреоидной системы по сравнению с больными астмой в условиях йодного дефицита без антропогенной нагрузки. При этом достоверно меньше зарегистрировано случаев зоба 1-й степени (35,7 % по сравнению с 25,5 %, $p < 0,05$), статистически незначимо увеличилось число случаев тиреомегалии 2-й–3-й и 4-й степени ($p > 0,05$). Следовательно сочетанное воздействие природно-техногенных факторов, достоверно увеличивая распространенность зубной трансформации у детей с БА в V зоне по сравнению с детьми III зоны, не

столь значительно влияло на степень увеличения щитовидной железы: наблюдалось меньшее число детей с зобом 1-й степени, и отмечена небольшая тенденция к большему числу детей с максимальной степенью увеличения щитовидной железы. Складывается впечатление, что у детей с БА в условиях только природного йодного дефицита больший объем зобной трансформации максимально обеспечивал состояние эутиреоза. Дополнительное воздействие токсикантов на детей V зоны при этой патологии достоверно увеличивало распространенность зобной трансформации, но статистически незначимо влияло на степень ее увеличения. Возможно, химические токсиканты, имея иной патогенетический механизм струмогенного воздействия, у иммунокомпрометированных детей с БА обуславливали другие морфофункциональные изменения с преобладанием пролиферативно-неопластических процессов. У детей с БА III зоны незначительная распространенность зобной трансформации сопровождалась большим нарушением объема щитовидной железы.

У детей с другими нозологиями сочетанное воздействие природно-техногенных химических факторов достоверно влияло на степень зоба. В этой группе уменьшилось число детей с 1-й степенью тиреомегалии ($p < 0,001$), значительно увеличилось – со 2-й–4-й степенью ($p < 0,01$).

Таким образом, у детей с БА, по сравнению с детьми с другой патологией, объемная зобная трансформация начинает формироваться при влиянии легких форм йодного дефицита, чего не отмечается у детей с другими нозологиями. Дополнительное сочетанное воздействие природно-техногенных факторов на детей с другой патологией способствует максимальному увеличению размеров щитовидной железы, а у детей с БА – появлению качественно новых морфологических изменений.

*Возрастная динамика степени увеличения
щитовидной железы у детей с бронхиальной астмой*

Анализ степени увеличения щитовидной железы у больных БА по возрастам, проведенный в сравнении с детьми с другими заболеваниями, выявил существенные различия между ними. На рис. 1.15 отражена структура степеней гиперплазии щитовидной

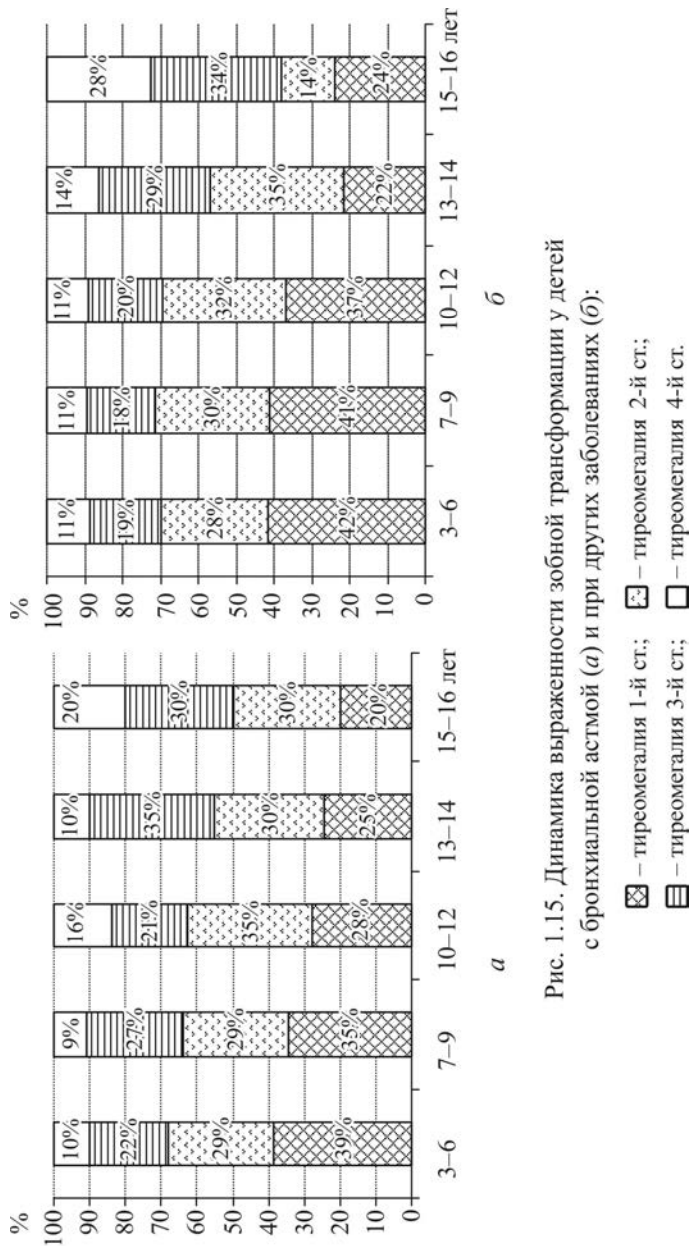


Рис. 1.15. Динамика выраженности зобной трансформации у детей с бронхиальной астмой (а) и при других заболеваниях (б):

железы в возрасте от 3 до 16 лет в группе детей с бронхиальной астмой (А) и в группе детей с другими нозологиями (Б).

Число детей с 1-й степенью зоба в группе детей с БА во всех возрастах, начиная с 3 лет, постепенно снижалось, причем статистически значимо – с 10–12 лет ($p < 0,01$). В группе детей с другой патологией достоверное снижение числа детей с 1-й степенью зоба отмечалось в более поздний период – с 13–14 лет. Число детей с зобом 2-й степени в обеих группах детей было одинаковым и практически не менялось до пубертатного возраста. Дети с максимальной степенью увеличения щитовидной железы (3-я–4-я степень) чаще встречались в группе больных астмой в допубертатном возрасте. У них отмечено достоверное увеличение числа детей с 3-й степенью зоба в возрасте 7–9 лет и 13–14 лет ($p > 0,05$ и $p < 0,001$ соответственно).

У детей с другими нозологиями достоверное увеличение числа детей с 3-й степенью зоба зарегистрировано в 13–14 лет, причем степень достоверности различий была значительно меньше ($p < 0,02$) по сравнению с больными БА. Зоб 4-й степени при обеих нозологиях встречался значительно реже других степеней увеличения. При этом в группе больных астмой число таких детей достоверно увеличивалось в 10–12 лет ($p < 0,01$), при другой патологии – только в 15–16 лет ($p < 0,001$). То есть у детей с БА достоверно раньше и статистически более значимо увеличивалась частота зоба 3-й–4-й степени и значительно раньше уменьшалась частота гиперплазии 1-й степени. Следовательно, напряженный тиреоидный метаболизм сопутствовал детям с бронхиальной астмой с раннего возраста.

Таким образом, аналитическая оценка изменений степени гиперплазии щитовидной железы по возрастам показала, что в младшем школьном и пубертатном возрасте дети с БА имеют большую напряженность тиреоидной системы а, следовательно, и большую ассоциацию с бронхиальной астмой, по сравнению как с другими возрастными группами, так и с больными другой патологией. Это указывает на наличие единых взаимоотношающихся патогенетических звеньев их сочетанного формирования по сравнению с другой патологией.

1.5. Оценка эхоструктуры щитовидной железы у детей с бронхиальной астмой в зависимости от интенсивности воздействия природно-техногенных факторов

Для детального изучения влияния природно-техногенных факторов на изменение эхоструктуры щитовидной железы у детей с БА и более детального выявления взаимосвязанных форм БА с зобной трансформацией в зависимости от степени токсикантной нагрузки и йодного дефицита выполнена сравнительная оценка эхографической картины структурных изменений щитовидной железы по результатам ультразвукового исследования у 1553 детей Пермской области и у детей с БА территорий с различной степенью природно-техногенной нагрузки.

Эхоструктура тиреоидной ткани при проведении ультразвукового исследования оценивается как однородная и неоднородная. Для здоровой щитовидной железы и для начальных стадий диффузного эутиреоидного зоба неиммунного генеза (спорадического или эндемического) характерна однородность эхоструктуры. При этом тиреоидная ткань эхографически представлена равномерными и одинаковыми по размеру эхосигналами. Неоднородная эхоструктура – это неравномерное расположение отраженных сигналов, различное по размерам и интенсивности. Выделяется диффузно-неоднородная эхоструктура трех типов: 1) малоизмененная ткань – множественные мелкие разнокалиберные гипозоногенные включения округлой формы с четкими контурами, без капсулы и «галов» (несосудистого генеза) по периферии, не превышающие размер 2–4 мм, на фоне нормальной изоэхогенной окружающей ткани; 2) измененная ткань – множественные мелкие гипозоногенные включения до 2–4 мм на фоне тиреоидной ткани пониженной эхогенности; 3) резко измененная ткань – гиперэхогенные включения на фоне общего снижения эхогенности и очагов с еще более низкой эхогенностью различной величины и формы без четких контуров. По литературным данным изменение эхоструктуры по 2-му и 3-му типу чаще всего характерно для хронического аутоиммунного тиреоидита (В.В. Фадеев, Г.А. Мельниченко, Г.А. Герасимов, 2001). По данным цитологии неоднородность измененной и резко

измененной тиреоидной ткани обусловлена лимфоидно-плазмочитарной инфильтрацией и образованием лимфоидных фолликулов со светлыми центрами размножения (Н.Т. Старкова, 2002). Изменение экоструктуры по типу «малоизмененная ткань» цитологически может являться очагами лимфоцитарной инфильтрации, кистозно-расширенными фолликулами щитовидной железы, либо проявлением нодозной гиперплазии этого органа, при которой мелкие гипоезохонные включения – это пролифераты и незрелые фолликулы, которые не имеют капсулы.

Анализ полученных результатов исследования позволил установить, что в целом во всей выборке обследованных детей Пермской области 15,4 % имели диффузно-неоднородные ультразвуковые изменения щитовидной железы различной степени выраженности (рис. 1.16).

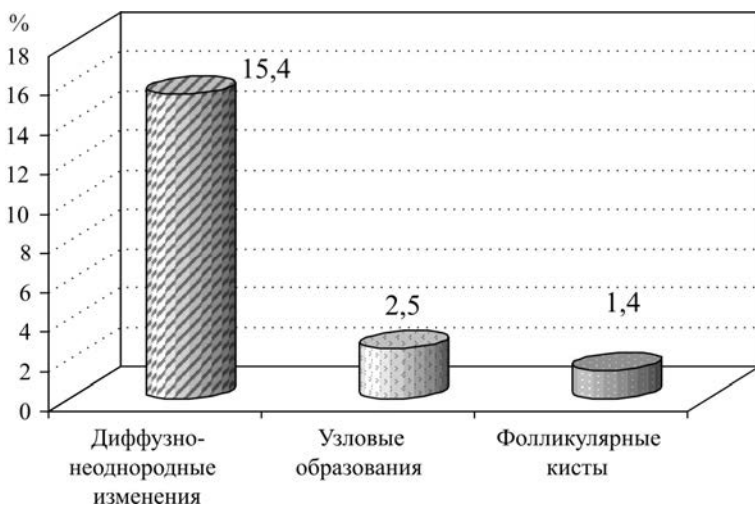


Рис. 1.16. Частота и тип нарушений структуры щитовидной железы у детей Пермской области в целом

Среди диффузно-неоднородных изменений достоверно преобладали более легкие формы, характеризующиеся по типу «малоизмененная ткань» (9,9 %), по сравнению с более выраженными нарушениями экоструктуры по типу «измененная ткань» (5,3 %, 57

$p < 0,001$). И только у 0,2 % детей определены диффузно-неоднородные нарушения структуры по типу «резко измененная ткань». Распространенность узловых образований среди всех обследованных составила 2,5 %, что достоверно различалось с частотой встречаемости фолликулярных кист (1,4 % случаев, $p < 0,03$). Узловые образования были представлены небольшими одиночными узлами не более 10 мм в диаметре.

Суммарно кистозные и узловые образования встречались в 3,9 % случаев, что достоверно реже частоты выявления диффузно-неоднородных структурных изменений различной степени выраженности ($p < 0,001$). Причем узлы достоверно чаще ассоциировались с неоднородной структурой железы по типу «измененная ткань», а фолликулярные кисты – с неоднородной структурой по типу «малоизмененная ткань».

Таким образом, у детей Пермской области с распространенностью зоба 33,6 % почти в половине случаев выявлены нарушения структуры щитовидной железы, которые имели различную степень выраженности. Среди них преобладали диффузно-неоднородные изменения эхоструктуры по типу «малоизмененная ткань» и «измененная ткань» по сравнению с более прогностически неблагоприятными кистозными и узловыми образованиями. Настораживающим фактом является превалирование детей с более неблагоприятными маркерами пролиферативно-неопластических процессов в щитовидной железе – узловыми образованиями, по сравнению с фолликулярными кистами. Узловые образования и фолликулярные кисты, как правило, сочетались с диффузно-неоднородными нарушениями структуры.

Сравнительный анализ распространенности и выраженности нарушений структуры щитовидной железы у детей, проживающих на эндемичных территориях Пермской области с одинаковым умеренно-легким йодным дефицитом и разным уровнем техногенного химического загрязнения, показал наличие статистически достоверной более частой встречаемости морфофункциональной зубной трансформации у детей промышленно развитых городских территорий по сравнению с экологически более благополучными районами (рис. 1.17).

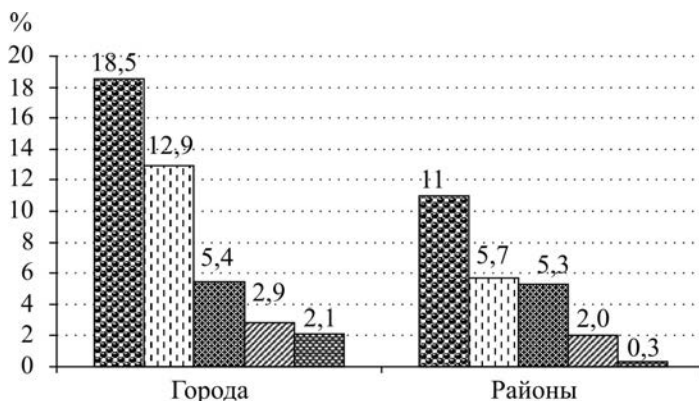


Рис. 1.17. Распространенность структурных изменений щитовидной железы у детей Пермской области:

- – неоднородная структура; □ – по типу «измененная ткань»;
- ▨ – по типу «малоизмененная ткань»; ▤ – узлы
- ▩ – фолликулярные кисты;

Диффузно-неоднородные изменения структуры щитовидной железы у детей в условиях сочетанного воздействия химических природно-техногенных факторов встречались в 18,5 % случаев, у детей в условиях изолированного влияния йодного дефицита – в 11 % ($p < 0,001$). Превалирование нарушений экоструктуры щитовидной железы у детей промышленно развитых территорий обусловлено достоверно большим числом детей с нарушениями по типу «измененная ткань» ($p < 0,001$). Диффузно-неоднородные изменения по типу «малоизмененная ткань» у детей как городов, так и районов встречались с одинаковой частотой. Фолликулярные кисты и небольшие одиночные узлы суммарно выявлялись в 2,2 раза чаще у детей городов по сравнению с детьми районов (5,0 % и 2,3 % случаев соответственно, $p < 0,01$).

Распространенность патологически измененной структуры щитовидной железы у детей с БА в зависимости от комплекса воздействующих факторов представлена на рис. 1.18.

Результаты анализа распространения морфофункциональных нарушений структуры щитовидной железы у детей с БА позволили установить, что при сочетанном воздействии природно-техногенных факторов диффузно-неоднородные изменения струк-

туры диагностировались в 2 раза чаще (15,9 % случаев) по сравнению с аналогичным показателем у детей при изолированном воздействии йодной недостаточности (7,9 % случаев, $p < 0,002$). Узлы и фолликулярные кисты суммарно выявлялись в 4,6 % в первом случае, что в 4,5 раза превышало частоту подобных изменений во втором случае ($p < 0,01$).

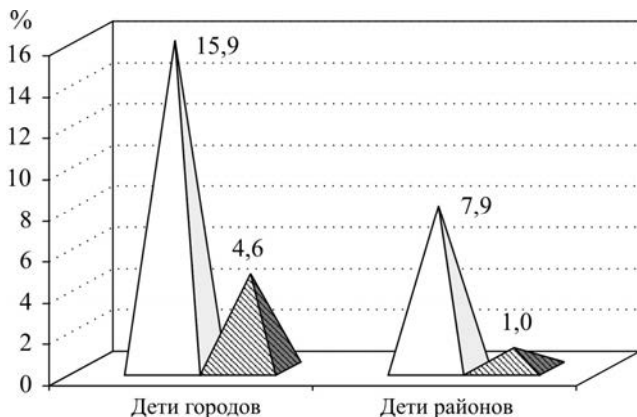


Рис. 1.18. Частота структурных нарушений щитовидной железы у детей с бронхиальной астмой на территориях с различным уровнем техногенной нагрузки:

□ – неоднородна структура; ▨ – узлы и кисты

Выявление региональных закономерностей и территориальных особенностей формирования и степени выраженности морфофункциональных нарушений щитовидной железы в условиях воздействия различных комплексов природно-техногенных факторов выполнено на примере детального анализа результатов УЗИ щитовидной железы у детей III, I и V зоны (табл. 1.7).

Результаты исследований показали, что наибольшие негативные изменения структуры щитовидной железы по частоте встречаемости и глубине морфофункциональных нарушений наблюдались у детей, проживающих на территориях с сочетанием умеренного природного йодного дефицита с высоким уровнем промышленного загрязнения, по сравнению с детьми территорий с монофакторным

воздействием одного из них. Так, по всей выборке детей V зоны выявлена наибольшая частота диффузно-неоднородных нарушений экоструктуры щитовидной железы (21,3 %), которая в 5 раз превышала число детей с такими же изменениями III зоны (4,0 %, $p<0,001$) и в 1,5 раза – I зоны (14,6 %, $p>0,05$).

Таблица 1.7

**Частота изменений структуры щитовидной железы у детей
 с бронхиальной астмой при различных комплексах
 воздействующих факторов, %**

Группы детей по зонам кластеризации	Вся выборка детей		Дети с БА		Дети с другой патологией	
	Диффуз- но-неод- нородные наруше- ния	Кистоз- но-узлов- ые об- разова- ния	Диффуз- но-неод- нородные наруше- ния	Кистоз- но-узлов- ые об- разова- ния	Диффуз- но-неод- нородные наруше- ния	Кистоз- но-узлов- ые об- разова- ния
Все дети	15,4	3,9	–	–		
Дети городов с сочетанным воздействием факторов (V зона)	21,3	6,5	22,1	7,9		
Дети городов с изолированным воздействием техногенных факторов (I зона)	14,6	4,2	22,2	5,6	10,1	3,1
Дети районов с изолированным воздействием йодного дефицита (III зона)	4,0	1,2	3,3	1,3	4,8	1,0

Такие же соотношения отмечены по частоте встречаемости более прогностически неблагоприятных кистозно-узловых образований в щитовидной железе. Так, у детей городов с сочетанным воздействием факторов они составляли 6,5 % случаев, что в 5 раз чаще, чем у детей районов с изолированным воздействием йодного дефицита (1,2 %, $p<0,002$), и в 1,5 раза чаще, чем у детей городов с изолированным воздействием техногенных факторов (4,2 %, $p>0,05$).

У детей городов с монофакторным влиянием техногенных экотоксикантов, по сравнению с детьми районов, достоверно чаще диагностировались диффузные нарушения экоструктуры железы (14,6 % против 4,0 %, $p < 0,01$) и более грубые нарушения – узлы и кисты (4,2 % против 1,2 %, $p < 0,01$). Выявленные закономерности подтверждают, что монофакторные промышленные токсиканты на территориях с достаточным йодным обеспечением обладают более выраженным деструктивным действием на структуру щитовидной железы по сравнению с приоритетным влиянием только природного йодного дефицита. Изолированное воздействие йодного дефицита легкой степени тяжести обуславливает минимальные структурные изменения щитовидной железы.

Результаты аналитической оценки структурных изменений щитовидной железы у детей с учетом основного заболевания не выявили статистически достоверной зависимости частоты структурных нарушений от нозологической формы обследуемых пациентов экологически чистых эндемичных по йоду территорий. Так, у детей с БА нарушения структуры щитовидной железы встречались достаточно редко и практически не отличались по частоте диффузных и узловых образований от таковых в группе всех детей с БА Пермской области (3,3 % и 1,3 % соответственно, $p > 0,05$) и в группе детей с другой патологией (4,8 % и 1,0 % соответственно, $p > 0,05$).

У детей с бронхиальной астмой, проживающих на территориях с сочетанным воздействием факторов, диффузно-неоднородная структура щитовидной железы определялась в 7 раз чаще, чем на территориях с изолированным воздействием легкого йодного дефицита (22,1 % и 3,3 % случаев соответственно, $p < 0,001$). Узловые образования и фолликулярные кисты при бронхиальной астме в 6 раз чаще регистрировались у детей V зоны по сравнению с детьми III зоны (7,9 % против 1,3 %, $p < 0,01$).

У детей с бронхиальной астмой I зоны с монофакторным воздействием экотоксикантов при нормальном йодном обеспечении, по сравнению с детьми III зоны, в 6,6 раза чаще наблюдались диффузно-неоднородные нарушения структуры щитовидной железы и в 4,3 раза чаще регистрировались кистозные и узловые

образования (22,2 % и 5,6 % случаев соответственно, $0,001 < p < 0,05$). Аналогичные закономерности выявлены и при сравнении с группой детей с другой патологией: в 2,2 раза чаще встречались диффузно-неоднородные нарушения экоструктуры и в 1,8 раза – узловые образования. Это согласуется с литературными данными о более частом формировании аутоиммунного тиреоидита у населения районов с достаточным содержанием йода в объектах окружающей среды (Е.Н. Арсеньева, А.А. Ефимова, В.Г. Пинелис, 1998; Н.А. Петунина, 2002).

Показатели нарушения тиреоидной структуры у детей с бронхиальной астмой V зоны с сочетанным природно-техногенным воздействием практически не отличались от таковых в I зоне при диаметрально противоположном уровне йодного обеспечения, и наблюдалась тенденция к превышению диффузно-неоднородных морфо-функциональных нарушений структуры и более значимое увеличение (в 1,5 раза) кистозно-узловых образований по сравнению с другими нозологиями. Это свидетельствует о значительно большем влиянии техногенных экотоксикантов при нормальном йодном обеспечении по сравнению с природным йодным дефицитом на морфофункциональные нарушения структуры щитовидной железы у детей с бронхиальной астмой и, в целом, на процессы дезадаптации.

Таким образом, антропогенная нагрузка промышленно развитых городов Пермской области не только достоверно влияет на распространенность и степень адаптивного увеличения щитовидной железы у детей с бронхиальной астмой, направленного на поддержание состояния эутиреоза и сохранение тканевого гомеостаза, но и способствует более частому переходу адаптивных процессов в состояние патологии. Это проявляется более частыми морфофункциональными нарушениями структуры щитовидной железы диффузно-неоднородного характера и более выраженными деструктивными неопластическими процессами в виде кистозно-узловых образований у детей с бронхиальной астмой промышленно развитых территорий по сравнению с детьми сельских районов. Неблагоприятное влияние техногенных экотоксикантов на изменение структуры щитовидной железы может способствовать усугублению иммунопатологических процессов у иммунокомпromетированных детей с бронхиальной астмой

и создавать предпосылки для развития аутоиммунного тиреоидита и аутоиммунного процесса в целом в организме. Несомненно, это серьезный фактор риска более тяжелого течения бронхиальной астмы, обуславливающий резистентность к базисному лечению и необходимость длительного применения глюкокортикоидных противовоспалительных средств. Своевременное выявление структурных нарушений щитовидной железы у детей с бронхиальной астмой и их индивидуальная коррекция улучшат прогноз как самой астмы, так и предупредят развитие манифестной эндокринной патологии на территориях с высоким уровнем техногенного загрязнения.

Динамика изменений структуры щитовидной железы у детей с бронхиальной астмой в возрастном аспекте

Изучение динамики изменения эхоструктуры щитовидной железы у детей с БА проводилось в возрасте с 3 до 16 лет по следующим возрастным периодам: 3–6 лет, 7–9 лет, 10–12 лет, 13–14 лет, 15–16 лет. В каждой группе выполнена сравнительная оценка частоты встречаемости диффузно-неоднородных морфофункциональных нарушений эхоструктуры и кистозно-узловых образований с учетом основного диагноза и интенсивности воздействия природно-техногенных факторов.

Динамика частоты эхоструктурных нарушений щитовидной железы диффузно-неоднородного характера и с более прогностически неблагоприятными кистозно-узловыми образованиями у больных бронхиальной астмой и другой патологией по возрастным периодам представлена на рис. 1.19.

Результаты исследования показали, что с увеличением возраста у детей выявляется достоверно большая частота ультразвукографических маркеров пролиферативно-неопластических процессов в щитовидной железе (внутриорганных образований). Диффузно-неоднородные структурные нарушения в единичных случаях встречались у детей с бронхиальной астмой уже в 3–6 лет (2,1 % случаев), что, возможно, связано с врожденными дефектами тиреоидного гормоногенеза. В 7–9 лет распространенность диффузных нарушений структуры встречалась в 3 раза чаще и составила 6,5 % случаев от числа обследованных детей

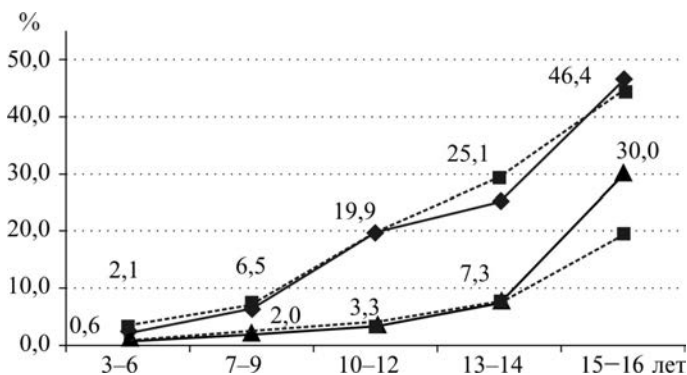


Рис. 1.19. Частота изменений экоструктуры щитовидной железы у детей с бронхиальной астмой и другими нозологиями в возрастном аспекте:

- ◆— — дети с БА с диффузно-неоднородной структурой;
- — дети с другими нозологиями с диффузно-неоднородной структурой;
- ▲— — дети с БА с кистозно-узловыми образованиями;
- — дети с другими нозологиями с кистозно-узловыми образованиями

($p < 0,03$). Возможно, здесь важную роль играет биологический и социальный стрессорный фактор – период второго вытяжения и начало школьного обучения. В результате напряженные адаптивные процессы в условиях абсолютной и относительной йодной недостаточности при возросшей потребности в тиреоидных гормонах в этом возрасте ведут не только к дополнительному адаптивному увеличению объема щитовидной железы для поддержания эутиреоза и сохранения гистотканевого гомеостаза. Одновременно адаптивная тиреомегалия достоверно чаще переходит в новое, но уже более патологическое состояние, отражающее деструктивные процессы в щитовидной железе в виде диффузного нарушения ее структуры или образования фолликулярных кист и узлов.

Зафиксированы критические возрастные периоды, когда выявлялось наибольшее количество детей с ультразвуковыми изменениями щитовидной железы:

◆ в 10 лет – нарушение структуры железы установлено в 17,4 % случаев ($p < 0,03$), что в 2,5 раза больше по сравнению с показателем в 7-летнем возрасте;

♦ в 12 лет – нарушение структуры железы встречается в 1,7 раза чаще по сравнению с 10-летним возрастом (29,0 %, $p < 0,03$);

♦ в 13–14 лет – частота структурных нарушений у детей составила 25,1 % ($p < 0,001$);

♦ в 15–16 лет – количество детей с диффузными изменениями тиреоидной экоструктуры увеличилось до 46,4 % ($p < 0,001$).

Установлена прямая корреляционная взаимосвязь частоты диффузно-неоднородных нарушений экоструктуры щитовидной железы у детей с бронхиальной астмой в целом и возраста ($r = 0,92$).

Анализ нарушений структуры щитовидной железы в группе детей с другими нозологиями по возрастным периодам показал практически такую же динамику диффузно-неоднородных изменений ткани, как и у детей с бронхиальной астмой, но степень выраженности выявленных нарушений в установленные критические периоды (7, 10, 12, 15 лет) значительно меньше по сравнению с детьми с бронхиальной астмой. Прогностически более неблагоприятные структурные нарушения в виде фолликулярных кист и мелких узелков у детей до 5 лет практически не выявлены, далее до 9 лет – регистрировались в единичных случаях. С 9 лет частота встречаемости их стабильно увеличивалась от года к году с достоверно значимыми подъемами по отношению к нарушениям в шестилетнем возрасте: в 9 лет – 3,4 %, 12 лет – 7,2 %, в 14 лет – 14,3 % ($p < 0,05$).

Анализ динамики кистозно-узловых образований у детей с бронхиальной астмой по возрастным периодам выявил единичные случаи в возрасте с 3–6 лет (0,6 %) и в возрасте 7–9 лет (2,0 % случаев). Тенденция к более значимому увеличению (в 1,5 раза) отмечена в 10–12 лет – 3,3 %. Достоверно значимая частота встречаемости кистозно-узловых образований диагностирована лишь в пубертатном возрасте – 13–14 лет (7,3 %, $p < 0,02$), и наиболее высокая степень достоверности различий отмечена в 15–16 лет – 30,0 % ($p < 0,002$).

Таким образом, анализ динамики структурных нарушений щитовидной железы позволил установить, что у детей с бронхиальной астмой диффузно-неоднородные структурные изменения значительно предшествуют более деструктивным нарушениям – кистозно-узловым. Диффузно-неоднородная зобная трансформа-

ция начинает формироваться у детей в 7–9 лет и становится характерной для возраста 10–12 лет. Формирование кистозно-узловых структурных элементов в щитовидной железе выявляется в более поздние возрастные сроки. Критическими периодами в этом случае является возраст 10–12 лет, когда появляется тенденция к формированию более грубых структурных нарушений, и 13–16 лет, когда отмечается стабильное увеличение частоты кистозно-узловых образований в щитовидной железе. Следовательно, у детей с бронхиальной астмой или угрожаемых по ее формированию необходимо целенаправленно исключать или диагностировать с младшего школьного возраста начальные формы структурных нарушений щитовидной железы. При выявлении расценивать как начальную форму общих процессов дезадаптации с последующим утяжелением основного заболевания или более быстрым формированием зобассоциированной соматической патологии.

Оценка влияния антропогенной нагрузки на особенности структурных изменений щитовидной железы у детей в различные возрастные периоды показала, что частота встречаемости диффузно-неоднородных структурных нарушений у детей с бронхиальной астмой и с другой патологией практически не имеет различий как на территориях промышленных городов, так и на территориях сельских районов (рис. 1.20).

Выявлены достоверные различия по распространенности структурных нарушений щитовидной железы как маркера декомпенсации адаптивных процессов в организме у детей экологически противоположных по уровню промышленного загрязнения территорий.

У детей с бронхиальной астмой территорий промышленных городов области частота встречаемости структурных нарушений щитовидной железы в 7–9 и 10–12 лет увеличилась в 2,5–3,0 раза по сравнению с предыдущим возрастным периодом ($p = 0,07$, $p = 0,001$). В пубертатном периоде почти у половины детей выявлялись диффузно-неоднородные нарушения структуры. На территориях районов с меньшей антропогенной нагрузкой темпы увеличения частоты структурной зобной трансформации значительно меньше и не превышали 1,5-кратного увеличения по сравнению с предыдущими возрастными периодами. Статистически значимое различие отмечено лишь в более позднем возрасте – 10–12 лет ($p = 0,02$).

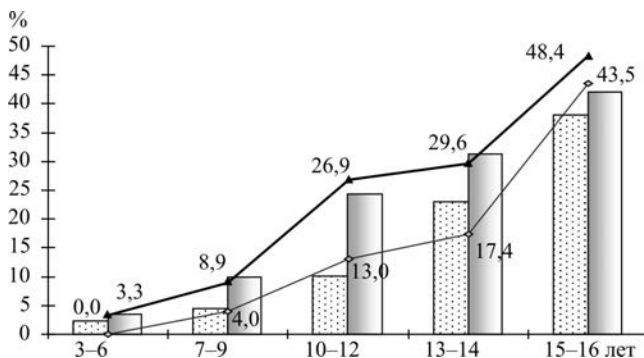


Рис. 1.20. Возрастная динамика диффузно-неоднородных нарушений структуры щитовидной железы у детей:

■ — дети с другими нозологиями районов; ◆ — дети с БА районов;
 ■ — дети с другими нозологиями городов; ▲ — дети с БА городов

Сравнение структурных диффузно-неоднородных нарушений между больными бронхиальной астмой различных территорий выявило тенденцию к большей частоте в 3–6 лет ($p > 0,05$), в 7–9 лет ($p > 0,1$), в возрасте 10–12 лет и 13–14 лет различия оказались статистически значимыми ($p < 0,01$, $p < 0,05$). В 15–16 лет частота структурной зобной трансформации становится одинаково высокой как в промышленных городах, так и в сельских районах.

Таким образом, техногенный и химические факторы оказывают негативное влияние на всех детей, особенно с бронхиальной астмой, уже в 3–6 лет. При этом достоверно увеличивается частота структурной трансформации щитовидной железы между возрастными периодами 3–6 и 7–9 лет и с большей степенью достоверности в пре- и пубертатном возрасте между периодами 7–9 лет и 10–14 лет. У детей с бронхиальной астмой районов частота нарушений структуры щитовидной железы по возрастным периодам характеризуется более пологой кривой, тенденцией к увеличению частоты структурной трансформации зоба от одного возрастного периода к последующему до 10 лет, далее – достоверным увеличением в возрасте 10–12 лет (13 % против 4 %, $p = 0,02$), но с меньшей степенью

достоверности, чем в этом же возрасте в группе детей с бронхиальной астмой промышленных городов. Следовательно дети с бронхиальной астмой более подвержены структурным тиреоидным нарушениям в условиях повышенной техногенной нагрузки уже в возрастном периоде 7–9 и 10–12 лет и 13–15 лет. При этом у детей сельских районов структурные нарушения щитовидной железы регистрируются в 2 раза реже в 3–6, 7–9 и 10–12 лет; в 1,5 раза – в 13–14 лет. Достоверное увеличение частоты структурных нарушений щитовидной железы у них возникает в более позднем возрасте – в 10–12 лет и пубертатном периоде. Проживание на территориях с повышенным техногенным загрязнением и возраст 10–14 лет являются факторами риска формирования структурных нарушений щитовидной железы, а значит, и аутоиммунного тиреоидита, у детей с различной соматической патологией, но особенно с бронхиальной астмой как заболеванием с компрометированной иммунной системой.

Оценка влияния техногенной нагрузки на особенности структурных изменений щитовидной железы у детей в виде прогностически неблагоприятных кистозно-узловых образований в различные возрастные периоды показала, что небольших размеров узлы и фолликулярные кисты у детей, как правило, сочетались с диффузно-неоднородными изменениями структуры при зобной трансформации (рис. 1.21).

Отмечается незначительное увеличение частоты встречаемости узлов и кист у детей с бронхиальной астмой городских территорий по возрастным периодам без достоверности различий до 14 лет. Практически в единичных случаях узлы и кисты встречаются с 3 до 10 лет. В 10–12 лет отмечается тенденция к небольшому увеличению частоты встречаемости данных образований. Статистически значимое увеличение распространенности кистозно-узловых образований у детей промышленных городов регистрируется после 14 лет (37,5 % в 15–16 лет и 9,6 % в 13–14 лет, $p < 0,02$).

У детей сельских районов узелки и фолликулярные кисты выявлялись только в 7–9 и 10–12 лет (1,0 % и 1,9 % случаев соответственно, что в 3–4 раза реже, чем в городах), то есть

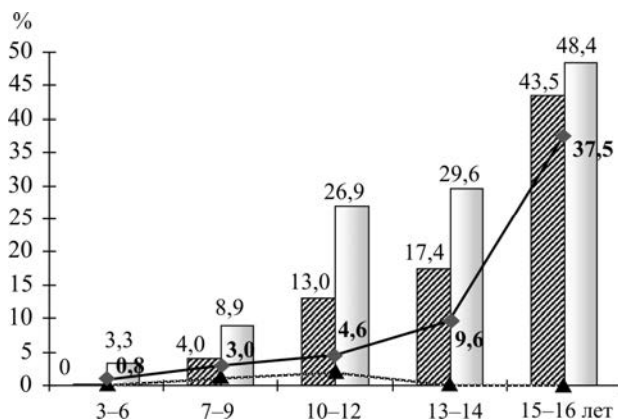


Рис. 1.21. Возрастная динамика диффузно-неоднородных и кистозно-узловых нарушений структуры щитовидной железы у детей с БА:

■ — дети с диф. неодн. нарушениями в районах; ▲ — дети с узлами в районах;
 □ — дети с диф. неодн. нарушениями в городах; ◆ — дети с узлами в городах

в условиях монофакторного природного йодного дефицита организм справляется с неизбежной гипотироксинемией, и зобная трансформация останавливается на этапе тиреомегалии. Промышленные загрязнения оказывают негативное воздействие на процесс формирования кистозно-узловых образований. По сравнению с диффузными изменениями структуры ультразвуковые маркеры пролиферативно-неопластического процесса в щитовидной железе у детей формируются значительно позднее и, как правило, на фоне первых. Они являются маркерами длительного функционального перенапряжения щитовидной железы и (или) субклинического гипотиреоза или «субклинического» минимального аутоиммунного тиреоидита.

Сравнительная оценка распространенности диффузно-неоднородной трансформации зоба у детей с бронхиальной астмой в допубертатном (6–11 лет) и пубертатном (12–15 лет) возрасте в условиях промышленных городов и сельских районов показала, что в городах у детей в пубертатном периоде частота нарушений структуры железы в 2 раза превышала таковую в допубер-

татном периоде (30,4 % и 15,6 % соответственно, $p < 0,003$) (рис. 1.22). Аналогичная ситуация выявлена и у детей районов: в возрасте 12–15 лет частота структурной трансформации в 4,4 раза превышала данный показатель в возрасте 6–11 лет (22,8 % и 5,2 % соответственно, $p < 0,001$). Сравнительный анализ по возрастам у детей экологически различных территорий показал высокую степень достоверности различий между детьми одной возрастной группы – 6–11 лет: 15,6 % среди детей промышленных городов и 5,2 % среди детей сельских районов. В то же время в возрасте 12–15 лет не выявлено достоверности различий между детьми промышленных городов и сельских районов (30,4 % и 22,8 % соответственно, $p > 0,05$). Следовательно, выявленные закономерности свидетельствуют о выраженном неблагоприятном влиянии техногенных химических факторов на детей пубертатного возраста, проживающих в промышленных городах.

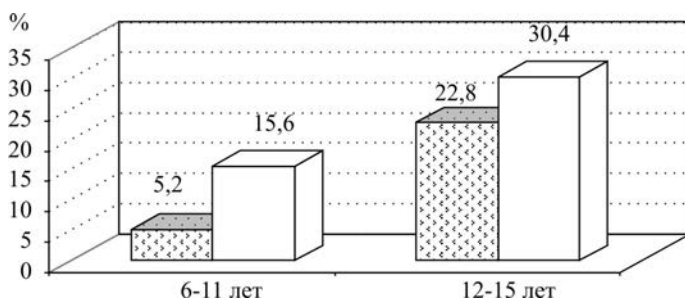


Рис. 1.22. Частота нарушений экоструктуры щитовидной железы у детей с БА:

■ в районах; □ в городах

Таким образом, у детей Пермской области с гиперплазией щитовидной железы почти в половине случаев выявлялись различной степени выраженности морфофункциональные нарушения структуры. Среди них преобладали диффузно-неоднородные нарушения экоструктуры по типу «малоизмененная ткань» и «измененная ткань» по сравнению с прогностически более неблагоприятными кистозными и узловыми образованиями. Настораживающим фактом является досто-

верное превалирование детей с более неблагоприятными маркерами выраженных пролиферативных и неопластических процессов в щитовидной железе – узловыми образованиями, по сравнению с фолликулярными кистами. Узловые образования и фолликулярные кисты, как правило, сочетались с диффузно-неоднородными нарушениями структуры. У детей с БА в условиях воздействия техногенной нагрузки, по сравнению с детьми с экологически благополучных территорий, структурные нарушения щитовидной железы формируются в более раннем возрасте (3–6 лет), критическими возрастными периодами являются 7–9, 10–12 и 13–14 лет.

Антропогенная нагрузка промышленно развитых городов Пермской области оказывает неблагоприятное воздействие не только на распространенность и степень адаптивного увеличения щитовидной железы у детей, направленного на поддержание состояния эутиреоза и сохранение тканевого гомеостаза, но и способствует переходу адаптивных процессов в состояние патологии с угрозой развития субклинического гипотиреоза и системных аутоиммунных процессов. Это проявляется более частыми морфофункциональными изменениями тиреоидной структуры пролиферативно-неопластического характера у детей промышленных городов по сравнению с районами. При этом создается большая угроза развития аутоиммунного тиреоидита и появляются дополнительные факторы риска манифестации зобассоциированной бронхиальной астмы у детей с наследственной предрасположенностью. Неблагоприятное влияние техногенных экотоксикантов промышленных городов на изменение структуры щитовидной железы у детей с иммунопатологическим заболеванием – бронхиальной астмой создает предпосылку развития системного аутоиммунного процесса, что, несомненно, является фактором риска утяжеления ее течения и в ряде случаев может обусловить резистентность к лечению. Своевременное выявление структурных нарушений щитовидной железы у детей с бронхиальной астмой и их индивидуальная коррекция улучшат прогноз течения как самой астмы, так и предупредят развитие манифестной эндокринной патологии на территориях с воздействием техногенных факторов.

Глава 2

Клинические особенности развития и течения взаимосвязанных форм бронхиальной астмы и зоба у детей в условиях сочетанного воздействия химических факторов техногенного и природного генеза

2.1. О проблеме формирования патологии органов дыхания и щитовидной железы у детей в условиях техногенных химических факторов

Научные исследования последних лет свидетельствуют о том, что наиболее распространенные химические факторы техногенного и природного генеза оказывают патогенетическое воздействие на основные жизненно-важные органы и системы с последующим формированием нарушений или заболеваний по приоритетно поражаемым системам (С.Н. Голиков, И.В. Саноцкий, 1986; В.А. Филлов, 1990; И.И. Балаболкин, А.А. Ефимова, Н.В. Авдеенко, 1991; М.С. Игнатова, 1995; Н.А. Васильев, Н.Д. Медуница, 1997; А.М. Вейна, 1998; Ю.Е. Вельтищев, 1996; Н.В. Зайцева с соавт., 2000). К числу таких систем относится система дыхания (заболевания органов дыхания с аллергокомпонентом – респираторный аллергоз, бронхиальная астма, астматический бронхит; хронические заболевания органов дыхания – повторные ОРВИ, рецидивирующий бронхит, хроническая бронхопневмония; заболевания ЛОР-органов – хронический тонзиллит, ринотонзиллопатия, аденотонзиллит, хронический фарингит) и эндокринная система (нарушение функции щитовидной железы, роста и полового созревания, дефицит и избыток массы тела).

Контаминанты вызывают перенапряжение адаптивно-регуляторных механизмов и тем самым способствуют более быстрой реализации в ранние возрастные периоды скрытой наследственной предрасположенности к аллергическим заболеваниям и переходу их в манифестные нозологии или утяжеляют течение уже манифестировавших заболеваний. Особенно это касается бронхиальной

астмы. Не вызывает сомнения, что аллергические заболевания замыкают круг взаимного отягощения патологических механизмов при иммунопатологических состояниях, частых респираторно-вирусных заболеваниях с формированием респираторного аллергоза, воспалительно-обструктивных заболеваний бронхо-легочной системы, при патологии лимфатического носоглоточного кольца и ЛОР-органов и тем способствуют формированию бронхиальной астмы (М.М. Аблесевич, А.А. Тарасова, 1995; Л.А. Дуева, Ю.Л. Мизерницкий, 1997; J. Eds Dean et al., 1985; L.M. Keiding, A.K. Rindel, D. Kronborg, 1995). А в отдаленные сроки при большом стаже заболевания препятствуют выздоровлению или наступлению длительной стойкой ремиссии у детей с аллергическими заболеваниями и бронхиальной астмой. Наибольшее поступление антропогенных химических элементов в окружающую среду обусловлено атмосферными выбросами предприятий и автотранспорта по сравнению с твердыми отходами и сточными водами (Ю.А. Рахманин, Г.И. Румянцев, С.М. Новиков, 2001). Не случайно в городах с развитой промышленностью и большим количеством транспорта наблюдается устойчивая тенденция к росту легочных и аллергических заболеваний (И.Т. Кунцевич, 1984; Б.А. Ревич, 1994; С.В. Алексеев, 1995; Н.И. Аверьянова, 1996; А.В. Истомин с соавт., 2003; D. Bellinger et al., 1994).

Антропогенное загрязнение особенно пагубно сказывается на растущем детском организме с его высоким уровнем обмена веществ, ростом и развитием, продолжающейся морфофункциональной дифференцировкой органов и регуляторных систем. Научно доказано, что в силу анатомо-физиологических особенностей и неравномерности развития адаптационных процессов в различные возрастные периоды для детского организма характерна повышенная реакционная чувствительность к техногенным воздействиям химической этиологии на протяжении всего периода роста (Г.И. Виноградов, 1989; Ю.Е. Вельтишев, 1994; J. Schwartz, D. Otto, 1987; H.L. Needleman, 1996).

В настоящее время накоплено множество данных, подтверждающих зависимость элементного состава организма человека от содержания химических элементов в среде обитания. В работах А.В. Скального с соавторами (1988–2002) показано,

что повышенное содержание в атмосферном воздухе, почве, воде макро- и микроэлементов согласуется с повышенным уровнем этих элементов в волосах, моче и крови детей, пуповинной крови, плаценте (А.В. Скальный, А.Т. Быков, 2003). Недостаток или избыток минеральных веществ в детском организме значительно снижают его сопротивляемость и способность к адаптации (О.Ю. Урюпов, 1985; Ю.И. Москалев, 1985; В.В. Кустов, А.Н. Разумов, 1992; В.Г. Маймулов с соавт., 1993; Г.А. Маковецкая с соавт., 1994). На основании проведенного множественного корреляционного анализа между заболеваемостью органов дыхания у детей и факторами риска их формирования установлено, что ведущими факторами являются загрязнение атмосферного воздуха территории проживания, возраст ребенка, а уже затем и качество медицинского обеспечения семьи (В.Д. Сурков, 1993; М.Я. Студеникин, 1994; Г.П. Ступаков, 2000; Л.А. Щеплягина, 2000).

В настоящее время недостаточно изученными являются особенности формирования и течения бронхиальной астмы у детей промышленно развитых территорий с природно-обусловленным дефицитом йода в объектах окружающей среды. Доказано, что щитовидная железа, являясь главным органом регуляции обменных и адаптивных процессов в организме, чувствительна к воздействию как специфических стромогенов – йодному дефициту, так и неспецифических – антропогенных химических токсических веществ и дефициту эссенциальных микроэлементов (Л.А. Щеплягина с соавт., 1995; O. Oliveri et al., 1996; В.В. Утенина, 1999). Ранее показано, что в условиях сочетанного природно-техногенного воздействия дети с бронхиальной астмой более чем в половине случаев имеют зобную трансформацию разной степени выраженности.

Среди загрязнителей атмосферы серьезную угрозу для здоровья, в частности, для формирования аллергопатологии дыхательных путей, представляют металлы. Они опасны тем, что обладают способностью накапливаться в организме, вмешиваться в метаболические циклы, могут быстро изменять свою химическую форму при переходе из одной среды в другую, не подвергаются биохимическому разложению, вступают в многочисленные химические реакции друг с другом и с другими химическими

соединениями, могут обусловить дефицит эссенциальных элементов, вытесняя их из связи с белковыми компонентами (А.П. Авцын с соавт., 1991; Б.А. Ревич, 1990; А.В. Скальный, 1999; А.В. Кудрин с соавт., 2000).

При этом отдельные металлы (цинк, марганец, медь, молибден, кобальт, железо, магний) являются жизненно необходимыми для организма, поскольку формируют активные комплексы с ферментами и участвуют во всех биохимических процессах. При низких концентрациях они активируют биологические процессы, при высоких – угнетают их (В.В. Длин, И.М. Османов, 1997; A. Viala, F. Gouezo, 1988; J. Ware et al., 1993).

При техногенно-обусловленном накоплении химических соединений металлов в организме они вызывают комплексные изменения, связанные с тремя составляющими: токсическое влияние, гистаминолиберация и сенсибилизация. Сенсибилизация обуславливается соединением металлов с сывороточными и тканевыми белками и образованием комплексных антигенов, в которых металлам принадлежит ведущая роль как гаптенам. Непосредственное взаимодействие металлов с тучными клетками и базофилами ведет к высвобождению биологически активных веществ – медиаторов. Медиаторы стимулируют местные изменения в тканях бронхо-легочной системы и обуславливают воспаление, подобное аллергическому, с последующей гиперреактивностью бронхов и формированием БА (Л.А. Дуева, 1995, 1997; Ю.Л. Мизерницкий, 1994, 2002).

Механизм патогенетического действия металлоэлементов при формировании аллергической и тиреоидной патологии заключается в том, что они обладают политропизмом токсического действия, включающим сенсибилизирующий, иммуно- и тиреотоксический эффекты в зависимости от вида металла. Угнетают SH-ферменты, блокируют органификацию йода в щитовидной железе, нарушают гипоталамическую регуляцию, способствуют аутоиммунному сдвигу в организме, нарушают функцию органов детоксикации (печени) (Б.Т. Величковский, 2003; И.Е. Смирнов, 2006).

Спектр иммунопатологических воздействий, вызываемых экотоксикантами, можно подразделить на иммунологическую недостаточность, аутоиммунные процессы, аллергию немед-

ленного и замедленного типа, псевдоаллергию (М.М. Аблесевич, А.А. Тарасова, 1995; Л.А. Диева, Ю.Л. Мизерницкий, 1997; J. Eds Dean et al., 1985; L.M. Keiding, A.K. Rindel, D. Kronborg, 1995).

В зависимости от преобладания того или иного эффекта выделяют группу металлов, оказывающих общетоксическое действие на организм (свинец, кадмий, ванадий, ртуть, мышьяк, алюминий), и металлов, обладающих преимущественно сенсibiliзирующим эффектом (хром, никель, марганец, медь, кобальт, бериллий) (С.Ю. Каганов с соавт., 1980, 1992, 1995; Н.В. Лазарев, 1976; А.П. Авцын с соавт., 1991). Известно, что соединения группы платиновых металлов (хром, никель, кобальт) являются наиболее активными аллергенами, и между ними существует перекрестная чувствительность (С.Ю. Каганов с соавт., 1980, 1992, 1995). Медь, марганец и цинк аллергическое действие обнаруживают в значительно меньшей степени. Соли металлов, содержащие ион йода, хлора, фтора, брома, обычно являются наиболее сильными аллергенами (Р.Д. Габович, А.А. Минх, 1979; А.В. Скальный, 1999).

Наиболее достоверным показателем влияния химических токсикантов на детей является количественный элементный статус биологических сред организма, который определяется экологической ситуацией на территории (наличием или отсутствием техногенных геохимических аномалий, природного дефицита эссенциальных элементов), наличием заболеваний, возрастом, особенностями обмена веществ, социальными факторами. Биологической средой, наиболее адекватно отражающей элементный статус организма и нарушения гомеостаза, является цельная кровь, в клетках которой (эритроцитах, лейкоцитах, лимфоцитах, тромбоцитах) аккумулируются химические элементы. В плазме же крови металлы по большей части связаны с белками и зависят от их уровня. Кровь составляет один из наиболее динамичных компартментов микроэлементов, на который влияют многообразные эндогенные и экзогенные факторы. Количественный контаминантный и эссенциальный элементный статус крови характеризует активную фракцию химических соединений в отличие от других биосред (волосы, ногти, моча), отражающих

элиминационную фракцию, и свидетельствует о ранних нарушениях постоянства внутренней среды (Б.А. Ревич, 2000; А.В. Скальный, 2000).

Из ряда тяжелых металлов наиболее распространенным в среде обитания и токсичным являлся свинец. Свинец и его соединения широко используются в различных отраслях промышленности и практически всегда присутствует при любых техногенных загрязнениях. Причем для большинства производств характерны его выбросы и поступление в организм в виде аэрозолей. В результате при высоком уровне техногенного загрязнения среды обитания свинец поступает в организм детей в основном ингаляционным путем. Это является важным фактором риска, с одной стороны, повреждения им бронхолегочной системы как единой системы органов-мишеней, участвующей в формировании бронхиальной астмы (С.Л. Галян, 1991; В.Г. Артамонова, О.Г. Плющ, Т.Г. Федорова, 1993). С другой стороны, при его способности к резорбции ингаляционный путь поступления способствует большему общетоксическому влиянию. Аэрозольно-ингаляционный способ поступления ряда тяжелых металлов имеет большее значение в результате высокой сорбционной способности легких, а также отсутствия у бронхолегочной системы эволютивно сложившейся многозвеньевой лимфатической системы защиты при резорбции ксенобиотиков, столь характерной для пищеварительного тракта. Кроме того, местное действие металлов на дыхательные пути, в отличие от пищеварительного тракта, не подвержено гомеостатическому регулированию резорбции и может сопровождаться более быстрым развитием общетоксического процесса и более продолжительным проявлением. После абсорбции на поверхности дыхательных путей невсосавшиеся частицы металла и его соединений размером более 5 мкм мукоциллиарным током выносятся из дыхательных путей в полость рта. После попадания в желудочно-кишечный тракт они всасываются в лимфатическую систему (в том числе попадают в региональные лимфатические пути) и затем вновь поступают в кровь. У детей идет более активная резорбция свинца, чем у взрослых, особенно в условиях дефицита

кальция. Столь высокая биодоступность свинца и низкая способность к выведению способствуют его длительному токсическому воздействию. Из-за ингибирующего действия свинца на кишечные ферменты страдает функция пристеночного пищеварения с последующим развитием дисбактериоза, дефицита всасывания необходимых микроэлементов и вторичного эндотоксикоза (Л.К. Исаев, 1997). Ведущим патогенетическим механизмом его воздействия на организм является энзимопатический эффект. Это приводит к инаktivации ряда ключевых ферментов за счет блокады активных центров (сульфгидрильных и карбонильных групп). Нарушения биохимических процессов создают условия для развития эндотоксикоза продуктами нарушенного метаболизма, который ведет к напряжению адаптивных процессов и способствует более ранней по возрасту и частой по распространенности клинической манифестации генетической предрасположенности к аллергической патологии в целом и бронхиальной астмы в частности (В.Г. Артамонова, Н.Н. Шаталов, 1988; М.В. Нежданова, 1995).

Большая часть исследуемых соединений металлов обладает сенсibilизирующим действием на организм даже при достаточно малых дозах элемента (Н.А. Васильев, Н.Д. Медуница, 1997). В этих случаях аллергическая патология развивается намного раньше признаков хронической интоксикации. Развитие патологического процесса, обусловленного действием солей металлов, может иметь в своей основе как иммунные, так и неиммунные механизмы. Биологическое значение иммунных реакций заключается в том, чтобы способствовать адаптации организма к меняющимся условиям существования, сохраняя при этом антигенное постоянство или генетическую «чистоту» организма. По сути, иммунные реакции направлены на сохранение и восстановление здоровья, то есть выполняют защитную функцию. Но в процессе функционирования иммунной системы могут происходить как положительные изменения (формирование иммунитета), так и отрицательные (аллергические реакции). Развивающаяся в ходе иммунизации сенсibilизация ставит организм в условия повышенного риска в отношении возможного формирования аллергиче-

ского заболевания. Сами по себе металлы и их соли не являются антигенами, и по отношению к ним не происходит специфической иммунной реакции. Металлы приобретают новые свойства, включающие способность стимулировать иммунокомпетентную систему, после ряда химических превращений в организме (окисление с превращением в отрицательно заряженный катион) и вступления в соединения с белками (органификации) (О.Г. Алексеева, Л.А. Дуева, 1978). В химическом соединении с белком металлы играют роль гаптена, который теперь определяет специфичность комплексного антигена. Необходимым этапом действия металлов как аллергенов является изменение структуры белка. Присоединение металла к белку может не изменять или мало менять структуру белковой молекулы, однако чаще при этом происходит денатурация белка. И в таких соединениях антигенные детерминанты могут быть гаптенными, белковыми или общими. При неизменной белковой молекуле аллергические реакции определяются только гаптеном и протекают по типу экзогенных. Прогноз их лучше, чем в ситуации, когда металл-аллерген нарушает третичную структуру белковой молекулы и она становится вся активной детерминантой. В этом случае тяжесть бронхиальной астмы может быть связана с возможным присоединением и развитием аутоаллергического процесса (А.Н. Чураков, 2003).

Имеются научные доказательства об усилении сенсибилизации солями ряда тяжелых металлов (например, платиновая группа), в первую очередь, у тех детей, у которых имелась аллергия к бытовым антигенам (домашняя пыль), при наличии грибковой сенсибилизации, у людей с генетической предрасположенностью (атопией), а также при ингаляционном поступлении аллергена.

При длительном воздействии малых доз тяжелых металлов аллергопатология, как правило, развивается у детей намного раньше клиники вызванной ими хронической интоксикации. В связи с этим в условиях антропогенной нагрузки среды обитания бронхиальная астма у детей может быть первым проявлением и одновременно ранним маркером накопления и воздействия тяжелых металлов на организм (А.А. Акатова, 1996; В.Б. Акунц,

2003; Р. Петтерсон, К. Грэммер, П. Гринберг, 2003). Развитие сенсibilизации облегчается при условии более легкого преодоления контаминантами гематогистологических барьеров и проникновения металлов-аллергенов в ткани, где создается возможность для непосредственного контакта с иммунными клетками. Поэтому пассивное курение, частые вирусные и бактериальные заболевания дыхательных путей у детей, проживающих непосредственно в промышленных городах и на территориях рассеивания техногенных экотоксикантов, благоприятствуют росту сенсibilизации к металлам-аллергенам и формированию бронхиальной астмы без наследственного отягощения или манифестации генетического предрасположения.

Длительное воздействие малых концентраций техногенных экотоксикантов, вызывающее в организме оксидантный стресс, ведет к постепенному истощению механизмов эндогенной детоксикации и накоплению в биосредах детского организма и самих ксенобиотиков, и вызываемых ими патологических эффектов, прежде всего, со стороны высокочувствительной иммунной системы (В.Г. Ананченко, 1995; Ю.Е. Вельтищев 1996). Экспозиция техногенных химических поллютантов, подтвержденная химическим анализом биологических сред, обуславливает изменение неспецифических и специфических параметров клеточного и гуморального иммунитета, что приводит к развитию не только сенсibilизации, но и иммунодефицитного состояния (Н.В. Семенова, 1997). Этому способствует также снижение энергетического обмена в клетках и тканях детского организма в результате нарушения техногенными струмогенами тиреоидного гормоногенеза. Снижается обеспечение организма достаточным количеством тироксина и трийодтиронина, являющихся основными адаптивными факторами сохранения внутреннего гомеостаза, особенно в условиях возросшей потребности в них при повышенном уровне контаминантов в биосредах (В.И. Трофимов, Н.Л. Вишневская, 1989). Кроме того, тиреоидные гормоны обладают иммуностимулирующими свойствами. Так, известно, что тироксин и трийодтиронин повышают

функциональную активность В-клеток и антителообразование. Кальцитонин способен стимулировать розеткообразование клеток селезенки, тимуса, костного мозга (И.И. Балаболкин, 1998; Л.И. Браверманн, 2000). Снижение их синтеза усугубляет иммунопатологические сдвиги, а у иммунокомпрометированных лиц обуславливает развитие аутоиммунного синдрома (В.Г. Ананченко, 1997). Транзиторное иммунодефицитное состояние, развивающееся на фоне ксенобиальной нагрузки и последующей зобной трансформации и тиреоидной недостаточности, является отрицательным фактором воздействия на течение бронхиальной астмы у детей на территориях с сочетанным воздействием природно-техногенных факторов (И.И. Балаболкин, 2000). В этих условиях важное значение имеет проведение клинической диагностики выраженности иммунных расстройств у детей с бронхиальной астмой для определения стратегии и тактики его коррекции (С.Ю. Каганов, 1995, 1996, 1999; Ю.Л. Мизерницкий, Н.Н. Розилова, В.Н. Нестеренко, 1994). Дети с аллергической патологией относятся к группе иммунокомпрометированных больных с аллергическим и, как правило, инфекционным синдромом. По Ю.Е. Вельтищеву, Д.В. Стефании (1996), больные бронхиальной астмой составляют вторую группу высокого риска (из четырех), требующую особого внимания педиатров. Степень выраженности этих синдромов зависит во многом от экологических факторов, которые могут усилить или ослабить иммунопатологическое состояние. Известна сопряженность состояний иммунодефицита и сенсибилизации и их взаимоотягощение при нарушении состояния среды обитания. В связи с этим одной из важных задач профилактики формирования БА у детей и предупреждения ее прогрессирования является своевременная донозологическая диагностика медленно развивающейся тиреоидной патологии и степени возможного влияния экологической составляющей на течение заболевания, со своевременной коррекцией (Н.М. Калинина, А.В. Папаян, Ю.В. Пешехонова с соавт., 2001; Н.И. Маторова, Н.В. Ефимов, 2003).

2.2. Особенности развития и клинического течения бронхиальной астмы у детей с эндемическим зобом в возрастном аспекте

Для определения особенностей этапов формирования и течения БА у детей с зобной трансформацией на примере Пермского региона обследованные дети (250 детей с БА и зобом 6–14 лет) были распределены на две группы:

♦ I группа – группа наблюдения, включала 150 детей, страдающих БА с установленной зобной трансформацией и токсикантной нагрузкой в организме и проживающих в эндемичных по йоду промышленно развитых городах (из числа детей V зоны кластеризации). Токсикантная нагрузка характеризовалась содержанием в крови 4–6 химических компонентов, соответствующих выбросам предприятий территорий проживания и превышающих региональный фоновый уровень контаминантов в крови в 1,5–2 и более раз.

♦ II группа – группа сравнения, включала 100 детей, страдающих БА с установленной зобной трансформацией, проживающих на эндемичных по йоду сельских территориях без техногенной нагрузки (из числа детей III зоны). Токсикантная нагрузка в организме не превышала региональные фоновые уровни.

Анализируемые возрастные этапы формирования БА приведены в соответствии со сведениями научной литературы (С.Ю. Каганов, 1999; М.Я. Студеникин, 1998; Ю.А. Ямпольская, 1998):

♦ I этап включает в себя период первого года жизни. Данный период характеризуется наибольшим анатомо-физиологическим и функциональным несовершенством кожи, органов дыхательной и пищеварительной систем, несовершенством регуляторных и адаптивных систем. Его особенностями являются наиболее интенсивное, после внутриутробного, физическое и нервно-психическое развитие и очень высокая потребность в основных пищевых ингредиентах. Патологические состояния характеризуются высокой распространенностью пищевой аллергии, частыми пограничными состояниями – экссудативно-катаральным диатезом, тимико-лимфатическим диатезом, физиологически обусловленным иммунодефицитным состоянием или вторичным его формированием.

◆ II этап охватывает возрастной период с 1 года до 3 лет. Это период высокого уровня напряжения обменных процессов в силу продолжающегося интенсивного роста и развития ребенка. Это время совершенствования иммунной системы, снижения роли пищевой сенсibilизации в формировании или поддержании аллергического процесса и повышения значимости ингаляционных аллергенов.

◆ III этап включает период с 4 до 7 лет. Это период преобладания значимости ингаляционной сенсibilизации над пищевой аллергией у чувствительных и иммунокомпрометированных детей; период продолжающейся дифференцировки органов и тканей, функционального совершенствования регуляторных систем и систем детоксикации. Он включает время третьего иммунного старта, показателем состоятельности которого является или уменьшение проявлений аллергической патологии, или переход ее в хроническую форму и прогрессирование осложнений. Для этого периода характерными являются второе вытяжение и влияние социального стресса (начало обучения в школе), характеризующиеся повышенной потребностью в тиреоидных гормонах.

◆ IV этап – возраст с 8 до 14 лет. Это период завершения совершенствования функциональной активности всех систем на фоне предпубертатной и пубертатной активации нейроэндокринной системы и метаболических процессов.

По результатам исследования на каждого больного с БА и зобом составлена схема клинической манифестации и последовательной трансформации аллергической патологии от начальных проявлений заболевания до клинически выраженной формы астмы в возрастном аспекте, то есть с рождения до момента обследования. Среди всех обследованных детей 76 % поступили в клинику с ранее установленным диагнозом БА, у 24 % детей это заболевание диагностировалось впервые на момент обследования.

Оценка анамнестических данных показала, что длительность заболевания колебалась от 2 до 12 лет. В 2/3 случаев (65,2 %) преобладали дети со стажем заболевания 7–12 лет.

У 10,4 % детей БА впервые манифестировала в пре- и пубертатном возрасте. Данная категория больных была выделена как дети с астмой «позднего» формирования.

Анализ структуры первых клинических проявлений аллергии у больных БА позволил установить, что в I группе наблюдения почти у 64,7 % аллергический процесс манифестировал в виде младенческой формы атопического дерматита, причем у всех до одного года (рис. 2.1). Среди них у большинства (85,6±3,6 % случаев) аллергический процесс формировался и протекал в форме сочетанного дермато-респираторного синдрома. В 31,3 % случаев обследованные дети I группы не имели кожных проявлений аллергии в раннем возрасте, развитию астмы у них предшествовало развитие рецидивирующего воспалительного бронхо-легочного процесса с выраженным обструктивным компонентом, манифестировавшего на фоне одного-двух эпизодов острой респираторно-вирусной инфекции. Причем почти в половине случаев симптомы рецидивирующего бронхо-обструктивного синдрома формировались в возрасте до одного года, у остальных – практически к двум годам жизни и лишь в единичных случаях – в более старшем возрасте.

Особенностью раннего формирования БА без кожных проявлений явилась наиболее поздняя официальная диагностика астмы, которая сопровождалась и более поздним назначением базисной противовоспалительной терапии. Анализ показал, что эти дети, как правило, длительное время получали лечение только по остроте процесса. В дальнейшем было установлено, что такое начало формирования БА отмечалось у 75 % детей с тяжелым течением заболевания и являлось фактором риска развития в дальнейшем инвалидизирующих форм БА.

Следовательно, в условиях воздействия геотехногенных химических факторов дети с началом атопического марша в виде поражения бронхо-легочной системы в раннем возрасте, сопровождаясь поздним назначением базисной противовоспалительной терапии, являются группой риска формирования БА и требуют более раннего назначения противовоспалительной терапии в комплексе с иммуномодуляторами.

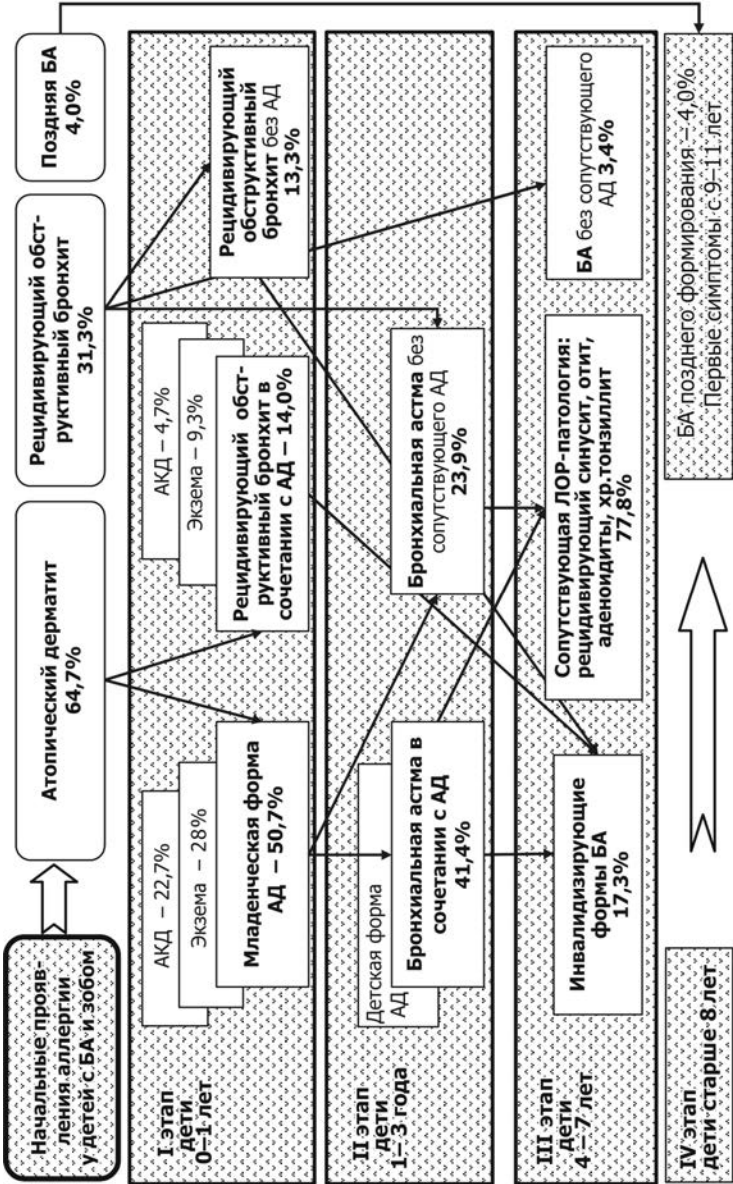


Рис. 2.1. Схема этапного формирования и течения БА у детей с зобной трансформацией при повышенном содержании химических компонентов I и II класса опасности в биосредах

Среди больных I группы БА «позднего» формирования выявлялась лишь в 4,0 % случаев с манифестацией в возрасте 10 лет и старше.

Во II группе наблюдения аллергический процесс впервые манифестировал в виде различной степени выраженности атопического дерматита у 52 %, что оказалось статистически значимо реже по сравнению с I группой наблюдения ($p < 0,05$), но также в возрасте до одного года (рис. 2.2). В отличие от детей I группы манифестация атопического дерматита во II группе сопровождалась сочетанными респираторными проявлениями лишь в $38,5 \pm 6,7$ % случаев ($p < 0,001$), то есть аллергический процесс достоверно реже начинался в виде сочетанного дермо-респираторного синдрома. Во II группе БА впервые манифестировала в виде изолированного обструктивного бронхита на фоне рецидивирующей респираторной вирусной инфекции без кожных проявлений в 28 % случаев, что соответствовало показателю в I группе ($p > 0,05$). Но такое начало БА для детей II группы было характерно в более старшем возрасте по сравнению с I группой – у большинства после двух лет ($p < 0,001$), и не заканчивалось инвалидизирующими формами БА. Особенностью являлось то, что во II группе в 4,5 раза чаще наблюдалась БА с поздней манифестацией в возрасте 10–12 лет (20 %, $p < 0,001$) в отличие от I группы (4 %).

На I этапе (в возрасте до года) у детей I группы в 77,3 % случаев клинически проявлялась нозологически очерченная аллергическая патология различной локализации и степени выраженности. У детей II группы столь ранние клинические проявления аллергии до года наблюдались только в 56 % случаев, что в 1,4 раза реже, чем в I группе ($p < 0,001$), и протекали они клинически значительно легче. Сравнительный анализ структуры и сочетанности аллергических заболеваний на первом этапе формирования БА между детьми I и II групп выявил значительные различия.

В I группе в 50,7 % случаях диагностирована младенческая форма атопического дерматита. У 13,3 % детей БА формировалась в виде респираторного аллергоза и проявлялась рецидивирующим бронхо-обструктивным синдромом без каких-либо

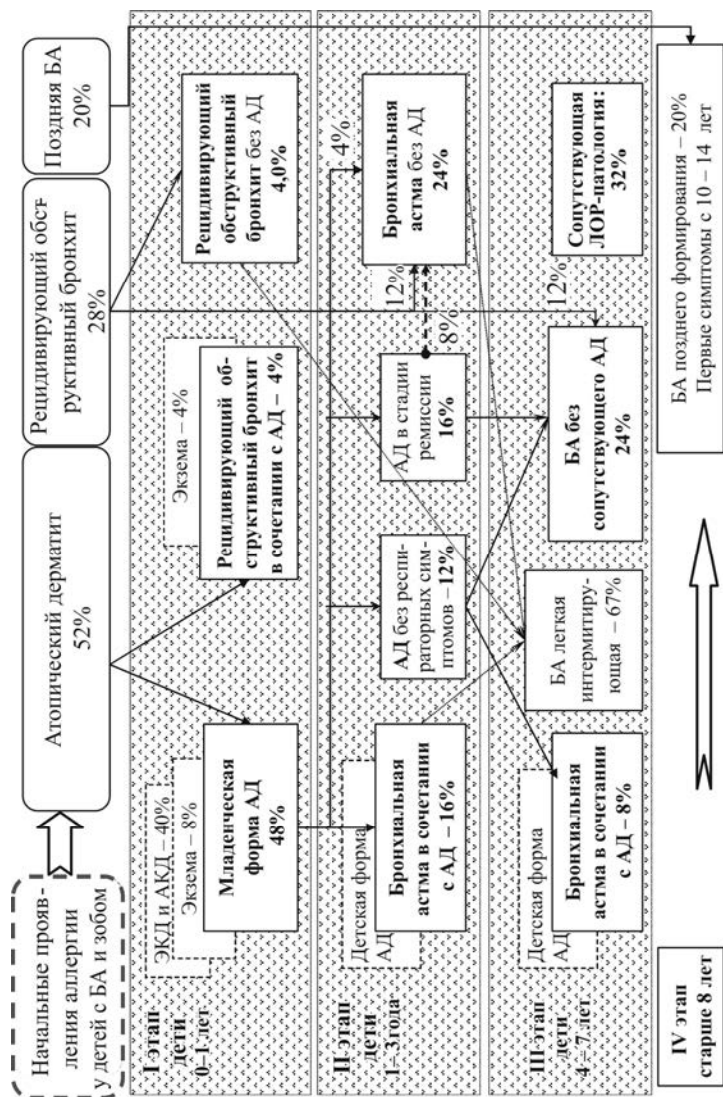


Рис. 2.2. Схема этапного формирования и течения БА у детей с зобной трансформацией при отсутствии химических компонентов I и II класса опасности в биосредах

кожных проявлений аллергии, а в роли триггера у них выступала, как правило, респираторно-вирусная инфекция. Наиболее прогностически неблагоприятное одновременное сочетание атопического дерматита и респираторного аллергоза выявлялось у 14 % детей.

На первом этапе формирования БА структура манифестных аллергических проявлений у детей II группы, по сравнению с первой, отличалась более легкой клиникой, достоверно более редким поражением бронхо-легочной системы, а также более редким сочетанием ее с кожными проявлениями. Так, число детей с атопическим дерматитом соответствовало таковому в I группе (48 %, $p > 0,05$), в то время как рецидивирующий обструктивный бронхит наблюдался только в 4 % случаях ($p < 0,01$), и в 3,5 раза реже встречались наиболее неблагоприятные сочетания атопического дерматита и респираторного аллергоза как предшественников БА (4 %, $p < 0,01$). В целом, у больных астмой I группы в 3,5 раза чаще, чем во II, на первом этапе диагностирован клинически очерченный респираторный аллергоз (27,2 % против 8 %, $p < 0,001$), причем в половине случаев в прогностически неблагоприятной сочетанной с атопическим дерматитом форме (14 %, $p = 0,01$).

У первых данные особенности выявлялись в более ранние сроки – до 4 месяцев жизни, у вторых – в более поздние сроки, чаще во второй половине года ($p < 0,001$).

Манифестные проявления атопического дерматита на I этапе в обеих группах по тяжести течения также имели выраженные различия. Известно, что атопический дерматит может протекать в клинически более легкой форме – экссудативно-катарального диатеза и аллергического конституционального дерматита, либо в более тяжелой форме – детской экземы (истинной и себоррейной). У детей I группы преобладала истинная и себоррейная экзема, по сравнению с другими формами атопического дерматита, составляя 37,3 %, что достоверно выше, чем у детей II группы (12 %, $p < 0,001$). Во II группе преобладали более легкие клинические варианты – экссудативно-катаральный диатез и аллергический конституциональный дерматит – в 40 % случаев против 27,4 % в I группе ($p < 0,05$). В обеих группах атопический дерматит манифестировал в возрасте до 1 года, но у детей с сочетанным геотехногенным воздействием – в достоверно более ранние

сроки. Так, в I группе наблюдения у 54,5 % детей кожные проявления аллергии манифестировали в возрасте до 3 месяцев, что в 2 раза чаще, чем во II группе (28 %, $p < 0,001$). Средний возраст манифестации атопического дерматита составлял соответственно у первых $2,5 \pm 0,5$ месяца, у вторых – $4,1 \pm 1,2$ месяца ($p < 0,01$). В возрасте одного года клинические проявления атопического дерматита уменьшились, и заболевание приняло интермиттирующее течение только у 14,3 % детей I группы. Благоприятное течение атопического дерматита у детей II группы наблюдалось достоверно чаще – в 38,5 % случаев ($p < 0,001$).

Отличительной особенностью детей I группы явилось то, что в целом респираторные и кожные проявления аллергии на первом году жизни у них манифестировали значительно раньше, чем во второй. Средний возраст начальных проявлений аллергии составил в I группе $2,4 \pm 0,6$ месяца, во II – $5,7 \pm 1,3$ месяца ($p < 0,001$). В I группе у большинства (88,2 % случаев) клиника кожной или респираторной аллергии диагностирована до трех месяцев, тогда как во II группе детей с БА в 69,2 % случаях с трех до шести месяцев.

Анализ событий формирования БА с рецидивирующим obstructивным бронхитом без кожных проявлений показал, что в группе больных БА с зобом в условиях техногенного воздействия химических факторов у большинства манифестация проходила в первые два года жизни (у 26,8 % из 31,3 %) и лишь у 4,5 % детей – в 4–5 лет. Во II группе больных БА с зобом в условиях йодного дефицита без техногенной нагрузки у большей части детей манифестация наблюдалась в более старшем возрасте.

На втором этапе формирование БА у детей I группы продолжалось на фоне ранее манифестировавшей младенческой формы атопического дерматита в 41,4 % случаях, и далее они протекали в сочетанной форме. У 9,3 % детей младенческая форма атопического дерматита трансформировалась в БА, которая далее протекала без сопутствующих кожных проявлений. В 14,6 % случаев БА продолжала формироваться на фоне частых острых респираторно-вирусных инфекций, рецидивирующих бронхитов или пневмонии без аллергодерматозов. То есть БА непосредственно манифестировала на втором этапе у 65,2 % детей группы наблюдения, причем в 2/3 случаях в сочетанном вари-

анте с atopическим дерматитом. На втором этапе у детей I группы с аллергической настроенностью и проявлениями atopического дерматита в основном завершилось формирование БА.

У детей II группы, по сравнению с группой наблюдения, на втором этапе достоверно реже формировалась БА на фоне манифестировавшего ранее (на первом этапе) atopического дерматита с последующим сочетанным их течением – в 16 % случаях ($p < 0,001$). В 2 раза реже наблюдалась и трансформация atopического дерматита в БА (4 % против 9,3 % в I группе). В 12 % случаях БА формировалась на фоне рецидивирующего обструктивного бронхита без проявлений atopического дерматита, чем статистически значимо не отличалась от I группы ($p > 0,05$). У 8 % детей БА диагностирована на фоне наступившей после года достаточно длительной ремиссии по atopическому дерматиту, чего не выявлялось в I группе. У детей с atopическим дерматитом в анамнезе БА манифестировала в этих случаях, как правило, на фоне расширения их контактов после устройства в детское учреждение, сопровождавшихся частым присоединением интеркуррентных заболеваний. На этом этапе 16 % детей группы сравнения вышли на ремиссию по atopическому дерматиту, у 12 % детей atopический дерматит протекал изолированно, без присоединения рецидивирующего обструктивного бронхита, чего не отмечалось в I группе детей. То есть у детей II группы на втором этапе, как и на первом, БА формировалась в 1,5 раза реже, чем в I группе (40 % против 65,2 %, $p < 0,001$), в 2,5 раза реже наблюдалось сочетание БА с atopическим дерматитом (16 % против 41,4 %, $p < 0,001$).

На третьем этапе у детей I группы лишь в 3,7 % случаев впервые манифестировала БА на фоне респираторного аллергоза, сопровождающегося рецидивирующей ЛОР-патологией. При этом наблюдалось утяжеление течения сформировавшейся ранее БА за счет увеличения хронических очагов инфекции со стороны ЛОР-органов (в 73 % случаев), присоединения сочетанных аллергических поражений (аллергический ринит, лекарственная аллергия, рецидивирующая крапивница, atopический дерматит). На этом фоне тяжесть клинических проявлений БА нарастала. Несмотря на базисную терапию БА, течение заболевания в этом случае носило нестабильный характер, протекало в основном с обострениями atopического дерматита разной степени выражен-

ности, увеличением числа детей с хроническим синуситом, хроническим тонзиллитом, рецидивирующим отитом, часто рецидивировали пневмонии. В результате 17,3 % детей вышли на инвалидность.

Во II группе у 2/3 детей с ранее установленным диагнозом БА на третьем этапе отмечалось улучшение состояния со стабильным течением БА, в 1/3 наблюдалось интермиттирующее течение БА с длительной ремиссией. И если на первом этапе атопический дерматит имел упорные клинические проявления в 52 % случаев, то на третьем этапе на момент обследования только в 28 % сопутствовал бронхиальной астме. Достоверно реже формировались осложнения со стороны ЛОР-органов, чем в I группе. В целом, БА у детей этой группы приобретала более легкое течение, чем у детей промышленных городов, не встречались инвалидизирующие формы БА ($p < 0,001$). Вместе с тем в возрасте 4–7 лет во II группе детей БА продолжала вновь диагностироваться в 32 % случаев из числа детей с атопическим дерматитом и присоединившимся или длительное время не диагностированным и не леченным аллергическим ринитом.

На четвертом этапе у детей I группы только в 4 % случаев манифестировала БА, во II группе – в 5 раз чаще, в обеих группах, как правило, на фоне рецидивирующего обструктивного бронхита и ухудшения ранее сформировавшейся ЛОР-патологии (синусит, отит, тонзиллит).

Обобщение полученных результатов показало, что формирование и течение БА у детей техногенно нагруженных и эндемичных по йоду территорий отличается от таковых у детей с эндемичных, но без промышленного освоения территорий как по первым манифестным проявлениям аллергии, так и на каждом возрастном этапе ее развития. Особенности первой манифестации аллергии в условиях экологического неблагополучия заключаются в том, что она чаще характеризуется кожными проявлениями, которые в более ранние сроки приобретают нозологическую форму более тяжелого атопического дерматита, причем у большинства в прогностически неблагоприятном сочетании с респираторным аллергозом. Такая начальная манифестация аллергической патологии является фактором риска формирования БА у детей промышленных территорий в основном в возрасте двух-трех лет, тогда как у половины детей с экологи-

чески благополучных районов проявления аллергии трансформируются в БА в более старшем в возрасте – после 4 лет.

Манифестация БА на фоне рецидивирующего обструктивного синдрома без атопического дерматита характерна лишь для 1/3 детей, проживающих в тех и других условиях среды обитания, и не различается по частоте встречаемости. Но в условиях сочетанного геотехногенного химического воздействия трансформация в БА завершается в более раннем возрасте – у большинства ко второму году жизни, в последующем отличается более тяжелым течением с развитием у части детей инвалидизирующих форм заболевания.

Для 20 % детей эндемичных территорий без промышленного загрязнения, в отличие от детей эндемичных техногенно нагруженных территорий (4 %), характерно позднее формирование БА. У первых это совпадает с периодом пре- и пубертатного увеличения частоты йоддефицитных заболеваний, сопровождаемых относительной (повышенная потребность) и абсолютной (йодобусловленной) недостаточностью тиреоидного гормоногенеза, соответственно нарушением метаболизма и иммунологической недостаточностью, способствующих клинической реализации заболевания. В противоположность этому, среди детей с БА и зобом с повышенной контаминацией биосред в 5 раз реже наблюдается астма «позднего формирования». Сочетанное воздействие природно-техногенных химических факторов способствует реализации наследственной предрасположенности или самостоятельному запуску патогенетических механизмов реализации аллергии в более раннем и адаптивно менее состоятельном возрасте.

На первом этапе (до года) дети с БА и зобом йоддефицитных промышленных территорий чаще (в 2/3 случаев) имели те или иные нозологически очерченные проявления атопического дерматита по сравнению с детьми дефицитных по йоду, но экологически относительно благополучных территорий (в 1/2 случаев). Они 3 раза чаще страдали более тяжелой формой атопического дерматита в виде истинной и себоррейной экземы, а также в 3,5 раза чаще – респираторным аллергозом, который в половине случаев имел сочетанное формирование и течение с атопическим дерматитом и, по сути, являлся началом развития БА.

На втором этапе у детей с сочетанным геотехногенным химическим воздействием БА продолжала формироваться чаще как

в целом, так и в более неблагоприятном сочетании с атопическим дерматитом, и практически завершила свое формирование значительно раньше (к 2–3 годам) по сравнению с БА у детей в условиях преимущественного воздействия йодного дефицита. На третьем этапе у первых имело место развитие нозологически очерченной БА лишь в единичных случаях (3,6 %). При этом наблюдалось утяжеление клиники ранее манифестировавшей БА, что привело к более частому формированию осложнений и тяжелых инвалидизирующих форм заболевания. У детей III зоны БА активно продолжала свое формирование у детей как на втором, так и на третьем этапе (32 %), но при этом значительно реже сочеталась с атопическим дерматитом, который приобретал интермиттирующее течение и выходил у части детей на ремиссию. При этом ранее сформированная БА приобретала на фоне лечения более легкое течение (67 % детей). Следствием являлось отсутствие инвалидизирующих форм БА.

Таким образом, химические факторы техногенной нагрузки на фоне йодного дефицита усугубляют развитие, течение и клинические проявления аллергии и БА у детей с зобом. Это проявляется более ранним формированием различных аллергических нозологий, более тяжелым их сочетанным течением с неблагоприятным прогнозом по развитию БА, более тяжелым течением БА, резистентным у части детей к базисной терапии и, как следствие, склонным к более частому развитию инвалидизирующих форм заболевания.

Инфекционный синдром как фактор отягощения БА у детей

Клиническими признаками системной и местной иммунологической дестабилизации у детей общепризнаны частые острые респираторно-вирусные инфекции, рецидивирующие бронхиты и пневмонии, рецидивирующая ЛОР патология – риниты, синуситы, отиты, ларинготрахеиты, гипертрофия миндалин, аденоидит с различной степенью гиперплазии, подчелюстные лимфадениты, а также фурункулез и пиодермии.

Сравнительный анализ сочетанного течения БА с рецидивирующей бронхо-легочной и ЛОР-патологией у детей Пермской области по анамнестическим данным позволил выявить существенные различия степени выраженности инфекционного

синдрома, а значит, и иммунопатологического состояния, в зависимости от степени геотехногенной химической нагрузки на организм. Так, дети I группы с БА и зобом имели перенесенную пневмонию в анамнезе в 1,5 раза чаще, чем дети II группы (36,4 % и 24 % случаев соответственно, $p<0,05$). Причем в половине случаев у детей группы наблюдения пневмония в дальнейшем рецидивировала 3–4 раза. У детей группы сравнения повторных случаев пневмонии не наблюдалось ($p<0,001$). В 75 % случаев у детей I группы перенесенная пневмония явилась триггером первой манифестации БА как у детей с атопическим дерматитом, так и без кожных проявлений аллергии до заболевания. Во II группе пневмония только в половине случаев явилась триггерным фактором формирования БА у предрасположенных детей ($p<0,001$). В I группе наблюдения перенесенная впервые пневмония способствовала формированию рецидивирующего обструктивного бронхита с одинаковой частотой в двух возрастных периодах – до 1 года (50 % случаев) и в 2–3 года на фоне выраженных распространенных проявлений атопического дерматита. Во II группе пневмония способствовала манифестации БА чаще в более старшем возрасте: в 58,3 % случаев в 2,5–3 года, как правило, после устройства в детское учреждение, на фоне частых ОРВИ или наличия животных в доме; в 8–10 лет – в 25 % случаев (поздняя астма на фоне гипотиреоидного гипотиреоза) ($p<0,001$); в возрасте до года – лишь у 16,7 % детей ($p<0,001$). Все дети имели аллергическую настроенность до пневмонии в виде клинически выраженного атопического дерматита в анамнезе (до 3 лет) или интермиттирующего течения на период заболевания.

Следовательно, аллергические проявления в виде атопического дерматита или респираторного аллергоза у детей эндемичных территорий с высокой техногенной нагрузкой являются фактором риска заболевания пневмонией в раннем возрасте, ее рецидивирования и более частой манифестации БА и утяжеления ее течения в последующем. Это обусловлено более выраженным не только генетически, но и экологически детерминированным иммунопатологическим состоянием по сравнению с детьми эндемичных по йоду территорий с фоновым уровнем контаминации биосред.

Роль заболеваний ЛОР-органов существенна в патогенезе БА. Хронизация разнообразных воспалительных заболеваний носоглотки, как правило, сопутствующих течению БА у детей, влияет на степень тяжести ее течения, обуславливает в некоторых ситуациях резистентность к проводимой терапии и указывает на несостоятельность местного и общего иммунитета (Ю.Е. Вельтищев, 1986; В.К. Таточенко, 1995; Б.Т. Величковский, 2001). Известно, что у детей, страдающих аллергическим ринитом, в аллергический воспалительный процесс рано или поздно вовлекается слизистая оболочка придаточных пазух носа.

Анализ анамнестических данных у детей I группы наблюдения позволил установить, что синуситы сопутствовали БА в 63,6 % случаев в виде гайморита, этмоидита, фронтита. В их структуре у 40,9 % больных диагностирован отечно-катаральный гайморит, у 22,7 % детей – более серьезное осложнение аллергического ринита – серозно-катаральный и гнойный гайморит. В 14,2 % случаях наблюдалось сочетание с отечно-катаральным фронтитом. Аденоидит II–III степени сопутствовал БА в 18,2 % случаях, среди которых у 2/3 детей ранее была проведена аденотомия без последующего достаточного положительного эффекта. Хронический тонзиллит диагностирован у 4,5 %, гипертрофия миндалин II–III степени – в 31,8 % случаях. Рецидивирующим отитом страдали 31,8 % детей, в 4,5 % случаев – с развитием тугоухости. У 12,3 % детей выявлены недоразвитые лобные пазухи. В целом в 77,8 % случаев аллергический ринит протекал в осложненной форме в сочетании с описанной ЛОР-патологией.

Во II группе сопутствующая ЛОР-патология выявлялась значительно реже. Так, синуситы выявлены лишь у 28 % детей ($p < 0,001$), причем отечно-катаральная форма диагностировалась в 2,5 раза реже, чем в I группе (16 %, $p < 0,001$), серозный и гнойный гайморит – почти в 2 раза реже (12 %, $p < 0,05$). Рецидивирующим отитом страдали 8 % детей ($p < 0,001$), аденоидит и гипертрофия миндалин меньшей степени составляли 8 % случаев ($p < 0,001$). С хроническим тонзиллитом детей не выявлено. В целом аллергический ринит в 2 раза реже протекал в сочетании с другой ЛОР-патологией и ее осложнениями по сравнению с I группой – в 32 % ($p < 0,001$).

Полученные данные позволяют предположить, что дети с БА и зобом, проживающие в условиях повышенной техногенной нагрузки и природного йодного дефицита, подвергаются большому риску развития осложнений со стороны ЛОР-органов – рецидивирующего отита, синусита, патологии лимфоглоточного кольца, которые, как правило, имеют микробное сопровождение. Это является дополнительным источником напряжения иммунной системы и бактериальной сенсibilизации. По мнению многих ученых, воспалительный процесс в ЛОР-органах способствует усилению гиперреактивности бронхов и в результате – более тяжелому течению БА (Ю.Е. Вельтищев, 1986; В.К. Таточенко, 1995; Б.Т. Величковский, 2001). Кроме того, рецидивирующая ЛОР-патология является отражением более выраженного иммунодефицита у детей с БА, требующего своевременной иммунокоррекции.

Итак, клинические исследования БА у детей Пермской области позволили определить особенности формирования и клинического течения заболевания в условиях сочетанного воздействия техногенных химических факторов и природного йодного дефицита:

- ♦ раннее появление клинических проявлений аллергии (до 3 месяцев), чаще в виде тяжелых форм атопического дерматита, у отдельных детей – с непосредственного формирования респираторного аллергоза и БА без предшествующего атопического дерматита;

- ♦ преобладание ранней манифестации БА на первых двух этапах развития и преимущественно до 2 лет;

- ♦ единичные случаи манифестации БА в третьем периоде;

- ♦ редкая встречаемость БА «позднего формирования»;

- ♦ на всех этапах преобладание сочетанных форм БА с аллергодерматозами;

- ♦ отсутствие случаев выхода на стойкую ремиссию на фоне базисного лечения инталом;

- ♦ отсутствие на втором-третьем этапах изолированного течения атопического дерматита без присоединения бронхообструктивного синдрома;

- ♦ большая частота среднетяжелого и тяжелого течения БА, формирование инвалидизирующих форм БА в третьем периоде, несмотря на проводимую базисную терапию;

- ◆ склонность к повторным пневмониям, к более частому формированию хронической ЛОР-патологии с осложненным течением;
- ◆ более частое нарушение физического развития.

Особенностями формирования БА у детей в условиях природного йодного дефицита с фоновым уровнем контаминации биосред являются:

- ◆ более позднее появление клинических проявлений младенческой формы атопического дерматита, предшествующей БА (6–12 месяцев), чаще в виде легких форм;
- ◆ более позднее формирование БА в возрастном аспекте – на втором, третьем и четвертом этапах развития;
- ◆ преобладание течения БА без сопутствующего атопического дерматита на всех этапах развития болезни;
- ◆ высокая эффективность применения базисной терапии «малыми» противовоспалительными средствами с выходом на стойкую ремиссию до пубертатного возраста;
- ◆ манифестировавший на I этапе развития атопический дерматит более чем у 1/4 детей на II этапе дает 2–3-годовалую ремиссию или длительно протекает без распространения процесса на бронхо-легочную систему;
- ◆ преобладание более легких форм течения БА и более редкое развитие инвалидизирующих форм заболевания;
- ◆ высокая частота развития БА «позднего» формирования, ассоциированной с пре- и пубертатным возрастом;
- ◆ более редкое нарушение физического развития у детей с БА и зобом;
- ◆ меньшая склонность к заболеванию пневмонией, редкие случаи ее рецидивирования;
- ◆ высокая частота сопутствующего аллергического ринита сопровождается более редким развитием осложнений со стороны ЛОР-органов (рецидивирующие отиты, хронические тонзиллиты, гайморитомидиты, аденоидиты, подчелюстные лимфадениты, гипертрофия миндалин).

Глава 3

Патогенетические особенности развития и течения взаимосвязанных форм бронхиальной астмы и зоба у детей в условиях сочетанного воздействия химических факторов техногенного и природного генеза (результаты клинико-лабораторного и инструментального обследования)

3.1. Современные представления о патогенетических особенностях бронхиальной астмы и нарушений функционального состояния щитовидной железы у детей

В классическом понимании бронхиальная астма представляет собой хроническое, как правило, персистирующее заболевание, основой которого является воспалительный процесс в дыхательных путях, сопровождающийся изменением чувствительности и реактивности бронхов и проявляющийся приступом удушья, астматическим статусом или, при отсутствии таковых, симптомами дыхательного дискомфорта (приступообразный кашель, дистантные хрипы и одышка) (А.Г. Чучалин, 1995; С.Ю. Каганов, 1999; И.И. Балаболкин, 2003). При этом формируется распространенная, разной степени выраженности, бронхиальная обструкция, полностью или частично обратимая, либо спонтанно, либо под воздействием лечения, на фоне наследственной предрасположенности к аллергическим заболеваниям, внелегочных признаков аллергии, эозинофилии крови и/или эозинофилов в мокроте. То есть в соответствии с существующими на сегодняшний день данными, воспаление при бронхиальной астме имеет своеобразное происхождение, характеризующееся включением различных иммунологических и неиммунологических механизмов, при этом основополагающую этиологическую роль в возникновении бронхиальной астмы играют генетические (наследственные) факторы (Г.Б. Федосеев, Г.П. Хлопотова, 1988; А.А. Баранов 2004, 2006). По мнению большинства исследователей, бронхиальная астма относится к заболеваниям

с аддитивно-полигенным типом наследования с пороговым эффектом, при котором клиническая картина болезни проявляется тогда, когда суммарное действие генетических и средовых факторов достигает или превышает пороговое значение (Ю.Л. Мизерницкий, 1998). Патогенетический характер нарушений на доклиническом этапе заключается в нарушении мембран эритроцитов и развитии микроцитоза, снижении гликолизирования гемоглобина, увеличении содержания в клетках крови кальция и утрате магния, нарушении функции иммунной системы и, в частности, формировании дефектов секреторной активности лейкоцитов и повышенной способности к синтезу IgE, нарушении функционирования системы гипоталамус – гипофиз – кора надпочечников, сопровождающемся ненормальным секреторным ответом коры надпочечников на различные стимулы (А.Г. Чучалин, 1995).

В патогенезе бронхиальной астмы у детей ведущую роль играют IgE-опосредуемые реакции. Многочисленными исследованиями доказано, что обнаруживаемая при ее формировании и течении гиперпродукция общего и специфических IgE является следствием изменений в системе иммунорегуляции (Г. Лолор, 2000). Аллергены индуцируют процесс дифференцировки В-лимфоцитов в клетках, продуцирующих IgE. Чем более выражена у детей генетическая предрасположенность к аллергическим IgE-опосредованным реакциям, чем антропогенно более нагружена среда их обитания, чем длительнее метаболические нарушения и напряженнее адаптивные процессы в организме, тем больше изменяется соотношение Т-хелперов 1-го и 2-го типа (Th1- и Th2-клеток). Происходит торможение развития Th1-лимфоцитов, которое проявляется снижением продукции γ -интерферона и повышением активности Th2-лимфоцитов. Активация Th2-лимфоцитов является фактором, который в основном и определяет повышение уровня IgE и увеличивает частоту развития IgE-опосредуемых аллергических реакций, являющихся патогенетической основой аллергического воспаления с последующим формированием бронхиальной астмы (Д.В. Стефани, Ю.Е. Вельтищев, 1998).

Известно, что у детей с atopической БА наблюдается нарушение ряда показателей гуморального иммунитета (И.И. Балаболкин, 2003). Отмечено, что, на фоне повышенного уровня IgG,

IgM, IgE общего в сыворотке крови, уровень общего IgA регистрируется в пределах нормы. В межприступном периоде у детей сохраняется повышенным IgG в сыворотке крови при нормальном содержании субклассов общего IgA – IgA₁, IgA₂. С увеличением степени тяжести БА и повышением уровня общего IgE в сыворотке крови процентное содержание IgA₁ в общем количестве IgA возрастает, а IgA₂ снижается по сравнению с показателями у здоровых детей. Изменения иммунного ответа слизистых оболочек у больных с БА с бактериальной сенсибилизацией заключаются в высоком содержании sIgA, IgM, IgG, общего IgA в ротоглоточном и носовом секрете, что связано с большой продолжительностью воздействия этиологически значимых аллергенов (Л. Йегер, 1990; Г. Лолор, 2000). Более низкое содержание в слюне sIgA, IgM, IgG, IgE выявляется в межприступном периоде у детей, часто болеющих ОРВИ и имеющих гипертрофированные носоглоточную и (или) небные миндалины (Р. Паттерсон, К. Грэммер, А. Гринбергер, 2000). Это косвенно свидетельствует о протективной роли секреторных иммуноглобулинов по отношению к экзогенным аллергенам.

Согласно последним рекомендациям ВОЗ (1993) для атопической бронхиальной астмы характерно наличие определенных иммунологических изменений, которые заключаются не только в повышении уровня общего IgE и наличии специфических IgE, увеличении Т-хелперов 2-го типа, дисбалансе повышенной продукции ИЛ-4 и снижении Υ-ИФ, недостаточности нейтрофилов и макрофагов, но и характеризуются дефицитом общего и секреторного IgA.

Необходимость исследования при БА общего и секреторного IgA обусловлена следующими факторами: поскольку основная роль в развитии БА принадлежит ингаляционным аллергенам, то дефицит секреторного IgA, обеспечивающего защиту и уменьшение степени проникновения антигенов и химических экотоксикантов в организм, способствует большему поступлению аллергенов через слизистую оболочку. Во-вторых, поскольку секреторный IgA и IgE синтезируются преимущественно в слизистых оболочках и их биологическое значение заключается в защите организма, то нарушение продукции sIgA приводит к компенсаторному повышению выработки IgE. В третьих, нару-

шение иммунологического барьера при недостаточности sIgA способствует проникновению, наряду с аллергенами, и инфекционных агентов, что способствует дополнительной сенсибилизации и росту риска развития бактериальных осложнений (Von Baehr R. et al., 1993), и хронизации аллергического воспаления как патогенетической основы бронхиальной астмы. По данным Д.В. Стефании и Ю.Е. Вельтищева (1996), даже транзиторный дефицит sIgA является одним из ведущих факторов формирования аллергических заболеваний, в т.ч. и бронхиальной астмы.

В развитии бронхиальной обструкции, наряду с другими причинами, может играть значимую роль дефект мембранорецепторного комплекса вследствие врожденного или приобретенного нарушения липид-белкового матрикса клеточных мембран, при этом создаются условия для избыточного образования продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), отсутствующие у нормальных клеток (Л.В. Хрипач, Ю.А. Ревазова, Ю.А. Рахманин, 2004). Защиту клеток от продуктов перекисного окисления липидов осуществляет мощная антиоксидантная система. Наличие дисбаланса в системе «ПОЛ – антиоксиданты», в свою очередь, могут усугублять застой бронхиального секрета и снижение эффективности мукоцилиарного секрета у астматиков. У больных БА наблюдается дисбаланс в общей системе «ПОЛ – антиоксидантная защита», а также перевес процессов протеолиза над ингибиторной защитой в связи с воздействием продуктов перекисного окисления липидов на активный центр молекулы ингибитора протеаз (α -I-АПИ), вызывающее значительное снижение его активности. При выраженном повышении показателей перекисного окисления липидов содержание антиоксидантов не только не возрастает, но и нередко становится ниже уровня, обнаруживаемого у здоровых лиц. Отмечается зависимость степени падения антиоксидантной защиты от тяжести течения БА, и она значительно более выражена в фазе обострения болезни (В.Ю. Альбицкий, А.А. Баранов, 1978; В.Ю. Альбицкий, А.А. Баранов, 1986).

Рядом авторов выявлено, что течение бронхиальной астмы у детей сопровождается изменением функционального состояния щитовидной железы, о чем свидетельствует изменение кон-

центрации ее гормонов в крови в разные периоды заболевания (М.Я. Студеникин, И.И. Балаболкин, 1998; А.А. Баранов, И.И. Балаболкин, 2006; Ю.С. Ландышев, 2006). В приступном периоде отмечалась тенденция к снижению концентрации трийодтиронина в крови, наиболее выраженному у детей с астматическим статусом и достоверно низком при тяжелом приступе по сравнению со здоровыми детьми. Одновременно обострение БА сопровождалось повышением концентрации тироксина (T_4). В межприступном периоде уровень T_4 имел тенденцию к повышению. Снижение концентрации T_3 в периферической крови при обострении БА может быть связано с усиленным использованием его тканями для поддержания клеточного обмена веществ в условиях тканевой гипоксии (Е.А. Корнева, Э.К. Шхинек, 1988; Т.С. Кривоногова, Л.А. Матвеева, Ю.Б. Лишманов, 1989). Превращение T_4 в T_3 запускает механизм действия гормонов щитовидной железы на клеточном уровне, что проявляется повышением активности Na, К-АТФазы и 5-нуклеотидазы и увеличением поглощения кислорода митохондриями. Поэтому отмечаемое при обострении БА повышенное образование T_4 является компенсаторной реакцией организма, направленной на поддержание баланса тиреоидных гормонов и нормальное течение метаболических процессов. Исследования показали, что содержание тиреотропного гормона (ТТГ) у детей с БА находится на нижней границе нормы (М.Г. Балтиньш, 1988; М.И. Баканов, 1994; И.И. Балаболкин, 1998). Хотя ТТГ, вырабатываемый аденогипофизом, стимулирует синтез и секрецию тиреоидных гормонов (T_3 и T_4), в условиях дефицита тиреоидных гормонов его содержание в крови должно быть повышенным. Общепринято, что в обычных условиях повышение продукции ТТГ отмечается при низких уровнях гормонов щитовидной железы в периферической крови. Выявление же у больных БА показателей ТТГ, близких к нижней границе нормы, при сниженном T_3 и повышенном T_4 косвенно свидетельствует об активации синтеза тиреоидных гормонов. А сниженный уровень T_3 свидетельствует о высокой потребности в нем тканей и высоком уровне участия в метаболизме в экстремальной ситуации приступа и при выходе из него, неэффективной активации и истощении тканевых резервов при БА.

Приобретенный субклинический и манифестный гипотиреоз у детей эндемичных территорий с неблагоприятным антропогенным воздействием на фоне повышенной потребности в тиреоидных гормонах, обусловленной адаптивными процессами поддержания постоянства внутренней среды, начинается скрыто, постепенно, также усугубляется при психоэмоциональном напряжении, частых заболеваниях (Е.Б. Кравец, Н.Д. Грацианова, О.А. Олейник, 2000; Е.Б. Кравец, Н.Д. Грацианова, О.А. Олейник, 2000). При этом влияние дефицита тироксина и трийодтиронина в крови и тканях на обменные процессы, иммунную резистентность, повышенную заболеваемость и течение БА значительно (Т.С. Кривоногова, Л.А. Матвеева, Ю.Б. Лишманов, 1989; И.В. Терещенко, 2000). При отсутствии настороженности к этому фактору риска при зобассоциированных заболеваниях и БА в том числе, при отсутствии критериев диагностики этого состояния, упускается время, утяжеляется течение основного заболевания и относительное (адаптивное) нарушение гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси переходит в абсолютное с развитием сочетанной зобной патологии (И.И. Дедов, О.Н. Юденич, Г.А. Герасимов, Н.П. Смирнов, 1992).

Известно, что многие промышленные загрязняющие вещества по своей природе являются аллергенами или же гаптенами, которые после адсорбции на белковом носителе приобретают свойства полноценных аллергенов (О.Г. Алексеева, Л.А. Дуева, 1978). Другие вещества (окислы азота, серы, окись углерода, пыль), будучи не аллергенами, являются irritантами и способствуют сенсibilизации. А ряд химических экотоксикантов может значительно повышать иммуногенность пылицы и других натуральных аллергенов и быть дополнительным толчком к развитию БА. Токсиканты в низких концентрациях повышают активность иммунокомпетентных клеток и иммунной системы в целом и способствуют сенсibilизации к широкому спектру аллергенов (Д.В. Стефани, Ю.Е. Вельтищев, 1996; Б.Т. Величковский, 2003). Исходя из этого, следует, что бронхиальная астма является классическим иммунопатологическим заболеванием, а йоддефицитные состояния сопровождаются развитием наиболее распространенной эндокринной патологии – эндемическим зобом.

Иммунная и эндокринная системы относятся к основным регуляторным механизмам компенсаторно-приспособительных реакций, обуславливающих адаптацию организма к факторам внешней среды и обеспечивающих внутренний гомеостаз при изменении условий среды обитания детей, и первыми реагируют на возрастающую техногенную химическую нагрузку и различной степени йодный дефицит со взаимоотягощающим эффектом (О.Г. Алексеева, Л.А. Дуева, 1978).

На промышленно развитых территориях, эндемичных по йоду, высокая ксенобиальная нагрузка биосред детского организма ускоряет развитие йоддефицитных состояний, которые способствуют более раннему напряжению адаптивных механизмов функциональных систем, в первую очередь, тиреоидной. Зобная трансформация, обусловленная природно-техногенными струмогенами, как правило, сопровождается гипотиреоидным обменом, способствует более глубоким нарушениям обменно-энергетических процессов как во всем организме, так и в тканях бронхолегочной системы, по сравнению с изолированными природообусловленными йоддефицитными состояниями. Снижается модулирующее влияние тиреоидных гормонов как на общую, так и на местную иммунологическую реактивность. Кроме того, имеются сведения о стимулирующем действии тиреоидных гормонов непосредственно на β_2 -адренорецепторы, в связи с чем даже транзиторные гипотиреоидные состояния повышают готовность воздухоносных путей легочной системы у детей к бронхоспазму (гиперреактивности бронхов) (Ю.Е. Вельтищев, 1995, 1998). С одной стороны, это способствует более ранней манифестации БА у предрасположенных детей, с другой – у больных астмой с зобной трансформацией обратимость бронхоспазма в период ремиссии потребует больших терапевтических усилий. У детей с бронхиальной астмой в период ремиссии между эпизодами болезни клинические проявления заболевания в виде аускультативных физикальных изменений со стороны бронхолегочной системы часто не регистрируются. Функциональное же восстановление проходимости дыхательных путей при бронхиальной астме не всегда идет параллельно клиническому излечению. В связи с этим состояние детей с бронхиальной астмой

и прогноз заболевания часто определяются не столько клиническим (физикальным) благополучием в легких в межприступный период, сколько функциональным состоянием внешнего дыхания и резервными возможностями бронхолегочной системы. Выявить различной степени нарушения функции внешнего дыхания представляется возможным порой только с помощью функциональных методов.

3.2. Особенности состояния функции внешнего дыхания у детей с бронхиальной астмой и зобной трансформацией при сочетанном природно-техногенном воздействии химических факторов

Многими исследованиями доказано, что бронхиальная астма является эколого-зависимым заболеванием. Показано увеличение гиперреактивности бронхов у взрослых и детей при нарастании антропогенного загрязнения среды обитания (А.А. Баранов, 2004; Е.Г. Фурман, 2006). Между тем не достаточно изучен вопрос состояния функции внешнего дыхания ФВД у детей с бронхиальной астмой в условиях сочетанного воздействия природно-техногенных факторов, обусловленных йодным дефицитом и высоким уровнем загрязнения атмосферы выбросами промышленных предприятий и автотранспорта.

С целью выявления особенностей состояния функции внешнего дыхания у детей с бронхиальной астмой и зобной трансформацией при сочетанном природно-техногенном воздействии химических факторов проведена сравнительная аналитическая оценка флоуметрических параметров кривой «поток–объем» в тесте с форсированным выдохом в группах с высокой (V зона кластеризации) и низкой (III зона кластеризации) контaminантной нагрузкой биосред в сочетании с йодным дефицитом. В исследование включены дети с бронхиальной астмой средне-тяжелого течения в период ремиссии. Применение функциональных тестов является диагностически обоснованным, в первую очередь, для оценки состояния дыхательной системы в бессимптомной стадии заболевания, когда аускультативные признаки бронхиальной обструкции отсутствуют. Спирографический тест с форсированным выдохом является своеобразной

функциональной нагрузкой, на фоне которой становятся заметны даже очень незначительные отклонения от нормы в состоянии бронхолегочного аппарата (М.П. Анохин, 2003). Параметры ФВД позволяют установить как степень скрытой вентиляционной недостаточности в системе внешнего дыхания в межприступный период бронхиальной астмы, так и уровень имеющихся функциональных резервов, а также помогают объективно оценить результаты лечения и определить прогноз заболевания. Исследование функции внешнего дыхания выполнено спирографическим тестом с форсированным выдохом на компьютерном спирографе «Schiller SP-10». Должные величины объемных показателей и объемно-скоростных параметров бронхиальной проходимости – основных параметров кривой «поток–объем» – представлены в программном обеспечении аппарата. Для расчета должных величин показателей кривой «поток–объем» использовались уравнения регрессии по Knudson (М.П. Анохин, 2003), в которых каждый флоуметрический показатель рассматривался как функция независимых переменных (возраста, массы, длины тела) раздельно для мальчиков и девочек. Расчет должных величин средней объемной скорости (СОС_{75-85}) на мелких бронхах проводили на основании уравнения регрессии (И.С. Ширяева, 2003). Для относительных показателей СОС_{75-85} в процентах от должной величины использовали линейные уравнения. Степень нарушения бронхиальной проходимости на различных уровнях оценивалась на основании сопоставления относительных параметров кривой «поток–объем» (процент от должных величин) с существующими градациями для оценки бронхиальной проходимости (М.П. Анохин, 2003; Б.П. Савельев, И.С. Ширяева, 2003).

*Результаты исследования функции
внешнего дыхания у детей Пермской области*

В проведенных исследованиях анализ объемных показателей флоуметрии в тесте форсированного выдоха позволил установить, что средние значения ФЖЕЛ и ОФВ_1 у детей с БА и тиреомегалией в V и III зонах практически не различались ($p>0,05$) (табл. 3.1), в то время как объемно-скоростные показатели петли «поток–объем», отражающие бронхиальную проходимость на

крупных, средних и мелких бронхах, в обеих группах имели каскадное снижение скоростей по мере перехода от крупных к более мелким. Степень снижения показателей у детей с различной интенсивностью токсикантной нагрузки биосред была различной.

Таблица 3.1

Показатели экспираторной кривой «поток–объем» в тесте форсированного выдоха у детей с БА (стадия ремиссии) и зубной трансформацией при различном уровне токсикантной нагрузки в организме

Параметры петли поток–объем	Среднее значение показателя, % от должной величины			
	Дети всей выборки $n = 326$	Дети с БА и тиреомегалией промышленных городов (V зона)	Дети с БА и тиреомегалией сельских районов (III зона)	Достоверность различий между группами срав- нения, p
ФЖЕЛ, л	98,6±1,8	98,6±2,6	98,5±2,5	>0,05
ОФВ ₁ , л	95,7±1,5	96,7±2,2	95,1±2,6	>0,05
ПСВ, л/с	88,1±1,8	87,8±2,6	91,7±3,0	>0,05
МОС ₇₅ , л/с	84,7±1,9	84,5±2,6	88,3±2,9	>0,05
МОС ₅₀ , л/с	83,3±2,0	82,6±2,4	87,9±2,8	<0,005
СОС ₂₅₋₇₅ , л/с	81,2±1,9	79,5±2,6	87,0±2,9	<0,001
МОС ₂₅ , л/с	76,7±2,1	69,5±2,8	86,5±2,8	<0,0001
СОС ₇₅₋₈₅ , л/с	67,9±3,1	58,6±2,3	80,4±2,5	<0,0001

Средние значения параметров первой половины форсированного выдоха (ПСВ, МОС₇₅), отражающие проходимость на уровне крупных и центральных бронхов, у детей с БА и тиреомегалией V зоны имели несколько меньшие значения по сравнению с аналогичными показателями у детей III зоны, но различия между сравниваемыми показателями были статистически незначимыми ($p>0,05$).

Средние значения всех скоростных объемов второй половины кривой «поток–объем», отражающие проходимость на уровне средних и мелких бронхов, были достоверно ниже у детей V зоны по сравнению с III. Так, на уровне средних бронхов средние значения МОС₅₀ составили 82,6 % и 87,9 % от должного объема ($p<0,005$), а МОС₂₅₋₇₅ – 79,5 % и 87,0 % соответственно ($p<0,001$). Особенность нарушения функции внешнего дыхания у обследованных детей заключалась в наибольшем снижении объемно-

скоростных показателей на уровне мелких и мельчайших бронхов. При этом степень снижения данных показателей у детей V зоны превалировала над показателями у детей III зоны. Средние значения $МОС_{25}$ составили 75,0 % и 86,5 % от должного объема ($p < 0,0001$), $МОС_{75-85}$ – 61,6 % и 80,4 % соответственно ($p < 0,0001$). Необходимо отметить, что показатель бронхиальной проходимости на уровне мелких бронхов у детей V зоны в 1,2 раза ниже аналогичного показателя на уровне средних и крупных бронхов. У детей III зоны данной особенности не выявлено.

Нарушение проходимости бронхов в этой, так называемой «немой зоне», ответственной за состояние перфузии кислорода в легких, не обеспечивает достаточный уровень доставки кислорода, столь необходимого для нормального протекания окислительных биохимических процессов в растущем детском организме. Кроме того, происходит эффект «газовой ловушки», способствующий развитию гиперинфляции легочной ткани и постепенному нарастанию динамической ригидности с утяжелением последующих приступов удушья. Даже скрытый бронхоспазм на средних, мелких и мельчайших бронхах, являясь признаком активности аллергического воспаления и гиперреактивности бронхов, является серьезным фактором риска повторных обострений БА при незначительных триггерных воздействиях.

Для сравнительного анализа степени нарушения ФВД на разных уровнях воздухоносных путей у детей с БА и тиреоидной патологией выполнена ранговая оценка относительных (в % к должному объему) объемных и объемно-скоростных показателей кривой «поток–объем» форсированного выдоха. При ранжировании учитывали степень отклонения показателей от должных значений в соответствии с методическими рекомендациями «Функционально-диагностические исследования в пульмонологии» (С.-Петербург, 1993) и методическими рекомендациями М.П. Анохина (Москва, 2003). При аналитической оценке рекомендованные градации параметров кривой «поток–объем» объединили в следующие ранги: 1-й ранг – нормальная бронхиальная проходимость (градация 1 и 2), 2-й ранг – условная норма (градация 3), 3-й ранг – легкое снижение (градация 4 и 5),

4-й ранг – умеренное снижение (градация 6), 5-й ранг – выраженное снижение (градация 7 и 8). Дети с резким и крайне резким снижением параметров кривой «поток–объем» в данные модели исследования не включены. Сравнительный анализ объемных и объемно-скоростных показателей экспираторного потока между детьми V и III зон проводили по частоте случаев нарушения показателей по рангам (в % от числа обследованных). Результаты исследований ФВД у детей представлены в табл. 3.2.

В условиях сочетанного воздействия химических факторов природно-техногенного генеза больных БА с нормальными значениями параметров кривой «поток–объем» (ранг 1) установлено достоверно меньше по сравнению с аналогичными показателями у детей экологически более благополучных территорий (районов). При этом статистическая значимость различий оказалась наибольшей по показателям максимальных объемных скоростей в точках прохождения кривой через ординаты, соответствующие 50 % и 25 % форсированной жизненной емкости легких ($МОС_{50}$, $МОС_{25}$ и соответственно им $СОС_{25-75}$ и $СОС_{75-85}$), и составила $p < 0,001$.

Дети с нормальными показателями бронхиальной проходимости на уровне крупных бронхов ($МОС_{75}$) в городах регистрировались в 1,2 раза реже, чем в районах; на уровне средних бронхов ($МОС_{50}$) – в 1,4 раза реже; на уровне мелких бронхов ($МОС_{25}$) – в 1,9 раза.

Ранги 2, 3, 4 и 5, соответствующие разной степени отклонений (снижение) показателей кривой «поток–объем» от нормы, характеризовались превалированием частоты встречаемости нарушений бронхиальной проходимости у детей промышленных городов. Но статистическая значимость различий указывала на определенную закономерность. Так, число детей с условной нормой в обеих группах имело различия лишь по показателям кривой «поток–объем» на уровне средних ($МОС_{50}$, $МОС_{25-75}$) ($p < 0,01$ и $p < 0,001$ соответственно) и мелких бронхов ($МОС_{25}$, $МОС_{75-85}$) ($p < 0,05$ и $p < 0,05$ соответственно). Увеличение степени нарушений бронхиальной проходимости у детей 3-го ранга («легкие нарушения») характеризовалось превалированием числа

Таблица 3.2
Частота встречаемости нарушений функции внешнего дыхания у детей с бронхиальной астмой и тиреоидитом в зависимости от интенсивности влияния химических факторов природно-техногенного генеза, %

Параметры пегти «поток-объем»	Степень нарушения бронхиальной проходимости																					
	Дети с нормальными показателями бронхиальной проходимости (ранг 1)				Дети с условно нормальными показателями бронхиальной проходимости (ранг 2)				Дети с легкими нарушениями показателей бронхиальной проходимости (ранг 3)				Дети с умеренными нарушениями показателей бронхиальной проходимости (ранг 4)				Дети с выраженными нарушениями показателями бронхиальной проходимости (ранг 5)					
	Достов. различий		Город	Район	Достов. различий		Город	Район	Достов. различий		Город	Район	Достов. различий		Город	Район	Достов. различий		Город	Район	Город	Район
	Город	Район			Город	Район			Город	Район			Город	Район			Город	Район				
ФЖЕЛ, л	78,7±2,9	85,4±3,1	>0,05	12,1±2,3	10,1±2,6	>0,05	7,2±1,8	4,0±1,7	>0,05	2,0±1,0	0,5±0,6	>0,05	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ОФВ ₁ , л	77,0±3,0	89,0±2,7	<0,01	14,5±2,5	9,4±2,5	>0,05	7,3±1,9	1,6±1,1	<0,05	1,2±0,7	0±0,0	>0,05	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ПСВ, л/с	58,5±3,5	69,7±4,0	<0,05	23,3±3,0	21,6±3,6	>0,05	16,0±2,6	7,8±2,3	<0,05	1,9±0,9	0,9±0,8	>0,05	0,3±0,3	0	0,3±0,3	0	0	0,3±0,3	0	0	0	>0,05
МОС ₇₅ , л/с	49,0±3,6	58,6±4,2	<0,05	25,3±3,2	26,2±3,8	>0,05	19,0±2,8	11,0±2,7	>0,05	6,4±1,8	1,4±1,7	>0,05	0,3±0,3	0	0,3±0,3	0	0	0,3±0,3	0	0	0	0
МОС ₅₀ , л/с	59,0±3,5	80,4±3,4	<0,001	21,9±3,0	10,7±2,7	<0,01	12,1±2,3	8,5±2,4	>0,05	7,0±1,8	0,4±0,5	<0,01	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
СОС ₂₅₋₇₅ , л/с	62,1±3,6	87,7±2,9	<0,001	22,0±3,0	7,2±2,2	<0,001	11,4±2,3	5,1±1,9	<0,05	4,5±1,5	0±0,0	<0,01	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
МОС ₂₅ , л/с	45,3±3,6	84,7±3,1	<0,001	13,8±2,5	6,8±2,2	<0,05	21,9±2,9	6,1±2,1	<0,001	18,4±2,8	2,4±1,3	<0,001	0,6±0,5	0	0,6±0,5	0	0	0,6±0,5	0	0	0	>0,05
СОС ₇₅₋₈₅ , л/с	28,0±3,2	77,0±3,8	<0,001	24,3±3,1	15,0±3,1	<0,05	25,6±3,1	8,6±2,4	<0,001	21,9±3,0	2,4±1,3	<0,001	0,2±0,3	0	0,2±0,3	0	0	0,2±0,3	0	0	0	>0,05

детей V зоны со снижением показателей кривой «поток–объем» на мелких и мельчайших бронхах – $МОС_{25}$, $МОС_{75-85}$ ($p < 0,001$). Они имели наиболее высокую степень достоверности различий по сравнению с аналогичными детьми III зоны. Статистически меньшая значимость различий отмечалась по показателям $ОФВ_1$, $ПСВ$, $СОС_{25-75}$ ($p < 0,05$). Не установлено статистически достоверных различий между группами по показателю бронхиальной проводимости на крупных бронхах ($МОС_{75}$) ($p > 0,05$). В следующем ранге градаций – «умеренные нарушения» бронхиальной проходимости – также превалировали дети V зоны. Статистически достоверные различия отмечались по показателям II половины кривой «поток–объем» ($МОС_{50}$, $МОС_{25}$ и соответствующие им $СОС_{25-75}$, $СОС_{75-85}$). При этом с увеличением степени нарушения функции внешнего дыхания нарастала достоверность превалирования числа случаев нарушений бронхиальной проводимости у детей V зоны относительно III зоны с достижением максимума на уровне мелких бронхов, чего не отмечалось по другим параметрам спирографии.

Кратность превышения числа случаев нарушений бронхиальной проводимости, относящихся к «умеренным», на уровне средних бронхов ($МОС_{50}$) у детей промышленных городов составила 17,5 раза по сравнению с детьми районов ($p < 0,01$), на уровне мелких бронхов – 7,7 раза ($p < 0,001$). То есть среди больных БА районов в период ремиссии встречались лишь единичные случаи нарушений показателей этой градации.

На рис. 3.1 отражена динамика частоты встречаемости нормальных и патологических объемных и скоростных показателей спирографии на разных уровнях кривой «поток–объем» без градации по степеням нарушения.

На графическом изображении наглядно представлено достоверное уменьшение встречаемости нормальных показателей бронхиальной проводимости на мелких бронхах и повышение частоты встречаемости патологически измененных показателей у детей при сочетании факторов природных и техногенных воздействий. У детей с БА в условиях относительного экологического благополучия данная закономерность отсутствует.

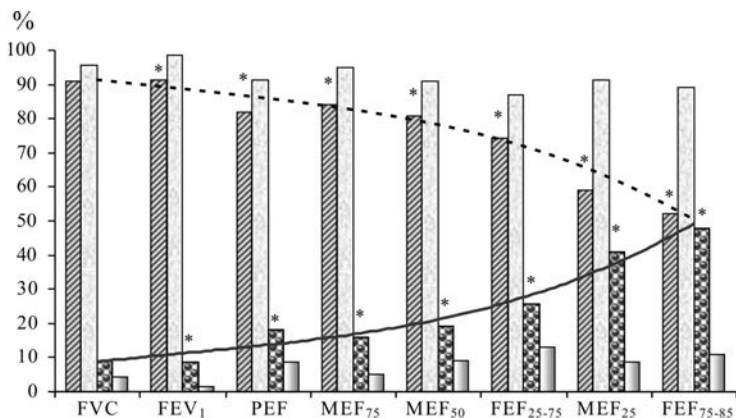


Рис. 3.1.1. Частота изменения функции внешнего дыхания у детей с бронхиальной астмой и тиреомегалией в координатах «поток–объем»:

▨ – % нормы, город;

□ – % нормы, район;

▤ – % умеренных снижений, город; ▤ – % умеренных снижений, район;

* – достоверность различия частоты изменения показателей кривой «поток–объем» между детьми с БА и тиреомегалией в городе и районе

Нарушение бронхиальной проводимости даже на мелких бронхах в условиях скрытого некупированного бронхоспазма и пониженной легочной вентиляции приводит к снижению скорости доставки кислорода к тканям, что не соответствует их потребности в кислороде. В результате этого нарушается альвеолярно-капиллярный газообмен и основные параметры гомеостаза (А.Г. Чучалин, 1995). Угнетение аэробного окисления запускает патологический биохимический каскад в тканях, что способствует нарастанию эндотоксикоза, увеличению адаптивного напряжения и дезадаптивного функционального срыва в ответственных за тканевой гомеостаз системах, в том числе и гипоталамо-тиреоидной с уже достаточно напряженным гормоногенезом в условиях природно обусловленной йодной недостаточности. Нарушенный метаболизм и эндотоксикоз будут способствовать пролонгированию у детей с бронхиальной астмой хронического аллергического воспаления – морфологической основы гиперреактивности бронхов, и соответственно поддерживать даже скрытый в период ремиссии бронхоспазм, затрудняя его обра-

тимостью. В итоге патологический круг взаимовлияния дезадаптивно пониженного тиреоидного гормоногенеза и нарушения функции внешнего дыхания в условиях воздействия сочетанных химических факторов природно-техногенного генеза при бронхиальной астме может замкнуться, сводя к минимуму эффективность базисной терапии. Патогенетической основой является некупированный бронхоспазм, порой длительно скрытый (рис. 3.2).



Рис. 3.2. Патогенетическая основа нарушения функции внешнего дыхания у детей с зобассоциированной бронхиальной астмой в условиях сочетанного воздействия природно-техногенных факторов

Таким образом, у детей с бронхиальной астмой и тиреомагией в условиях сочетанного воздействия природно-техногенных факторов среды обитания в период клинической ремиссии установлены особенности нарушения функции внешнего дыхания, характеризующиеся длительным скрытым бронхоспазмом со снижением объемно-скоростных показателей, выраженные в большей степени на уровне мелких бронхов. Функциональные признаки обструкции при этом сохраняются значительно дольше, чем клинические симптомы, и восстановление проходимости дыхательных путей значительно отстает от клинического излечения.

Степень нарушения бронхиальной проходимости у детей при сочетанном воздействии химических факторов значительно выше, чем у детей с изолированным воздействием йодного дефицита, и соответственно меньшей токсикантной нагрузкой и тиреомегалией.

Выявленные особенности нарушения функции внешнего дыхания, усугубляющие течение БА у больных с зобассоциированной БА, позволяют утверждать, что для выявления и своевременной коррекции скрытых нарушений бронхиальной проходимости на уровне мелких и мельчайших бронхов недостаточно проведения только регулярной пик-флоуметрии, необходим систематический спирографический контроль экспираторной кривой «поток–объем».

3.3. Цитоморфологические особенности зобной трансформации щитовидной железы у больных бронхиальной астмой

В настоящее время хроническое антропогенное воздействие усугубляет природный йодный дефицит, глубоко нарушая ферментативные процессы гормоногенеза. Выраженная ферментативная блокада синтеза тироксина и преобразования его в трийодтиронин не позволяет гиперплазированной щитовидной железе установить устойчивую функциональную стабильность. В связи с этим зобная трансформация постоянно нарастает, что приводит к диспропорции между интенсивным приростом паренхимы и отстающей реакцией со стороны грубоволокнистой внутриорганный стромы. То есть прогрессирующая гиперплазия щитовидной железы становится причиной несоответствия между интенсивностью пролиферации фолликулярного эпителия и способностью стромы обеспечить этот процесс. В железе образуются участки с несостоятельной иннервацией и кровообращением, тиреоциты начинают погибать, формируя так называемые «холодные» зоны. Это приводит к очаговому склерозу и многим другим изменениям стромы и поражению гистогематологического барьера (О.Д. Сидорова, 2000; Н.А. Петунина, 2002). Постепенная убыль гормонопродуцирующих клеток усугубляет и пролонгирует транзиторный гипотиреоз. Длительная тиреоидная стимуляция тиреотропным гормоном, в свою очередь, вы-

зывает гиперплазию локальных участков щитовидной железы (как правило, где функция стромы сохранена), приводя к неопластическому формированию фолликулярных кист и узлов. При гибели тиреоцитов в строму железы изливается коллоид. Содержащийся в нем тиреоглобулин обладает выраженными антигенными свойствами и вызывает локальные иммунные конфликты в строме, которые со временем приводят к развитию аутоиммунного тиреоидита (Э.П. Касаткина, Д.Е. Шилин, 2002). То есть хроническое функциональное напряжение щитовидной железы способно вызывать как пролиферативные и неопластические процессы (тиреоидная гиперплазия, фолликулярные кисты, узлы), так и процессы аутоиммунизации с формированием аутоиммунного тиреоидита (К.А. Махмуджанова, 1990; И.Н. Масликова, 2002). В таких условиях с особой быстротой развивается морфофункциональная зобная трансформация у детей с генетической и приобретенной предрасположенностью к иммунным нарушениям, а также в периоды физиологического струмогенного риска, во время которых организм испытывает повышенную потребность в тиреоидных гормонах (у детей это периоды вытяжения, пубертатный возраст). Многие авторы считают, что выраженные изменения экоструктуры щитовидной железы, определяемые ультрасонографически, особенно при обнаружении неопластических процессов (узлы, фолликулярные кисты), могут быть начальными проявлениями субклинического, или «минимального» аутоиммунного тиреоидита. Изменения структуры щитовидной железы косвенно отражают тенденцию к постепенному нарастанию деструктивных процессов в ней, что можно связать с нарушениями в системе иммунорегуляции. В последних двух поколениях аутоиммунный тиреоидит диагностируется гораздо чаще, чем раньше, в том числе и у детей. Им страдают примерно 3–4 % населения, причем с возрастом число больных детей и взрослых увеличивается (Н.В. Картышова, 2003).

В условиях сочетанного воздействия природного йодного дефицита и техногенных химических факторов у детей с БА наблюдается патоморфоз эндемического зоба, растет риск формирования аутоиммунного тиреоидита. Высокая частота выявления измененной экоструктуры щитовидной железы у детей с БА

в условиях сочетанного геотехногенного воздействия химических факторов актуализирует необходимость цитоморфологического исследования щитовидной железы для определения характера изменений и их ранней диагностики. Наиболее оптимальным диагностическим методом является ультразвуковое сканирование как неинвазивный метод с высокой информативностью, а также возможностью проведения скрининговых профилактических осмотров и динамического наблюдения (М.И. Пыков, 2001; Г.А. Рюмин, 1997). На фоне развития технического прогресса и динамичного совершенствования ультразвуковой техники у врачей ультразвуковой диагностики появилась возможность диагностировать минимальные изменения эхоструктуры на ранних этапах заболевания по множеству различных критериев.

Любые нарушения эхоструктуры ткани щитовидной железы предполагают изменение нормального морфологического строения, возможно наличие цитотоксического процесса с явлением репарации, регенерации, дегенерации ткани (В.В. Митьков, 1996). Структурные изменения, выявленные при ультразвуковом исследовании, могут быть проявлением начальной стадии формирования аутоиммунного процесса в щитовидной железе, когда визуализируются не связанные с йодной недостаточностью воспалительные фокусы: их субстратом служат очаги лимфоплазмоцитарной инфильтрации и отека тиреоидной ткани. Возможно нарушение эхоструктуры в результате гиперплазии ткани щитовидной железы, возникающей на фоне патологического дефицита йода. Морфологическим субстратом подобных изменений может быть коллоидно-кистозная дегенерация ткани с расширением просвета и перерастяжением стенок фолликулов за счет избыточного накопления их секрета – коллоида. Все эти изменения отражают дистрофические и регенераторные процессы в ткани щитовидной железы и являются проявлением коллоидного или клеточного нетоксического зоба. В некоторых случаях изменение нормальной эхоструктуры ткани щитовидной железы обусловлены цитотоксическим воздействием геотехногенных струмогенов и антитиреоидных веществ (пищевых и антропогенных), вследствие чего возникают различные более выраженные деструктивные процессы.

Эффективность существующих методов распознавания нозологических форм тиреоидной патологии остается невысокой. Высокоинформативным, специфичным и чувствительным методом, позволяющим наиболее точно дифференцировать патологический процесс в щитовидной железе с минимальными эхографическими изменениями структуры, является аспирационная пункция тонкой иглой с дальнейшим цитологическим исследованием мазка пунктата железы. Однако этот метод инвазивен, вследствие чего его применение в педиатрической практике ограничено конкретными показаниями. Установление взаимосвязи цитоморфологической картины тиреоидной патологии с эхографическими параметрами имеет большое значение для выявления особенностей формирования и течения эндемического зоба у детей с БА в условиях сочетанного геохимического и техногенного воздействия и для дальнейшей оптимизации ранней диагностики патологии щитовидной железы.

*Цитоморфологическая оценка тиреоидной ткани
у больных БА с минимальными ультразвуковыми изменениями
экоструктуры щитовидной железы*

Тонкоигольная аспирационная биопсия щитовидной железы выполнена 34 детям с БА (11 мальчиков и 23 девочки в возрасте 9–16 лет) промышленно развитых и эндемичных по йоду территорий Пермского региона. Обследованные дети при проведении ультразвукового исследования имели структурные нарушения тиреоидной ткани по типу «малоизмененная».

По результатам проведенного исследования дети разделены на три группы в соответствии с результатами цитоморфологического исследования (рис. 3.3).

В I группу включены 20 детей (58,8 %), цитологическая картина мазков биоптатов щитовидной железы у которых соответствовала типичному варианту мазка при аутоиммунном тиреоидите (рис. 3.4). Цитограммы этих детей содержали многочисленные лимфоциты разной степени зрелости, плазматические клетки, реже – нейтрофильные лейкоциты и гистиоциты, укрупненные и полиморфные клетки Гюртля. В некоторых мазках выявлены макрофаги и гигантские многоядерные клетки типа клеток ино-

родных тел. Перечисленные компоненты цитограмм представлены в мазках в разных соотношениях и в определенной мере отражают особенности гистологического проявления заболевания: лимфоцитарный, гюртлеклеточный, фолликулярный, «воспалительный» варианты цитологической картины аутоиммунного тиреоидита.

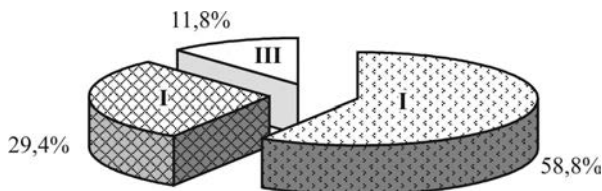


Рис. 3.3. Оценка результатов цитогаммы у детей с БА, имеющих экзоструктуру щитовидной железы по типу «малоизмененная ткань»:

I группа – цитогамма соответствует аутоиммунному тиреоидиту;

II группа – цитологически вероятен диагноз АИТ (выявлены начальные проявления аутоиммунного процесса);

III группа – цитогамма соответствует зобу (коллоидному или клеточному варианту)

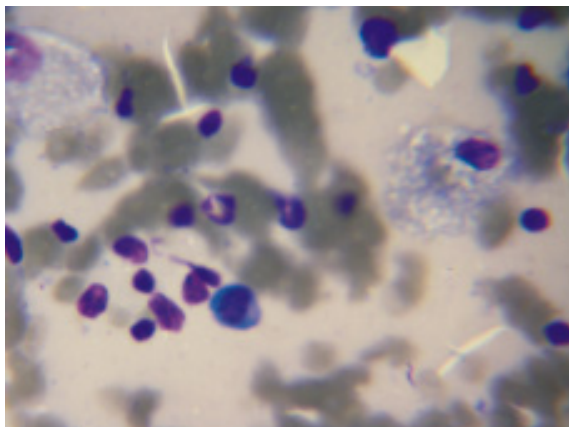


Рис. 3.4. Аутоиммунный тиреоидит И. А., 12 лет
(в мазке встречаются клетки лимфатического ряда разной степени зрелости – лимфоциты, пролимфоциты, лимфобласты, единичные макрофаги, клетки фолликулярного эпителия с однородными ядрами)

Во II группу включены 10 детей (29,4 %), цитологическая картина мазков биоптатов щитовидной железы у которых не исключала наличия аутоиммунного тиреоидита, но достоверно не имела классического описания цитологических вариантов патологического процесса (рис. 3.5).

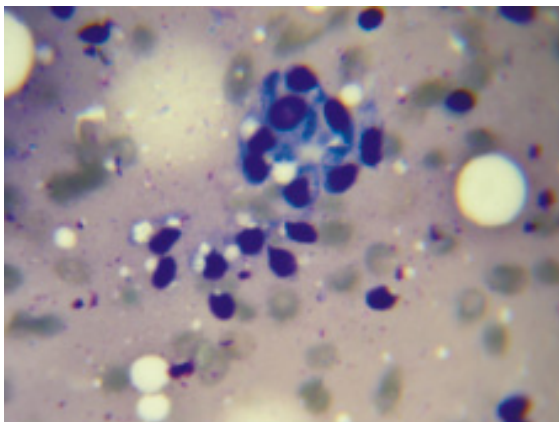


Рис. 3.5. Начальные проявления аутоиммунного воспаления М. М., 16 лет (в мазке видны клетки фолликулярного эпителия с однородными ядрами, встречаются клетки лимфатического ряда)

В мазках этих детей содержались небольшие комплексы фолликулярного эпителия с признаками пролиферации, единичные клетки лимфатического ряда разной степени зрелости, иногда встречались иммунобласты и макрофаги. Заключение цитолога носило вероятностный характер по аутоиммунному тиреоидиту и было расценено как цитограмма с начальными проявлениями аутоиммунного воспаления в тиреоидной ткани.

В III группу включено 4 детей (11,8 %), цитологическая картина мазков биоптатов щитовидной железы у которых соответствовала картине коллоидного или клеточного зоба (рис. 3.6).

В 2 случаях в цитограмме определялись преимущественно скопления фолликулярных клеток с мелкими ядрами, иногда встречались макрофаги и гистиоциты, что было расценено цитологами как проявление клеточного зоба, когда гиперпластические

процессы в тиреоидной ткани преобладают над гипертрофическими. В 2 мазках выявлено, наряду с клетками фолликулярного эпителия, на фоне низкой клеточности мазка, большое количество коллоида и расценено как проявление преимущественно коллоидного зоба, когда гипертрофия превалирует над гиперплазией.

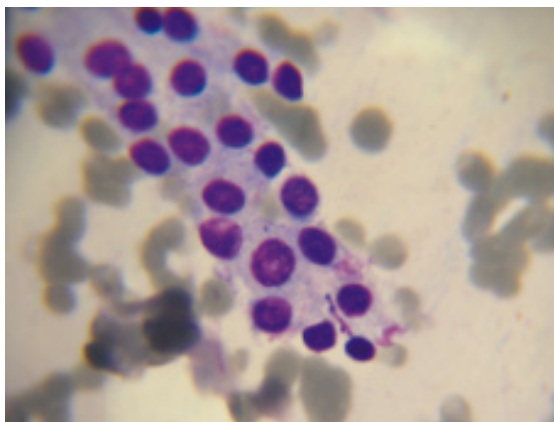


Рис. 3.6. Фолликулярно-коллоидный зоб П. И., 16 лет
(в мазке встречаются клетки фолликулярного эпителия
с укрупненными ядрами, клеток лимфатического ряда не найдено)

Таким образом, при выявлении у больных БА на УЗИ нарушений экоструктуры тиреоидной ткани по типу «малоизмененная ткань» более половины детей имели классическую цитологическую картину аутоиммунного процесса, около 1/3 – начальные проявления аутоиммунного тиреоидита (вероятностный аутоиммунный тиреоидит) и только в каждом десятом случае изменения соответствовали гиперпластическим или гипертрофическим процессам, происходящим в ткани щитовидной железы на фоне эндемического зоба смешанного (геотехногенного) генеза. То есть изменения экоструктуры щитовидной железы у детей с БА в условиях сочетанной геотехногенной нагрузки в большинстве случаев косвенно отражают деструктивный процесс и требуют пристального внимания эндокринологов.

*Характеристика показателей кровотока при изменении
экоструктуры тиреоидной ткани у детей с БА в зависимости
от результатов цитологического исследования*

Комплексное УЗИ щитовидной железы, включающее анализ доплерографических показателей, значительно повышает информативность и значимость в ранней диагностике аутоиммунного тиреоидита. Всем детям с проведенным цитоморфологическим исследованием биоптатов щитовидной железы дополнительно при ультразвуковом сканировании выполнен спектральный анализ параметров кровотока в мелких артериях железы, цветовое доплеровское картирование, оценены угол-независимые показатели кровотока: индекс резистентности (ИР), пульсационный индекс (ПИ).

Оценка систолической и диастолической скоростей кровотока в тиреоидных артериях. Несмотря на то, что импульсная доплерометрия является информативным показателем и важной составляющей комплексной оценки в ультразвуковой диагностике щитовидной железы, в педиатрической практике нет единых стандартных нормативов, и анализ этой характеристики кровотока у детей затруднен. По результатам проведенного исследования получены следующие данные: максимальная систолическая скорость кровотока в мелких тиреоидных артериях у детей с минимальными изменениями экоструктуры тиреоидной ткани имела диапазон от 4,2 см/с до 59 см/с.

В I группе с цитологически подтвержденным аутоиммунным тиреоидитом максимальная систолическая скорость кровотока находилась в диапазоне от 7,5 см/с до 59 см/с и имела среднее значение $31,2 \pm 13,8$ см/с.

Во II группе с цитологической картиной начальных проявлений аутоиммунного процесса (вероятностный аутоиммунный тиреоидит) максимальная систолическая скорость кровотока составляла от 6,2 см/с до 27 см/с и в среднем имела значение $18,5 \pm 7$ см/с.

В III группе детей с цитологически верифицированным диффузным коллоидным либо клеточным зобом максимальная систолическая скорость кровотока определялась в пределах от 4,2 см/с до 19,1 см/с и в среднем составила $11 \pm 4,6$ см/с.

Таким образом, при подтвержденном цитологическим методом аутоиммунном тиреоидите максимальная систолическая скорость кровотока и среднее значение в группе имели наиболее высокие показатели среди анализируемых групп детей. При начальных проявлениях аутоиммунного процесса максимальное и среднее значения систолической скорости оказались достоверно ниже, чем в I группе ($p < 0,05$). У детей с явлениями коллоидного или клеточного зоба показатели систолических скоростей кровотока в мелких артериях щитовидной железы достоверно ниже, чем у группы детей с классической цитологической картиной аутоиммунного тиреоидита ($p < 0,05$).

Это дает основание предположить наличие зависимости показателей кровотока от характера патологического процесса в щитовидной железе у детей с БА и разработать метод экспресс-диагностики вероятной формы тиреоидной патологии по результатам доплерографической оценки и избежать в ряде случаев инвазивного вмешательства – тонкоигольной аспирационной биопсии.

Данный метод основан на расчете условных вероятностей проявления аутоиммунного тиреоидита и эндемического зоба смешанного генеза по данным цитоморфологического исследования при различных значениях параметров кровотока.

Вероятность наличия формы патологического процесса в щитовидной железе у детей в зависимости от абсолютного значения максимальной систолической скорости кровотока в мелких артериях щитовидной железы изображена на графике (рис. 3.7). Анализ позволяет определить долю вероятности наличия аутоиммунного процесса при определенных значениях максимальной скорости и сделать заключение о критическом значении систолической скорости кровотока, при котором однозначно можно диагностировать аутоиммунный тиреоидит. Значение максимальной скорости, равное 10,2 см/с, в 60 % случаев свидетельствует о наличии эндемического зоба, в 30 % случаев не исключается начало аутоиммунного процесса, в 10 % случаев имеет место аутоиммунный процесс.

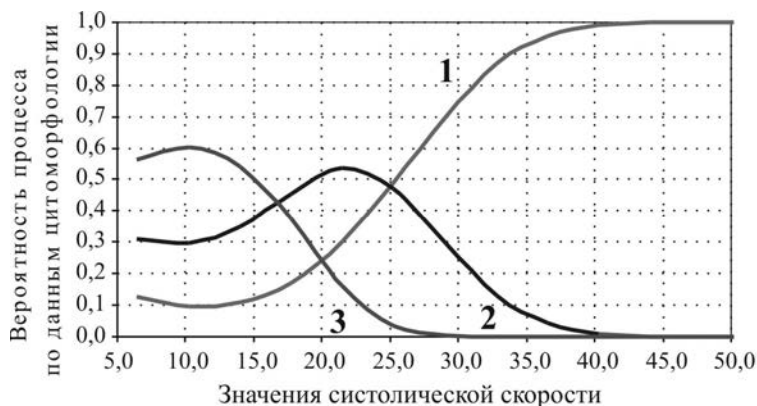


Рис. 3.7. Вероятность патологического процесса в тиреоидной ткани в зависимости от значения систолической скорости кровотока в мелких артериях щитовидной железы у детей с БА:
1 – аутоиммунный тиреоидит; 2 – начальные проявления аутоиммунного тиреоидита; 3 – коллоидный или клеточный зоб

В случае, когда значение систолической скорости равно 17,7 см/с, вероятность наличия и начальных проявлений аутоиммунного тиреоидита увеличивается и составляет соответственно 17 % и 45 %, тогда как вероятность диагностики эндемического зоба уменьшается и составляет 38 % случаев.

Максимальная вероятность наличия начальных проявлений аутоиммунного процесса в 54 % случаев возникает при значении систолической скорости, равной 21,6 см/с. В этом случае коллоидный либо клеточный варианты зоба выявляются у 16 %, аутоиммунный тиреоидит – у 30 % детей.

Критическим значением скорости кровотока в мелких артериях щитовидной железы, когда в 49 % случаев можно утверждать о наличии аутоиммунного тиреоидита, а в 47 % – о начальных проявлениях аутоиммунного процесса, является скорость 25,3 см/с. Диагноз коллоидного или клеточного зоба по результатам цитологического исследования был поставлен 4 % детей.

Значение систолической скорости кровотока, равное 29 см/с, однозначно свидетельствует о наличии аутоиммунного процесса: в 30 % – о начальных его проявлениях, в 70 % – о классическом

аутоиммунном тиреоидите. При скорости кровотока 44 см/с в 100 % имеет место аутоиммунный тиреоидит.

Таким образом, при значении систолической скорости кровотока, равном 29 см/с, можно однозначно говорить о наличии аутоиммунного процесса в тиреоидной ткани, который имеет начальные проявления у 1/3 детей, а у 2/3 детей имеет классическую цитологическую картину. В случае, если максимальная скорость кровотока более 44 см/с, диагноз аутоиммунного тиреоидита не вызывает сомнений.

При оценке диастолической скорости кровотока в мелких артериях щитовидной железы у детей с БА, имеющих при УЗИ минимальные изменения эхоструктуры тиреоидной ткани, диапазон скоростей составил от 1,6 см/с до 31,0 см/с.

В I группе с подтвержденным при цитологическом исследовании аутоиммунном процессе диастолическая скорость кровотока находилась в диапазоне от 2,5 см/с до 31,0 см/с, среднее значение составляло $11,2 \pm 8,06$ см/с.

II группа, имеющая цитологическую картину начальных проявлений аутоиммунного процесса, когда диагноз носил вероятностный характер, диастолическая скорость кровотока составляла от 2,1 см/с до 12,8 см/с, в среднем имела значение $5,79 \pm 3,9$ см/с.

В III группе детей, когда в результате проведенного цитологического анализа был верифицирован диагноз диффузного коллоидного либо клеточного зоба, диастолическая скорость кровотока была в пределах от 1,6 см/с до 7,5 см/с и в среднем составляла $3,79 \pm 1,8$ см/с.

В результате анализа полученных данных можно сделать вывод, что при доказанном после проведения биопсии аутоиммунном тиреоидите диастолическая скорость кровотока достоверно выше, чем при начальных проявлениях аутоиммунного процесса в щитовидной железе ($p < 0,05$). У детей III группы с цитологическим диагнозом коллоидного либо клеточного зоба значение диастолической скорости кровотока в артериях щитовидной железы достоверно ниже, чем у детей I и II групп ($p < 0,05$).

Зависимость абсолютного значения диастолической скорости кровотока в артериях щитовидной железы от вероятности

возникновения той или иной формы патологического процесса в тиреоидной ткани отображена на графике (рис. 3.8).

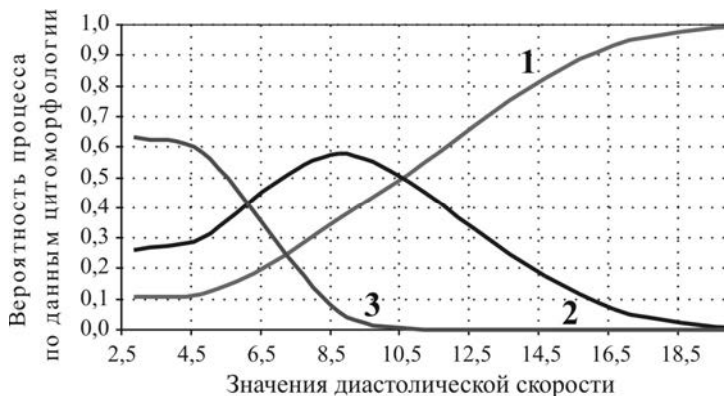


Рис. 3.8. Вероятность патологического процесса в тиреоидной ткани у детей с БА в зависимости от значения диастолической скорости кровотока в мелких артериях щитовидной железы:
1 – аутоиммунный тиреоидит; 2 – начальные проявления аутоиммунного тиреоидита; 3 – коллоидный или клеточный зоб

На основании анализа полученных данных можно предположить долю вероятности возникновения аутоиммунного тиреоидита при определенных значениях диастолической скорости кровотока в тиреоидных артериях. В случае, когда значение диастолической скорости кровотока равно 2,8 см/с, вероятность наличия эндемического зоба смешанного генеза наиболее высока и составляет 63 %, при этом начало аутоиммунного процесса можно предположить у 26 % детей, а аутоиммунного тиреоидита – у 11 % детей. Значение диастолической скорости, равное 6,8 см/с, свидетельствует в большинстве случаев (47 %) о начальных проявлениях аутоиммунного тиреоидита, при этом вероятность наличия коллоидного либо клеточного зоба уменьшается до 31 %, а аутоиммунный тиреоидит можно предположить у 21 % детей.

Максимальная вероятность наличия аутоиммунного процесса возникает при диастолической скорости 8,8 см/с: у 58 % детей – цитологически начальные проявления аутоиммунного тиреоидита, у 36 % – цитологически подтвержденный аутоим-

мунный тиреодит, эндемический зоб диагностируется лишь в 6 % случаев.

Критическим значением диастолической скорости кровотока в мелких артериях щитовидной железы является скорость 10,7 см/с, свидетельствующая о наличии только аутоиммунного процесса: в 49 % случаев – вероятностный аутоиммунный тиреодит, а в 51 % – классический цитологический аутоиммунный тиреодит. При скорости кровотока 22,5 см/с у 100 % детей цитологическая картина соответствует подтвержденному аутоиммунному тиреодиту.

Таким образом, диагностически значимым является показатель диастолической скорости кровотока в мелких артериях щитовидной железы, равный 10,7 см/с, который характеризует начало аутоиммунного процесса, либо аутоиммунный тиреодит. Диастолическая скорость, имеющая значение более 22,5 см/с, – однозначный признак аутоиммунного тиреоидита.

*Качественная оценка степени васкуляризации
щитовидной железы у детей с БА в зависимости
от результатов цитологического исследования*

Для оценки степени васкуляризации тиреоидной ткани при проведении УЗИ щитовидной железы использовали цветное доплеровское картирование. Путем цветовой индикации кровотока в ткани метод позволяет визуально оценить количество окрашенных сигналов, соответствующих срезу мелких тиреоидных сосудов. В результате проведенного исследования у детей с цитологическим диагнозом аутоиммунного тиреоидита были выявлены все 5 вариантов цветного доплеровского картирования: 1-й тип встречался в 5 % случаев, 2-й тип имели 20 % детей, 3-й тип – 45 % детей, 4-й тип был выявлен у 20 %, 5-й тип имели 10 % детей.

Среднее значение цифрового кода в I группе составило $3,12 \pm 0,94$.

II группа детей имела 3 варианта цветного доплеровского картирования: 1-й вариант встречался у 30 % детей, 2-й вариант имело 60 %, а 3-й вариант выявлен у 10 % детей. Среднее значение цифрового кода во II группе составило $1,83 \pm 0,6$.

Дети с коллоидным либо клеточным зобом, составившие III группу, имели только 2 варианта цветового доплеровского картирования: 1-й вариант был определен в 25 % случаев, а 2-й вариант – в 75 %. Среднее значение цифрового кода в III группе при цветном доплеровском картировании составило $1,75 \pm 0,44$.

Анализируя показатель цветового доплеровского картирования тиреоидной ткани, можно сделать вывод, что при цитологически доказанном аутоиммунном процессе количество мелких сосудов в ткани щитовидной железы увеличивается, а цифровой код, характеризующий интенсивность васкуляризации, имеет достоверно большее значение ($p < 0,05$), чем у детей II и III групп. При оценке параметров цветового доплеровского картирования у детей II и III группы достоверной разницы не выявлено. Можно сделать вывод, что дифференциальная диагностика эндемического зоба смешанного генеза и начальных проявлений аутоиммунного процесса в щитовидной железе на основании данных цветового доплеровского картирования затруднена. При аутоиммунном тиреоидите цифровой код васкуляризации тиреоидной ткани имеет достоверно более высокое значение. Вероятность возникновения формы патологического процесса в щитовидной железе у детей в зависимости от значения цифрового кода, характеризующего степень васкуляризации тиреоидной ткани, показана на графике (рис. 3.9). Оценивая его, можно выяснить значение цифрового кода, который является качественным показателем оценки кровотока в щитовидной железе, и определить долю вероятности возникновения аутоиммунного процесса в зависимости от этого значения. В том случае, когда значение цифрового кода цветового доплеровского картирования равно от 1,1 до 1,4, вероятность наличия аутоиммунного тиреоидита невысока и составляет 8 %, при этом возможность выявления цитологической картины коллоидного зоба и начальных проявлений аутоиммунного процесса приблизительно равна: при коде 1,1 соответственно 44 % и 48 %, а при коде 1,4 – 50 % и 42 %. Значение цифрового кода, равное 2,5, преимущественно характеризует аутоиммунный процесс: в 37 % – начальные его проявления, в 36 % – классический аутоиммунный тиреоидит,

но вероятность наличия эндемического зоба остается высокой – до 27 %. Максимальная вероятность аутоиммунного процесса в тиреоидной ткани появляется при значении цифрового кода 3, цитологическое исследование в 78 % при этом показывает классический аутоиммунный тиреоидит, у 18 % детей имеются его начальные проявления, и лишь у 4 % – эндемический зоб смешанного генеза.

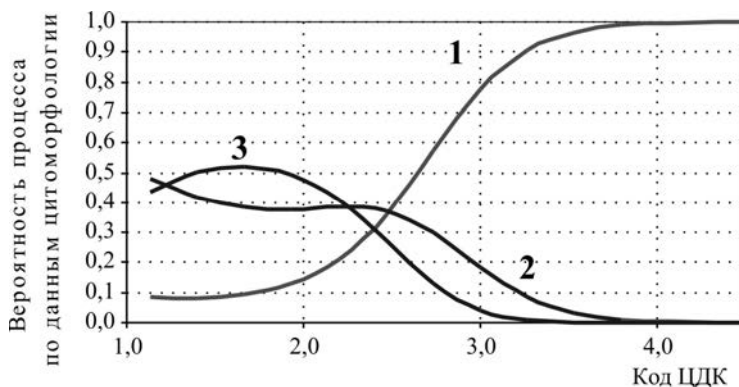


Рис. 3.9. Вероятность патологического процесса в тиреоидной ткани у детей с БА в зависимости от значения цифрового кода цветового доплеровского картирования:
 1 – аутоиммунный тиреоидит; 2 – начальные проявления аутоиммунного тиреоидита; 3 – коллоидный или клеточный зоб

Критическим значением цифрового кода, когда в 97 % случаев имеет место аутоиммунный процесс, а в 3 % есть цитологические признаки его начала, является 3,5, эндемический зоб при этом не диагностируется. Значение цифрового кода цветового доплеровского картирования, равное 4,1 и более, однозначно свидетельствует о наличии аутоиммунного тиреоидита.

Таким образом, можно сделать вывод, что при оценке цветового доплеровского картирования при УЗИ щитовидной железы у детей с БА цифровой код 3 и более говорит, с большой долей вероятности, об аутоиммунном процессе, а цифровой код 4,1 и более – о несомненном аутоиммунном тиреоидите.

Зависимость индекса резистентности мелких артерий щитовидной железы у детей с БА от характера патологического процесса

Наиболее информативными для оценки периферического сопротивления сосудов являются резистивные индексы: индекс резистентности и пульсационный индекс. Индекс резистентности определяется как отношение разности максимальной систолической скорости кровотока и конечной диастолической скорости к максимальной систолической скорости:

$$IR = (V_{MAXS} - V_{ENDD}) / V_{MAXS} \quad (3.1)$$

В отличие от линейных и объемных скоростей кровотока индексы практически не зависят от доплеровского угла.

Анализ значений индекса резистентности у трех групп детей показал:

- ♦ в I группе абсолютные показатели находились в диапазоне от 0,29 до 0,66, имея среднее значение $0,41 \pm 0,1$. У 17 из 20 детей (85 %) индекс резистентности составил менее 0,5;

- ♦ во II группе значения распределились в диапазоне от 0,47 до 0,86, среднее значение составило $0,61 \pm 0,15$. Показатель меньше нормальных значений определен у 4 из 10 детей (40 % от числа обследованных);

- ♦ в III группе все показатели индекса резистентности имели нормальные значения от 0,5 до 0,84, в среднем – $0,7 \pm 0,11$.

Анализируя изменение абсолютного значения индекса резистентности в зависимости от патологического процесса в щитовидной железе у детей, отчетливо видно достоверное ($p < 0,05$) уменьшение среднего значения индекса резистентности в группе с установленным аутоиммунным тиреоидитом по сравнению с показателем индекса детей II и III групп. Однако при сравнении значения индекса Пурсело у группы детей с эндемическим зобом смешанного генеза и с начальными проявлениями аутоиммунного процесса достоверной разницы не выявлено.

На основании анализа полученных данных можно предположить долю вероятности возникновения аутоиммунного тиреоидита при определенных значениях индекса Пурсело:

♦ при значении индекса резистентности, соответствующем 0,65, вероятность наличия коллоидного или клеточного зоба наиболее высока и составляет 54 %, при этом начало аутоиммунного процесса можно предположить у 41 % детей, аутоиммунный тиреоидит, по данным цитологического исследования, – у 5 % детей;

♦ значение индекса резистентности, равное 0,54, свидетельствует в большинстве случаев (42 %) о начальных проявлениях аутоиммунного тиреоидита, вероятность наличия эндемического зоба уменьшается до 24 %, аутоиммунный тиреоидит можно предположить у 34 % детей. Следовательно, вероятность наличия начальных или явных проявлений аутоиммунного процесса увеличивается до 76 %;

♦ при значении индекса резистентности, равном 0,5, имеется максимальная вероятность наличия аутоиммунного процесса: у 34 % детей, по данным цитологического исследования, имеют место начальные проявления аутоиммунного тиреоидита, у 52 % – аутоиммунный тиреоидит, а диагностировать эндемический зоб смешанного генеза вероятно лишь в 14 % случаев;

♦ значение индекса резистентности в мелких артериях щитовидной железы 0,465 является критическим, однозначно свидетельствующим о наличии аутоиммунного процесса: в 30 % случаев – о начальном его проявлении, в 70 % – о наличии классического аутоиммунного тиреоидита. В случае дальнейшего уменьшения индекса резистентности у 100 % детей цитологическая картина соответствует аутоиммунному тиреоидиту.

Таким образом, диагностически значимым является показатель индекса резистентности в мелких артериях щитовидной железы, равный 0,5, который характеризует начало аутоиммунного процесса либо явный аутоиммунный тиреоидит. Значение индекса резистентности меньше установленной нормы однозначно свидетельствует о наличии аутоиммунного процесса в щитовидной железе.

Зависимость значения индекса резистентности от вероятности наличия эндемического зоба смешанного генеза или аутоиммунного процесса в щитовидной железе изображена на графике (рис. 3.10). Анализ полученных результатов позволяет предположить долю вероятности диагностики той или иной тиреоидной патологии при определенных значениях индекса резистентности в мелких тиреоидных артериях.

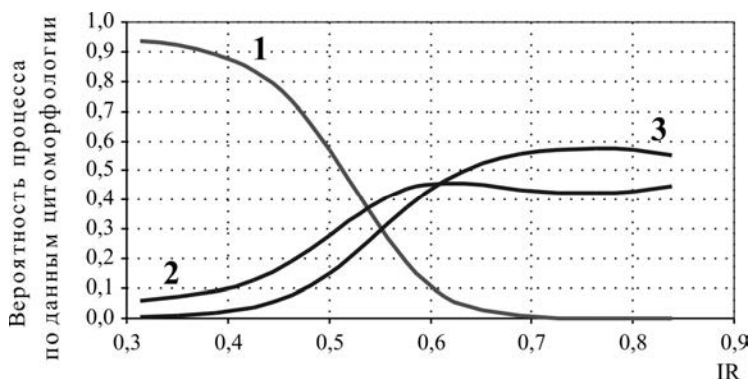


Рис. 3.10. Вероятность патологического процесса в тиреоидной ткани у детей с БА в зависимости от значения индекса резистентности:

1 – аутоиммунный тиреоидит; 2 – начальные проявления аутоиммунного тиреоидита; 3 – коллоидный или клеточный зоб

На основании полученных результатов можно сделать вывод, что при цитологически доказанном аутоиммунном тиреоидите 85 % детей имеют снижение показателей индекса резистентности. В группе детей с начальными проявлениями аутоиммунного процесса по результатам пункционной биопсии у 40 % индекс Пурсело ниже нормативных показателей.

У детей с подтвержденным цитологическим исследованием коллоидным или клеточным зобом индекс резистентности находится в пределах нормальных значений. Исследование показало, что при доказанном аутоиммунном процессе процент детей, имеющих снижение индекса Пурсело, достоверно ($p < 0,05$) отличается от процента группы детей с эндемическим зобом смешанного генеза и начальными проявлениями аутоиммунного процес-

са по результатам биопсии. При сравнении процента детей с пониженным индексом резистентности между II и III группами достоверной разницы не выявлено.

*Зависимость пульсационного индекса мелких артерий
щитовидной железы у детей с БА от характера
патологического процесса*

Пульсационный индекс, наряду с индексом резистентности, является показателем, характеризующим периферическое сопротивление сосудов. Пульсационный индекс (индекс Геслинга) определяется как отношение разности максимальной и минимальной скорости кровотока к средней скорости в течение сердечного цикла:

$$PI = (V_{\text{MAX}} - V_{\text{MIN}}) / V_{\text{MAX}} \quad (3.2)$$

Пульсационный индекс, также как и индекс резистентности, является углом-независимым показателем, но определяется с учетом всех скоростей потока, что дает ему преимущество с точки зрения информативности.

Оценка значений ПИ у трех групп детей с тиреоидной патологией показала, что при цитологически подтвержденном аутоиммунном тиреоидите диапазон значений индекса Геслинга составил от 0,34 до 1,35, среднее значение – $0,56 \pm 0,21$ при существующих нормативных показателях от 0,7 до 1,2:

- ♦ в I группе детей с БА в 95 % случаев наблюдалось снижение ПИ;

- ♦ во II группе детей значения индекса Геслинга находились в диапазоне от 0,59 до 1,33, что в среднем составляло $0,91 \pm 0,27$, в 40 % случаев были ниже нормы или имели пограничное нижнее нормативное значение;

- ♦ III группа детей имела ПИ в пределах нормальных значений в диапазоне от 0,7 до 1,45, среднее значение составило $1,22 \pm 0,27$.

Абсолютное значение ПИ у детей с подтвержденным при цитологическом исследовании диагнозом аутоиммунного тиреоидита достоверно ($p < 0,05$) ниже значений индекса детей с энде-

мическим зобом смешанного генеза и начальными проявлениями аутоиммунного тиреоидита. Аналитическое сравнение двух групп детей – группы детей с эндемическим зобом и группы с вероятным аутоиммунным процессом в щитовидной железе – показало, что значение индекса Геслинга достоверно ($p < 0,05$) ниже во II группе.

В результате проведенного исследования можно сделать вывод, что в подавляющем большинстве случаев более чем у 90 % детей с аутоиммунным тиреоидитом ПИ имеет значение ниже 0,7. В группе детей с начальными проявлениями аутоиммунного процесса примерно у одной трети детей индекс Геслинга ниже нормативных показателей. У детей с коллоидным или клеточным зобом ПИ не изменен. Процент детей, имеющих снижение ПИ, у детей I группы достоверно отличался от детей II и III групп ($p < 0,05$). При сравнении процента детей с пониженным ПИ между II и III группами также выявлена достоверность различий ($p < 0,05$).

Зависимость значения ПИ от вероятности наличия той или иной тиреоидной патологии в щитовидной железе у детей, выявленной после проведения пункционной биопсии, отображена на графике (рис. 3.11).

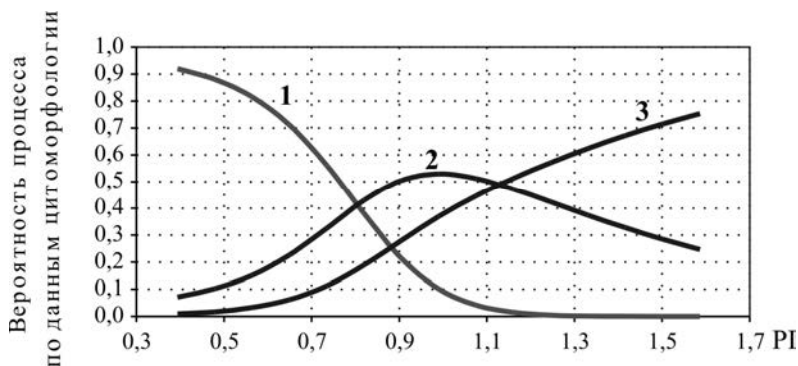


Рис. 3.11. Вероятность патологического процесса в тиреоидной ткани у детей с БА в зависимости от значения пульсационного индекса:

1 – аутоиммунный тиреоидит; 2 – начальные проявления аутоиммунного тиреоидита; 3 – коллоидный или клеточный зоб

На основании анализа полученных результатов можно предположить долю вероятности диагностики формы тиреоидной патологии при определенных значениях ПИ в мелких артериях щитовидной железы:

- ◆ при значении ПИ, равном 1,25, вероятность наличия эндемического зоба смешанного генеза составила 70 %, в одной трети случаев по результатам цитологии установлена начальная форма аутоиммунного процесса, в 5 % – явный аутоиммунный тиреоидит;

- ◆ значение ПИ, равное 1,0, предполагает аутоиммунный процесс в 52 % случаев, из которых 5 % имеют аутоиммунный тиреоидит, 47 % – начальные его проявления; в 48 % случаев диагностируется эндемический зоб;

- ◆ при уменьшении ПИ до 0,7 и ниже вероятность наличия аутоиммунного процесса резко возрастает. По данным цитологического исследования у 95 % всех исследуемых детей имеют место различные проявления аутоиммунного процесса в щитовидной железе: у 62 % диагностирован аутоиммунный тиреоидит, у 33 % – начальные проявления аутоиммунного процесса.

У всех детей, имеющих показатель ПИ ниже 0,585, по данным цитологического исследования выявлен классический аутоиммунный тиреоидит.

Можно сделать вывод о том, что диагностически значимым является значение ПИ менее 0,7, так как почти в 100 % случаев, по данным пункционной биопсии, оно характеризует ту или иную стадию аутоиммунного процесса в щитовидной железе.

Анализ полученных результатов показал, что индексы периферического сопротивления сосудов щитовидной железы, являющиеся угол-независимыми показателями кровотока, понижаются у подавляющего большинства детей с БА с различными проявлениями аутоиммунного процесса в щитовидной железе:

- ◆ ПИ, имеющий значение менее 0,7, в 95 % случаев свидетельствует о различной форме аутоиммунного процесса;

- ◆ при значении ИР меньше 0,5 в 85 % случаев при цитологическом исследовании был выявлен аутоиммунный процесс;

♦ в группе детей, имеющих цитологическое заключение коллоидного или клеточного зоба, ИР и ПИ сохраняются в пределах нормальных значений.

Оценка информативности определения резистивных индексов выявила: чувствительность ИР – 89,5 %, ИП – 94,7 %; специфичность ИР, ИП – 89,3 %; точность ИР – 89,3 %, ИП – 92,9 %.

Таким образом, оценка параметров кровотока в мелких артериях щитовидной железы у детей с БА, имеющих минимально измененную экоструктуру тиреоидной ткани, показала, что систолическая и диастолическая скорость в мелких артериях, цветное доплеровское картирование, индексы периферического сопротивления сосудов зависят от характера патологического процесса: гипертрофического, гиперпластического или аутоиммунного. Наиболее информативными показателями являются резистивные индексы. Вероятно, показатели индексов периферического сопротивления в артериях щитовидной железы у детей с БА снижаются из-за особого строения сосудистой стенки в условиях аутоиммунного воспаления как следствия ангионеогенеза на фоне цитотоксических процессов в тиреоидной ткани.

3.4. Клинико-лабораторные особенности нарушений здоровья у детей с бронхиальной астмой и эндемическим зобом

3.4.1. Функциональное состояние тиреоидной системы

В настоящее время известно, что течение БА у детей сопровождается изменением функционального состояния щитовидной железы, о чем свидетельствует изменение концентрации ее гормонов в крови в разные периоды заболевания.

Исследование гормональной активности щитовидной железы в условиях стресса подтвердило ее участие в формировании реакций организма на острое действие стресс-факторов. Гормоны щитовидной железы, будучи физиологическими регуляторами окислительно-восстановительных процессов и основного обмена, обеспечивают более интенсивное функционирование всего организма, влияют на обмен стероидных гормонов, их секрецию, транспорт, метаболизм, потенцируют метаболические эффекты адреналина, влияют на метаболизм гормонов и медиаторов симпато-адреналовой системы.

Стресс-индуцированное изменение продукции тиреоидных гормонов может вносить определенный вклад в модуляцию функции иммунной системы. По мнению Е.Р. Бойко (1994), в гормональной регуляции адаптивных метаболических процессов ключевым звеном являются гормоны системы гипофиз – щитовидная железа. Они обеспечивают широкий спектр адаптивных преобразований в метаболических путях, определяют комплексные изменения в гормональном профиле и доминируют в регуляции долговременных физиологических перестроек метаболизма, длительность которых составляет несколько недель и более.

Известно, что активация тиреоидной функции является необходимым звеном метаболической активации организма (Т.Ж. Smith, I.S. Edelman, 1979). В опытах на животных выявлено достоверное увеличение концентрации T_3 и T_4 в раннюю фазу адаптации, причем более выраженным было повышение T_3 . Однако спустя некоторое время (к концу первой недели) признаки гиперсекреции тиреоидных гормонов исчезали, уровень T_4 снижался достоверно ниже исходного, но отношение T_3/T_4 возрастало. Полученные результаты свидетельствовали об увеличении дейодирования T_4 в периферических тканях, усилении образования более активного гормона T_3 и увеличении специфического действия тиреоидных гормонов, что соответствует литературным данным (J.G. Scammel et al., 1981). Уровень ТТГ после адаптации был стабильно увеличенным в 1,5 раза по сравнению с исходным.

Повышение активности лимфоидной ткани в фазу адаптации может быть также связано с усилением действия тиреоидных гормонов, так как известно, что гормоны щитовидной железы стимулируют функцию лимфоидных органов (N. Fabris et al., 1982), а гипотиреоз угнетает активность иммунной системы (D. Yam et al., 1981).

Результаты исследования функции щитовидной железы у детей Пермской области

Нарушение содержания трийодтиронина в крови детей с бронхиальной астмой и зобом. Оценка содержания общего трийодтиронина в сыворотке крови обследованных детей Пермской области в целом позволила установить, что у 19 % отмеча-

лась гипотиреодтиронинемия, у 9,1 % зарегистрирован повышенный уровень T_3 ($p < 0,001$), у 71,9 % – уровень трийодтиронина в крови соответствовал физиологической норме (рис. 3.12). При сравнении детей городов и районов отмечена тенденция к увеличению частоты встречаемости отклонения уровня T_3 от нормы у детей городов по сравнению с детьми районов (29,0 % и 26,2 % соответственно) (приложение Б, табл. 1). Аналогичные данные получены в результате сопоставления детей с БА и другими нозологиями (28,3 % и 27,8 % соответственно).

Дети с БА (группы наблюдения) и с другой патологией (группы сравнения) имели пониженный уровень T_3 в крови в 2 раза чаще по сравнению с частотой встречаемости повышенного уровня как в городах, так и в районах ($p < 0,001$).

Повышение уровня T_3 обычно рассматривается как компенсаторная реакция всего организма и щитовидной железы на повышенную потребность и расход трийодтиронина в целях адаптации организма к неблагоприятным условиям, что обеспечивается большим образованием T_3 из T_4 , а также повышением синтеза T_3 самой железой (Консенсус, 1999). При декомпенсации повышенный расход T_3 ведет к его недостаточности и к неэффективной стимуляции щитовидной железы с потерей адаптивно-компенсаторной функции, что незамедлительно и последовательно ведет к метаболическим нарушениям в организме, а в дальнейшем – к формированию не только эндокринной патологии, но и соматической патологии. В условиях неблагоприятного воздействия на метаболизм экологических и нозологических факторов организму для поддержания постоянства внутри- и околоклеточной среды требуется больший расход T_3 , непосредственно контролирующего энергетический обмен в тканях. В связи с этим у детей промышленных территорий и при наличии взаимоотношающейся патологии может чаще встречаться «неэффективная» стимуляция щитовидной железы с развитием зоба и гипотиреодного состояния относительно трийодтиронина, а затем и тироксина.

Сравнительная оценка уровня T_3 в крови детей с зобом и без зоба показала достоверно большее число детей с дефицитом T_3

при зобной трансформации (22,3 % против 17,3 %, $p<0,01$). Соответственно нормальный уровень T_3 встречался при зобе достоверно реже (67,9 % против 73,9 %, $p<0,01$). Число детей с повышенным уровнем T_3 не отличалось в обеих группах и выявлялось в 2 раза реже по сравнению с частотой T_3 -дефицитных состояний (рис. 3.12). Соотношение числа случаев пониженного уровня T_3 к повышенному составило 2,0 раза у детей с нормальным объемом щитовидной железы и 2,3 у детей с зобной трансформацией за счет преобладания T_3 -дефицитных состояний. То есть адаптивная гиперплазия щитовидной железы, биологическое значение которой заключается в достижении эутиреоидного состояния, отражает у детей более напряженное функционирование тиреоидной системы и достоверно чаще сопровождается дезадаптивным субклиническим гипотиреоидным гормоногенезом по сравнению с детьми без зоба.

Оценка влияния техногенных химических факторов на функцию щитовидной железы у детей с зобом и без зоба показала, что в экологически благополучных районах количество детей с зобом по частоте встречаемости всех трех уровней T_3 не отличалось от аналогичных показателей у детей без зоба. То есть гиперплазия щитовидной железы в этих условиях йодного дефицита эффективно компенсировала недостаточность тиреоидной функции и обеспечивала эутиреоидный обмен (рис. 3.13).

Установлено, что в условиях повышенной техногенной нагрузки напряженное функционирование щитовидной железы у детей с зобом достоверно реже обеспечивало эутиреоидное состояние по уровню T_3 , и в 1,5 раза чаще сопровождалось T_3 -дефицитным состоянием по сравнению с детьми без зоба. Так, у детей с зобом в промышленных городах достоверно чаще встречалось гипотрийодтиронинемия, по сравнению с детьми без зоба (24,4 % против 16,7 % соответственно, $p<0,001$), и достоверно реже эутиреоидное состояние по уровню T_3 (66 % и 73,4 % соответственно, $p<0,01$). Частота встречаемости повышенного содержания T_3 в крови у детей с зобом и без зоба не имела различий на территориях городов. Соотношение числа детей с зобом, имеющих пониженный уровень T_3 , к числу детей с повышенным



Рис. 3.12. Структура нарушений содержания T₃ в крови обследованных детей Пермской области при наличии или отсутствии зоба: а – дети всей выборки; б – дети с зобом; в – дети без зоба

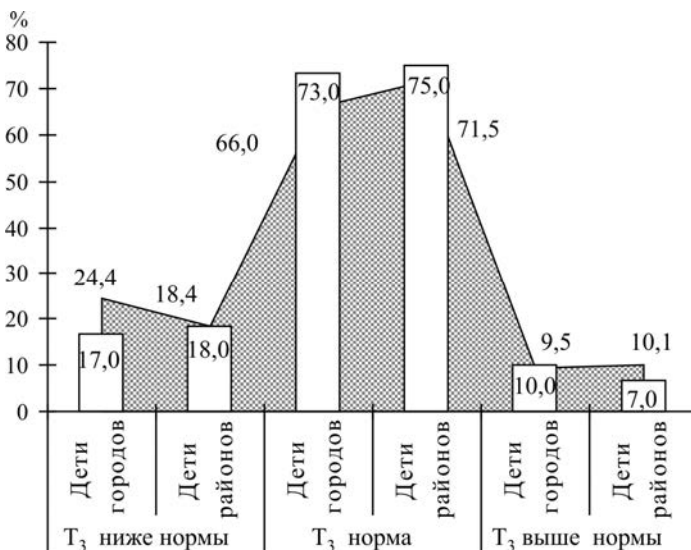


Рис. 3.13. Частота нарушений содержания T₃ в крови по сравнению с физиологической нормой у детей Пермской области:

▨ – детей с зобом; □ – детей без зоба

уровнем составило 2,5, а в группе детей без зоба значительно меньше – 1,7. Эти показатели статистически значимо отличались от соответствующих показателей в аналогичных группах всех детей области (2,3 и 2,0) и в группах детей экологически благополучных районов (1,8 и 1,7).

Дети с зобной трансформацией в городах чаще имели пониженный уровень T₃ по сравнению с детьми районов (24,4 % против 18,4 %, $p > 0,05$), чего не наблюдалось при сравнении уровня T₃ у детей без зоба. Следовательно, функциональное напряжение гиперплазированной щитовидной железы у детей городов в условиях повышенной техногенной нагрузки чаще вызывает состояние дезадаптации с нарастанием недостаточности T₃, в отличие от детей районов, у которых функциональное напряжение железы чаще обеспечивает эутиреоз.

Таким образом, у 28,1 % детей Пермской области отмечалось функциональное напряжение тиреоидной системы, которое

в 2/3 случаев сопровождалось дезадаптивной гипотрийодтиронинемией. Компенсаторное повышение уровня T_3 в крови встречалось в 2 раза реже. Дети с зобом достоверно чаще имели недостаточный уровень T_3 в крови по сравнению с детьми без зоба. Это свидетельствует о том, что гиперплазия тиреоидной ткани в ответ на воздействие различных факторов экологического риска не может бесконечно долго выполнять адаптивно-компенсаторную функцию и сохранять эутиреоидный обмен, следствием чего является формирование клинически скрытого процесса дезадаптации в виде снижения концентрации в крови гормона межклеточных взаимосвязей – трийодтиронина. Недостаточность T_3 , с одной стороны, ведет к метаболическим нарушениям с накоплением недоокисленных продуктов нарушенного обмена веществ и активации ПОЛ, с другой – обуславливает по системе обратной связи хроническую тиреоидную стимуляцию гормоном гипофиза ТТГ с постепенным выходом на более сложную и прогностически неблагоприятную эндокринную патологию. В связи с этим можно ожидать ухудшения течения и соматической патологии при сочетании ее с зобом. Достоверное преобладание T_3 -дефицитных состояний у детей с зобом, проживающих в условиях техногенной химической нагрузки, по сравнению с детьми без зоба, и одновременное превышение их по сравнению с детьми йоддефицитных районов подтверждают неблагоприятное воздействие факторов техногенной нагрузки на функциональную активность щитовидной железы и, как следствие, на напряженность тиреоидного гормоногенеза и склонность к срыву адаптационных реакций организма. Выявленная гиперплазия щитовидной железы у детей промышленных городов является маркером функционального напряжения тиреоидной системы, сопровождаемой развитием латентного гипотиреоидного состояния. Для улучшения прогноза течения соматической патологии у таких детей, наряду с базисной терапией основного заболевания, необходимо осуществление коррекции метаболических нарушений и уровня тиреоидного гормоногенеза.

Изучение уровня трийодтиронина в крови у детей с БА и зобом показало, что в 32,7 % случаев дети имеют отклонения концентрации T_3 в крови от нормы, что достоверно больше, чем у детей с БА без зоба (26,0 %, $p<0,05$). Гипотрийодтиронинемия у детей с БА и зобом выявлена в 23,9 % случаях, у детей без зоба – в 17,5 % случаев ($p<0,05$). Соотношение числа детей с уровнем T_3 ниже нормы и детей с уровнем T_3 выше нормы в крови равнялось 2,7 у детей с БА и зобом, 2,0 – у детей с БА без зоба. Это значительно больше показателей группы всех детей и говорит о более частом гипотиреоидном состоянии у детей с БА при наличии зоба.

Анализ влияния факторов техногенной нагрузки на уровень T_3 в крови у детей с БА показал, что в промышленных городах дети с зобной трансформацией в 1,7 раза чаще имеют дефицит содержания T_3 в крови по сравнению с группой больных астмой без зоба на этих же территориях ($p<0,001$) (рис. 3.14). Степень достоверности различий при этом значительно выше, чем в выборке всех детей с БА с зобом и без зоба. То есть дети с БА в городах имели различную степень гипотиреоидного (T_3) обмена в зависимости от состояния щитовидной железы, более выраженные изменения регистрировались у детей с зобной трансформацией. Соответственно, нормальный уровень T_3 в крови у детей с астмой при наличии зоба в условиях техногенной нагрузки встречался достоверно реже ($p=0,004$) по сравнению с данным показателем у детей с БА без зоба. Соотношение частоты встречаемости детей с нарушением уровня содержания T_3 в крови у больных БА и с зобом было самым высоким и соответствовало 3,0, а у детей с астмой без зоба – 1,6.

В районах у больных БА статистически значимых различий в группе детей с зобом и без зоба по всем трем уровням T_3 не выявлено.

Адаптивно-компенсаторное повышение уровня T_3 , по сравнению с физиологической нормой, у больных астмой на всех территориях, независимо от состояния щитовидной железы, встречалось в 2–3 раза реже по сравнению с частотой встречаемости дезадаптивного понижения уровня T_3 в крови.

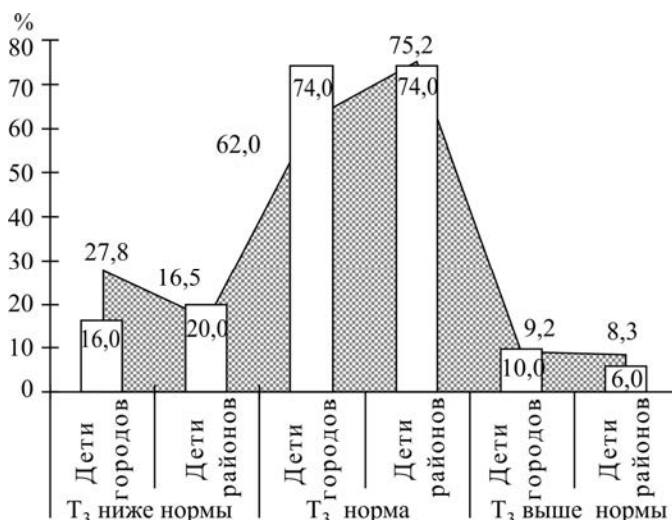


Рис. 3.14. Частота нарушений содержания T_3 в крови по сравнению с физиологической нормой у детей с бронхиальной астмой:

■ – детей с зобом; □ – детей без зоба

Дети с другой патологией при наличии манифестной зобной трансформацией имели лишь тенденцию к более частой встречаемости случаев сниженного уровня T_3 в крови, по сравнению с такими же детьми без зоба, как в целом по нозологической группе, так и на городских территориях ($p > 0,05$) (рис. 3.15). Дети с другой патологией по данному показателю не имели статистически значимых различий с детьми районов. При этом тенденции к увеличению частоты встречаемости недостаточности T_3 у детей с зобом и без зоба городов, по сравнению с детьми районов, независимо от состояния щитовидной железы, сохранялись. Это значит, что воздействие факторов техногенной нагрузки на детей с БА обуславливает более выраженную функциональную недостаточность щитовидной железы с развитием гипотиреоза по сравнению с функциональным напряжением тиреоидной системы у детей с другими нозологиями.

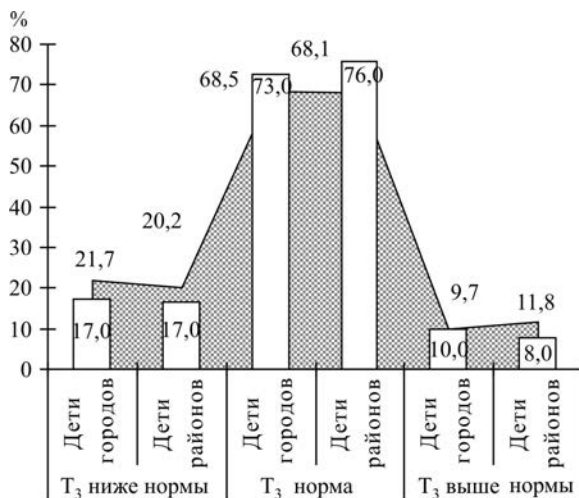


Рис. 3.15. Частота нарушений содержания T₃ в крови по сравнению с физиологической нормой у детей с другой патологией:

■ – детей с зобом; □ – детей без зоба

Соотношение числа детей с пониженным уровнем T₃ в крови к числу детей с повышенным уровнем T₃ у детей с другими нозологиями при наличии и отсутствии зоба было менее выраженным, чем у больных БА, и составляло в городах 2,2:1,7, в районах – 1,7:2,2. Последнее означает, что у детей районов компенсаторное увеличение синтеза T₃ превышает декомпенсаторную гипотиреоидтиронинемиию.

Анализ изменения концентрации T₃ в крови детей по возрастным периодам показал нарастание числа детей с T₃-дефицитным состоянием: в 3 года зарегистрировано 13,3 % случаев от числа обследованных, в 13 лет – 24,8 % (p<0,05), в 15–16 лет – 47,9 % (p<0,001). В группе детей с БА случаи гипотиреоидтиронинемии выявлены в более раннем возрасте, чем при другой патологии, и характеризовались более интенсивным увеличением данного показателя с возрастом, особенно в период пубертата. Так, T₃-дефицитное состояние выявлено в 3–6 лет в 13,7 % случаев, в 7–11 лет – в 18,1 % (p<0,05), в 13–14 лет – в 26,1 % (p<0,05), в 15–16 лет – в 60 % (p<0,01).

Таким образом, у 32,7 % детей течение БА с зобной трансформацией сопровождалось функциональным напряжением тиреоидной системы, которое у детей промышленных городов является более выраженным, чем у детей сельских районов и у детей с астмой без зоба. В 70–80 % случаев функциональное напряжение тиреоидной системы сопровождалось дезадаптивной гипотрийодтиронинемией. Компенсаторное же повышение уровня T_3 в крови встречалось в 1,5–3,0 раза реже, в зависимости от территории проживания и состояния щитовидной железы. Максимальным оно было у детей с БА без зоба, проживающих в сельских районах. У детей с другой патологией не выявлено статистически значимых отклонений содержания трийодтиронина от нормы в зависимости от техногенной нагрузки и состояния щитовидной железы. Выявленные тенденции динамики функционального напряжения и дезадаптивного нарушения тиреоидной системы у них соответствовали таковым у детей с БА, но были менее выражены и статистически незначимы. Это свидетельствует о том, что факторы техногенной нагрузки оказывают неблагоприятное воздействие на функциональную напряженность тиреоидного гормоногенеза у детей с БА и обуславливают более частое развитие процессов дезадаптации и неэффективной гиперплазии щитовидной железы. При отсутствии негативного влияния факторов техногенной нагрузки у детей с БА имеются большие адаптивно-компенсаторные тиреоидные резервы, что соответствует меньшей выраженности метаболических нарушений.

Углубленный анализ влияния различных сочетаний химических факторов техногенной нагрузки и природного йодного дефицита на особенности функционального состояния щитовидной железы у детей выполнен по результатам оценки уровня T_3 в крови детей I, III и V зоны кластеризации.

Установлено, что в целом у детей V зоны, характеризующейся выраженным воздействием токсикантной нагрузки в сочетании с йодным дефицитом, выявлена наибольшая частота встречаемости гипотрийодтиронинемии – 26 %, при 19,2 % во всех городах области в целом ($p < 0,01$) (рис. 3.16).

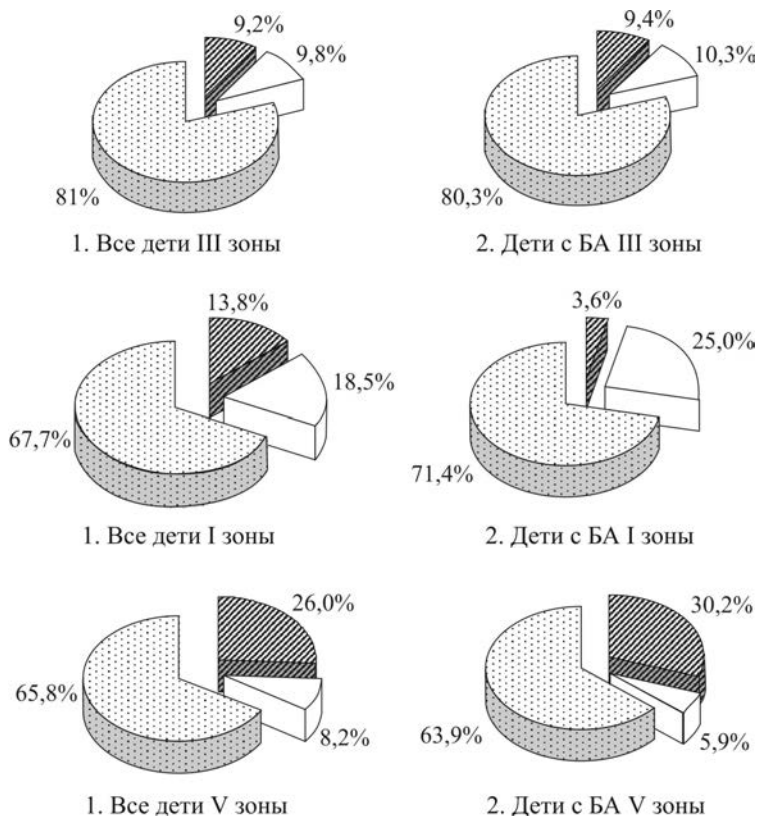


Рис. 3.16. Структура нарушений содержания T_3 в крови у детей с бронхиальной астмой и другими нозологиями при различных комплексах воздействия химических факторов техногенного и природного генеза:

▨ – T_3 ниже нормы; □ – T_3 выше нормы; ▤ – T_3 норма

У детей III зоны, характеризующейся изолированным воздействием природного йодного дефицита легкой степени, выявлена наименьшая частота встречаемости недостаточности T_3 в крови у детей – 9,2 %, что в 2 раза ниже данного показателя всей выборки детей районов ($p=0,001$). Пациенты III зоны чаще имели нормальный уровень T_3 в крови по сравнению с детьми

V зоны – 81,5 % и 65,8 % соответственно ($p < 0,001$). Частота повышенного уровня T_3 зарегистрирована одинаково часто у детей обеих групп (8,2 % и 9,8 % соответственно, $p > 0,05$).

У детей I зоны, характеризующейся влиянием токсикантной нагрузки на фоне нормального природного йодного обеспечения, по сравнению с детьми III зоны, отмечалась тенденция к большей частоте встречаемости T_3 -дефицитного состояния (13,8 % и 9,2 % соответственно, $p > 0,05$). При этом в I зоне выявлено значительно большее число детей с содержанием трийодтиронина выше нормы по сравнению с данным показателем у детей III зоны (18,5 % и 9,8 % соответственно, $p < 0,05$). Эти дети требуют дополнительного изучения, так как не исключается возможность формирования у них аутоиммунного тиреоидита в условиях хронической стимуляции щитовидной железы промышленными стромогенами при более сохранной иммунной системе в условиях нормального обеспечения йодом.

При сравнении детей I и V зоны в последней установлено двукратное превышение числа детей со сниженным содержанием трийодтиронина в крови (26,0 % и 13,8 % соответственно, $p < 0,05$) и более чем в 2 раза меньшее число детей с концентрацией в крови T_3 выше нормы (8,2 % против 18,5 %, $p < 0,01$).

Суммарная оценка количества детей, имеющих отклонения от физиологической нормы содержания T_3 в крови в III, I и V зоне, показала достоверное увеличение функционального напряжения тиреоидной системы по мере нарастания степени экологического неблагополучия – 19 %, 32,3 %, 34,2 % соответственно.

Таким образом, выполненная оценка содержания трийодтиронина в крови позволила установить, что в целом у детей III зоны диагностируется минимальное функциональное напряжение тиреоидной системы с максимально эффективной гиперплазией щитовидной железы при наименьшей распространенности зубной трансформации. У детей V зоны выявлено наибольшее функциональное напряжение тиреоидной системы, следствием чего является уменьшение резервных возможностей организма и создание условий для более тяжелого течения соматической патологии. У детей I зоны выявлены особенности нарушений функционального состояния тиреоидной системы (увеличение

частоты встречаемости повышенного уровня T_3 в крови), способствующие развитию аутоиммунного тиреоидита.

Проведение сравнительной оценки детей с БА в III, I и V зонах проживания показало, что в V зоне зарегистрирована более высокая частота встречаемости детей с T_3 -дефицитным состоянием (30,2 %) и достоверно более низкая – в III зоне (9,4 %). При этом детей с нормальным уровнем T_3 в крови у больных бронхиальной астмой V зоны выявлено достоверно меньше, чем в III зоне (63,9 % и 80,3 % соответственно, $p < 0,01$). Число детей с уровнем T_3 в крови выше нормы у больных астмой в V зоне было в 2 раза меньше, чем в III зоне ($p > 0,05$). То есть у детей с БА при сочетанном воздействии умеренного йодного дефицита и высокой антропогенной нагрузки выявлен самый высокий уровень тиреоидной дезадаптации с наибольшим числом детей с гипотиреоидным T_3 -состоянием. Максимальная распространенность зобной трансформации у детей данной группы сочетается с самой низкой функциональной эффективностью щитовидной железы.

В I зоне отмечалось наибольшее число детей среди всех сравниваемых групп по частоте встречаемости повышенного уровня трийодтиронина – 25,0 %, что в 2,5 раза больше по сравнению с аналогичным показателем в III зоне ($p < 0,05$) и в 4,0 раза больше, чем в V зоне ($p < 0,001$). При этом особенностью I зоны явилось меньшее число детей с T_3 -дефицитным состоянием по сравнению с показателем у детей III зоны (3,6 % и 9,4 %, $p > 0,05$) и в 8,4 раза – по сравнению с детьми V зоны (3,6 % и 30,2 %, $p < 0,01$). Следовательно, токсикантная нагрузка при нормальном природном йодном обеспечении у детей с БА обуславливает значительную стимуляцию гиперпродукции T_3 , что может стать серьезной предпосылкой развития аутоиммунного тиреоидита у этой категории больных.

Суммарная оценка отклонений от нормы содержания трийодтиронина в крови у детей с БА III, I и V зоны показала увеличение функционального напряжения тиреоидной системы по мере нарастания степени экологического неблагополучия – 19,7 %, 28,6 %, 36,1 % соответственно. У детей в V зоне, по сравнению с III зоной, определена высокая степень достоверности превышения показателя ($p < 0,002$).

У детей с другой патологией в V и III зоне сохранялись аналогичные соотношения частоты встречаемости отклонений содержания T_3 в крови, как и среди больных БА, но степень достоверности различий оказалась значительно меньше, чем у детей с БА (табл. 3.3).

Дети с другой патологией в I зоне не имели такой выраженной, как у детей с БА, гиперпродукции T_3 , что делает их менее предрасположенными к формированию аутоиммунного тиреоидита. Это можно связать с меньшей ассоциацией другой патологии с зобом в связи с отсутствием между ними единых звеньев патогенетической взаимосвязи.

Дети с другими нозологиями III зоны по частоте встречаемости всех трех уровней трийодтиронина практически не отличались от детей с БА в связи с отсутствием значительного воздействия химических токсикантов. Наиболее выраженные различия по содержанию T_3 в крови отмечались у детей с БА и другой патологией V зоны. В этих группах, в связи с сочетанным влиянием геотехногенных химических факторов, у больных с БА почти в 1,5 раза чаще выявлялась гипотрийодтиронинемия и в 1,8 раза меньше – адаптивно повышенный уровень T_3 по сравнению с детьми с другими нозологиями. Сравнение средних значений содержания T_3 в крови детей, страдающих БА и другой патологией, выявило также достоверные различия как в группах с различными нозологиями, так и в группах различных территорий (табл. 3.4). У детей с БА V зоны средний уровень T_3 зарегистрирован в 1,2 раза ниже по сравнению с данным показателем у детей III зоны ($p < 0,0001$).

Аналогичная картина установлена и у больных другими нозологиями, но степень достоверности различий была менее выраженной по сравнению с детьми с бронхиальной астмой. Это еще раз подтверждает, что тиреоидная система наиболее страдает у детей с БА по сравнению с другой патологией в связи с тем, что БА является патогенетически более ассоциированной с зобом. Течение БА в этом случае значительно утяжеляется сочетанием с зобной трансформацией, особенно на экологически неблагоприятных территориях с выраженным воздействием техногенных химических факторов.

Таблица 3.3
Структура нарушений содержания T_3 в крови детей с бронхиальной астмой и другой патологией в условиях воздействия природно-техногенных химических факторов, %

Группа детей	Уровень T_3 в крови	III зона (n=227)	Достоверность различий в III-I зоне (p)	I зона (n=655)	Достоверность различий в I-V зоне (p)	V зона (n=366)	Достоверность различий в V-III зоне (p)
Все обследованные дети (n=658)	Ниже нормы	9,2 ± 1,7 n=227	>0,05	13,8 ± 4,2 n=65	0,03	26,0 ± 2,3 n=366	<0,001
	Выше нормы	9,8 ± 1,8 n=227	0,04	18,5 ± 4,8 n=65	0,01	8,2 ± 1,4 n=366	>0,05
	Норма	81,0 ± 2,3 n=227	0,02	67,7 ± 5,8 n=65	>0,05	65,8 ± 2,4 n=366	<0,001
Дети с бронхиальной астмой (n=330)	Ниже нормы	9,4 ± 2,6 n=117	>0,05	3,6 ± 1,4 n=28	0,003	30,2 ± 3,4 n=185	<0,001
	Выше нормы	10,3 ± 2,8 n=117	0,039	25,0 ± 8,1 n=28	0,001	5,9 ± 1,7 n=185	>0,05
	Норма	80,3 ± 3,7 n=117	>0,05	71,4 ± 8,5 n=28	>0,05	63,9 ± 3,5 n=185	0,002
Дети с другими нозологиями (n=328)	Ниже нормы	9,1 ± 2,7 n=110	0,045	21,6 ± 6,7 n=37	>0,05	20,9 ± 3,0 n=181	0,004
	Выше нормы	8,2 ± 2,6 n=110	>0,05	13,5 ± 5,6 n=37	>0,05	10,5 ± 2,3 n=181	>0,05
	Норма	82,7 ± 3,6 n=110	0,023	64,9 ± 7,8 n=37	>0,05	68,6 ± 3,4 n=181	0,004
Достоверность различий между группами (p)		>0,05	–	0,03	–	0,04	–

Таблица 3.4

Содержание T_3 в крови детей в условиях воздействия химических факторов техногенной нагрузки и природного йодного дефицита

Группа детей	Содержание трийодтиронина в крови, МЕ/л ($M \pm m$)		Достоверность различий (p)
	Дети с бронхиальной астмой	Дети с другими нозологиями	
V зона	$1,07 \pm 0,05$ $n=300$	$1,27 \pm 0,11$ $n=150$	0,002
III зона	$1,30 \pm 0,1$ $n=200$	$1,47 \pm 0,11$ $n=100$	0,027
Достоверность различий между территориями (p)	0,0001	0,013	—

Нарушение содержания тироксина в крови детей с бронхиальной астмой и зобом. Аналитическая оценка результатов исследования содержания в крови тиреоидных гормонов показала, что частота отклонений концентрации общего тироксина в крови от физиологической нормы во всей выборке обследованных детей наблюдалась в 2 раза реже, чем частота отклонения от нормы T_3 , и составляла суммарно 13,5 % ($p < 0,001$). Также достоверно реже подобные отклонения встречались у детей с БА (показатель составил 12,7 % случаев, $p < 0,001$) по сравнению с детьми с другой патологией (14,2 %, $p < 0,001$). Подобные закономерности выявлены у детей городов и районов в целом с различным уровнем техногенной нагрузки, у детей V зоны с высокой степенью сочетанного геотехногенного воздействия и у детей III зоны с легким природным йодным дефицитом (см. приложение Б, табл. 2).

Среди всех обследованных детей области гипотироксинемия встречалась в 3 раза реже гипотрийодтиронинемии (6,3 % против 19 %, $p < 0,001$), установленная тенденция прослеживалась при сравнении всех вышеописанных территорий и нозологий. Отличие заключалось в том, что в городах как у детей с БА, так и с другими нозологиями количество случаев с пониженным содержанием T_3 в крови превышало количество случаев с пониженным содержанием T_4 в 2,5 раза, а в районах – в 4 раза. Такие изменения соотношений обусловлены, вероятно, более интенсив-

ным увеличением числа детей с гипотироксинемией по сравнению с числом детей с гипотрийодтирониной при возрастании антропогенной нагрузки. Это свидетельствует об истощении основного резерва для синтеза T_3 и является прогностически неблагоприятным признаком, связанным с реальным риском формирования клинически манифестного гипотиреоза у детей в условиях экологического неблагополучия.

Адаптивное повышение уровня T_4 встречалось достоверно реже повышенного содержания T_3 в крови (7,3 % случаев против 9,1 %, $p<0,05$).

Таким образом, тироксин, являясь основным резервом для образования метаболически более активного трийодтиронина, объективнее отражает непосредственно функциональное состояние щитовидной железы, а именно наличие субклинического или манифестного гипотиреоза. Он достоверно реже подвергается отклонению от нормального содержания в крови по сравнению с трийодтиронином, уровень которого отражает наличие или отсутствие резервных возможностей обеспечения нормального периферического метаболизма с участием тиреоидных гормонов, а также отражает возможную экзо- и эндогенную нагрузку не только на щитовидную железу, но и на весь организм. Сниженный уровень T_3 у соматических больных является маркером метаболического неблагополучия, сниженный T_4 у больных является маркером формирования более глубоких нарушений в тиреоидной системе со всеми общеизвестными последствиями (Консунсус, 1999). В связи с этим изучение уровня тироксина у детей с БА является важным для прогноза формирования и особенностей дальнейшего течения заболевания, а также для выбора тактики ведения и схемы лечения.

Сравнительный анализ содержания T_4 в крови детей городов и районов области с умеренно-легким йодным дефицитом, но разной степенью выраженности техногенной химической нагрузки выявил достоверную зависимость гипотироксинемии у детей от выраженности промышленного загрязнения атмосферы. У детей промышленных городов частота пониженного T_4 составила 7,2 % случаев, у детей районов – 4,4 % ($p<0,01$). Нормальная концентрация T_4 в крови регистрировалась достоверно

реже: 85,3 % случаев от числа обследованных детей в городах и 88,9 % в районах ($p < 0,02$). Адаптивно повышенный уровень тироксина в крови выявлялся с одинаковой частотой у детей обеих территорий. Таким образом, с увеличением степени токсикантной нагрузки увеличивается число детей с гипотироксинемией, следовательно, на уровень тироксина в крови детей, наряду с йоддефицитом, в определенной степени влияет и промышленное загрязнение.

У пациентов, страдающих БА, также выявлена достоверно более высокая частота гипотироксинемии у детей промышленных городов по сравнению с показателем у детей районов (7,6 % и 4,2 %, $p < 0,05$). Число детей с нормальным уровнем T_4 в крови в городах статистически значимо регистрировалось меньше, чем в районах (85,5 % и 90,3 %, $p < 0,05$). Число больных с адаптивно повышенным содержанием тироксина в крови на обеих территориях не имело различий.

У детей с другими нозологиями в городах не установлено статистически значимых различий по уровню T_4 в крови в сравнении с детьми районов, но тенденция к превышению частоты гипотироксинемии в условиях более интенсивного техногенного воздействия сохранялась.

Таким образом, токсикантная нагрузка может оказывать неблагоприятное воздействие на уровень T_4 в крови у детей, наиболее выраженное при БА по сравнению с другими нозологиями.

Углубленный анализ влияния различных сочетаний химических факторов техногенной нагрузки и природного йодного дефицита на особенности функционального состояния щитовидной железы у детей выполнен по результатам оценки уровня T_4 в крови детей I, III и V зоны.

Установлено, что в целом у детей V зоны, характеризующейся выраженным воздействием токсикантной нагрузки в сочетании с легким йодным дефицитом, выявлена наибольшая частота встречаемости гипотироксинемии. Данный показатель составил 10,9 % случаев, что в 6 раз больше, чем у детей III зоны, характеризующейся преимущественным воздействием только йодного дефицита (1,7 %). В V зоне выявлено значительно

меньшее число детей с нормальным уровнем T_4 в крови по сравнению с III зоной (82,6 % против 91,3 %, $p<0,002$).

В I зоне, характеризующейся преимущественным воздействием техногенных химических факторов при нормальном йодном обеспечении, дети также чаще имели гипотироксинемию (6,2 % случаев) по сравнению с показателем у детей III зоны (1,7 %, $p<0,05$), а нормальное содержание тироксина регистрировалось реже (84,6 %, 91,3 %). По числу детей с T_4 выше нормы отмечалась тенденция к увеличению в I зоне по сравнению с III (9,2 % и 7,1 %). Сравнение частоты встречаемости различных уровней тироксина у детей I и V зоны не выявило достоверных различий.

Проведение сравнительной оценки у детей с БА в I, III и V зонах показало, что в V зоне зарегистрирована более высокая частота встречаемости детей с гипотироксинемией (9,1 %), в III зоне – достоверно более низкая (1,4 %, $p<0,002$). При этом число детей с нормальным содержанием T_4 составило 84,3 % в V зоне и 90,3 % в III зоне (рис. 3.17).

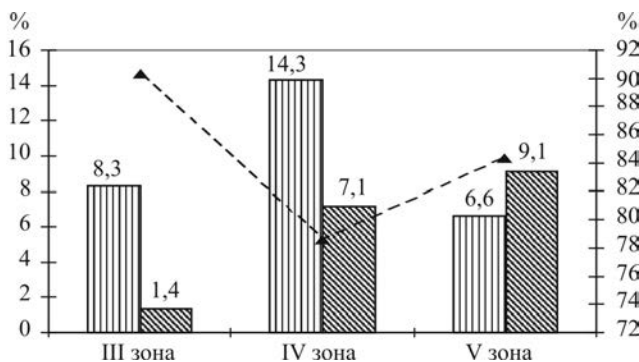


Рис. 3.17. Частота нарушений содержания T_4 в крови детей в условиях воздействия химических факторов природно-техногенного генеза:

▤ – T_4 выше нормы; ▨ – T_4 ниже нормы; —▲— – T_4 норма

В I зоне также отмечалось превышение числа детей с пониженным уровнем T_4 по сравнению с данным показателем детей III зоны (7,1 % и 1,4 % случаев соответственно, $p>0,05$). У детей I зоны, по сравнению с детьми III зоны, зарегистриро-

вано меньшее число детей с нормальным уровнем T_4 в крови (78,6 % и 90,3 % соответственно). Обращает на себя внимание факт увеличения частоты встречаемости повышенного уровня T_4 у детей I зоны по сравнению с III зоной. Кратность различия показателей составила 1,6 раза, что может оказаться значимым по формированию аутоиммунного тиреоидита.

Отсутствие достоверных различий между количеством детей с T_4 -дефицитным состоянием в V и I зонах, а также наличие достоверно меньшего числа детей с T_4 на уровне нормы указывает на меньший вклад йодного дефицита по сравнению с техногенными факторами в формирование гипофункции щитовидной железы у детей с БА.

Таким образом, сочетанное геотехногенное воздействие химических факторов на детей способствует более выраженному нарушению функционального состояния щитовидной железы (гипотироксинемии) по сравнению с изолированным воздействием природного йодного дефицита или техногенных стромогенов. При этом техногенные химические факторы способны инициировать более выраженные процессы дезадаптации и декомпенсации функционального состояния щитовидной железы по сравнению с природным йодным дефицитом. Это требует своевременной диагностики и коррекции выявленных нарушений для раннего предотвращения формирования эндокринной патологии и профилактики ухудшения течения БА и другой соматической патологии.

Комплексная оценка нарушений содержания тиреоидных гормонов в крови детей с БА и зобом. Обобщающий анализ частоты функционального нарушения состояния щитовидной железы и зобной трансформации у детей с БА в условиях воздействия техногенных химических факторов показал, что наиболее благополучная ситуация складывается у детей III зоны по сравнению с детьми I и V зоны (рис. 3.18).

В III зоне выявлена наиболее низкая распространенность зобной трансформации (26,6 %), наименьший процент детей с пониженным содержанием T_3 (9,4 %) и T_4 (1,4 %) в крови и наибольшее число детей с нормальным уровнем T_3 и T_4 (80,3 % и 90,3 % соответственно). Более высокий показатель

частоты гиперплазии щитовидной железы по сравнению с показателем частоты гипотироксинемии и гипотрийодтиронинемии указывает на эффективный адаптивный процесс увеличения железы, направленный на поддержание гомеостаза. У детей с БА V зоны превалирует состояние дезадаптации. Об этом свидетельствует наличие зобной трансформации в 57,3 % случаев, что в 2 раза выше данного показателя у детей III зоны, а также увеличение частоты и характера изменения тиреоидных гормонов. При этом дефицит T_3 в крови детей регистрируется в 3 раза чаще по сравнению с показателем в III зоне, дефицит T_4 – в 6,5 раза чаще. То есть гиперплазия щитовидной железы в условиях сочетанного влияния геотехногенных химических факторов теряет свою адаптационно-компенсаторную направленность и становится маркером развития уже эндокринной патологии – субклинического гипотиреоза, при котором базисное лечение БА без коррекции выявленных нарушений становится менее эффективным.

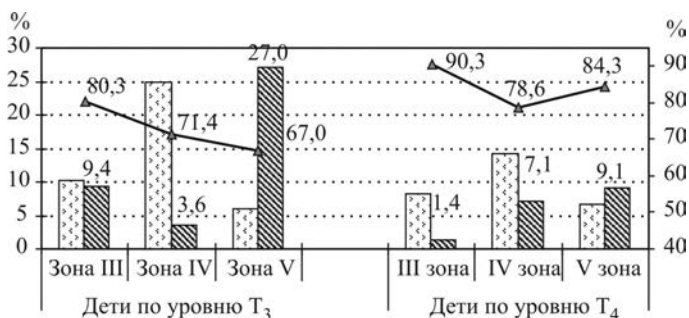


Рис. 3.18. Частота встречаемости нарушения функционального состояния щитовидной железы у детей с БА в зависимости от степени геотехногенной химической нагрузки:

□ – T_3, T_4 выше нормы; ▨ – T_3, T_4 ниже нормы; ▲ – T_3, T_4 норма

У детей с БА I зоны на фоне тенденции к большей распространенности зобной трансформации (37,9 %), по сравнению с детьми III зоны, выявлены достоверные изменения тиреоидного статуса, но несколько иного характера, чем у детей V зоны. Установлено достоверное увеличение (в 2,0–2,5 раза) частоты

встречаемости показателей повышенных уровней T_3 и T_4 по сравнению с III зоной. Наряду с этим, выявлено уменьшение количества детей с нормальным уровнем T_3 и T_4 в крови (на 10–11 %) и увеличение количества детей с недостаточным содержанием тироксина (в 5 раз). Это может свидетельствовать об аутоиммунной направленности зобной трансформации у детей с БА при воздействии техногенных токсикантов в условиях отсутствия йодного дефицита.

Распространенность субклинического гипотиреоза у детей с бронхиальной астмой. Проведенные клинические и лабораторные исследования тиреоидного статуса не выявили у обследованных детей клинически выраженных форм гипотиреоза. И в то же время имели место признаки субклинического гипотиреоза, оцениваемые комплексно по соотношению содержания ТТГ, общих T_3 и T_4 в крови. В качестве критериев субклинического гипотиреоза использовали:

- повышенный уровня ТТГ в сочетании с пониженным уровнем общего T_4 и нормальным уровнем общего T_3 в крови;
- повышенный уровень ТТГ в сочетании с пониженными уровнями общих T_4 и T_3 в крови;
- нормальный или пониженный уровень ТТГ в сочетании с пониженным уровнем общего T_4 и (или) T_3 в крови.

Анализ результатов выполненных исследований показал наличие субклинического гипотиреоза среди всех обследованных детей Пермской области в 22,3 % случаях, эутиреоидное состояние определялось в 67,1 % случаев, склонность к повышенной продукции T_3 и (или) T_4 при нормальном уровне ТТГ – в 10,5 % случаев. То есть биохимические маркеры субклинического гипотиреоза в целом встречались достоверно чаще, чем отдельно взятые гипотриодотиронинемия ($p < 0,01$) или гипотироксинемия ($p < 0,001$). Комплексная биохимическая оценка функционального состояния щитовидной железы показала также достоверно меньшее число детей с эутиреозом, чем отдельно с T_3 -эутиреоидным состоянием. Следовательно, в обследованной выборке детей, наряду с гиперплазией щитовидной железы, широко распространена транзиторная гиподисфункция щитовидной железы, которая

влияет на формирование соматической патологии, а со временем, при отсутствии должной коррекции, может перейти в состояние манифестного гипотиреоза.

Распространенность субклинического гипотиреоза у детей, проживающих на разных по техногенной химической нагрузке и природному йодному дефициту территориях, представлена на рис. 3.19. Установлено, что дети V зоны в 30,7 % случаев имели биохимические маркеры гипотиреоза, что в 2,5 раза чаще, чем дети III зоны (13,8 %, $p < 0,001$). У детей I зоны отмечена лишь тенденция к увеличению частоты встречаемости субклинического гипотиреоза (15,4 %, $p > 0,05$). Вместе с этим распространенность эутиреоидного состояния изменяется в обратном порядке. У детей V зоны эутиреоз выявлен в 59,5 % случаев, что в 1,3 раза меньше, чем у детей III зоны (75,4 %, $p < 0,001$). В I зоне количество случаев эутиреоидного обмена также имело тенденцию к снижению по сравнению с показателем в III зоне (66,1 % случаев, $p > 0,05$).

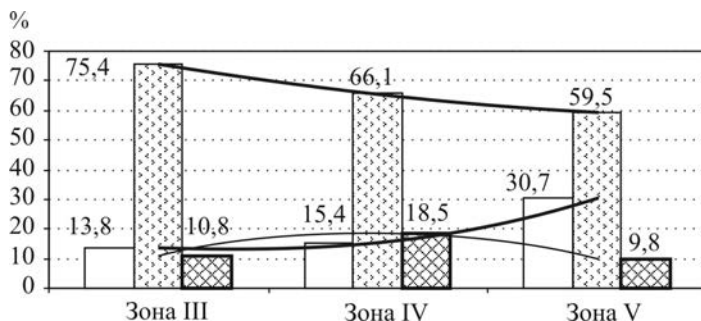


Рис. 3.19. Структура нарушений функционального состояния щитовидной железы у детей в условиях воздействия химических факторов природно-техногенного генеза:

- – дети с субклиническим гипотиреозом; ▨ – дети с эутиреозом;
 ▩ – дети с субклиническим гипертиреозом

Интересными являются результаты анализа склонности биохимических маркеров к транзиторному гипертиреозу по критерию нормального и пониженного уровня ТТГ в крови при одновременном повышении T_4 и (или) T_3 . В I зоне число детей с биохимиче-

скими маркерами повышенной функции железы составляло 18,5 %, что достоверно больше, чем в III и V зонах (10,8 % и 9,8 % соответственно). Это повторяет ранее описанную ситуацию с частотой встречаемости повышенных уровней T_3 и T_4 у детей I зоны. Возможно, дети этой группы являются более угрожаемыми по развитию аутоиммунного гипотиреоза.

Сравнительный анализ нарушений функционального состояния щитовидной железы по комплексной оценке биохимических маркеров в крови у детей, проживающих на территориях с сочетанным природно-техногенным воздействием, с аналогичными показателями всех обследованных детей позволил установить достоверно более выраженные нарушения среди первых (рис. 3.20).



Рис. 3.20. Частота субклинического гипотиреоза у детей в целом при различных комплексах воздействия природно-техногенной нагрузки:

▨ — дети с гипотиреозом; ■ — дети с эутиреозом

Так, субклинический гипотиреоз чаще выявлялся у детей V зоны по сравнению со всеми обследованными ($p < 0,001$), эутиреоз регистрировался значительно реже ($p < 0,01$), число детей со склонностью к гиперпродукции тиреоидных гормонов не отличалось. В III зоне установлено значительно меньшее количество детей с субклиническим гипотиреозом, чем среди обследованных всей выборки детей Пермского региона (13,8 % и 22,3 % соответственно, $p < 0,001$). Детей же с эутиреозом регистрировалось достоверно больше (75,4 % и 67,1 %, $p < 0,01$).

Таким образом, в Пермском регионе сочетанная соматическая патология у детей, в том числе и зобассоциированная БА, формируется в условиях повышенной техногенной нагрузки и йодного дефицита. Следствием этого может быть формирование на начальном этапе адаптивной гиперплазии щитовидной железы, в последующем – разнообразных нарушений функционального состояния щитовидной железы (суммарно от 24 % до 40 % случаев) с преобладанием субклинического гипотиреоза. Анализ функционального состояния щитовидной железы у детей с БА показал, что в 33,3 % случаев выявляются различные нарушения гипоталамо-тиреоидной оси, которые чаще проявляются субклиническим гипотиреозом (21,2 % случаев).

Углубленное исследование комплекса биохимических маркеров, отражающих состояние гипотизарно-тиреоидной оси, у детей с БА III, I и V зоны позволило установить более выраженные нарушения показателей у детей V зоны (рис. 3.21). Субклинический гипотиреоз определялся в этой группе в 2,5 раза чаще, чем у детей III зоны (31,5 % и 13,8 % соответственно, $p < 0,001$), эутиреоидный обмен – в 1,3 раза реже (59,5 % и 74,2 %, $p < 0,01$), чем у детей зоны III. Адаптивная гиперпродукция тиреоидных гормонов при пониженном и нормальном уровне ТТГ в крови встречалась в 9–11 % случаев и не имела достоверных различий. Сравнение показателей функционального состояния щитовидной железы у детей V зоны с аналогичными показателями у всей выборки обследованных детей с БА показало достоверно большее число детей с субклиническим гипотиреозом ($p < 0,01$) и достоверно меньшее с эутиреозом ($p < 0,05$).

Дети с БА I зоны, по сравнению с детьми III зоны, имели выраженную тенденцию к уменьшению распространенности субклинического гипотиреоза – 7,1 % против 13,8 % ($p > 0,05$) и эутиреоза – 67,8 % против 74,2 % ($p > 0,05$). Интересным является то, что в I зоне имелся больший процент детей с гиперпродукцией тиреоидных гормонов при сниженном или нормальном уровне ТТГ по сравнению с показателем у детей III зоны – 25 % против 11,9 % ($p > 0,05$). Аналогичная особенность наблюдалась у всех обследованных детей I зоны, но в меньшем проценте случаев. Это требует дальнейшего изучения.

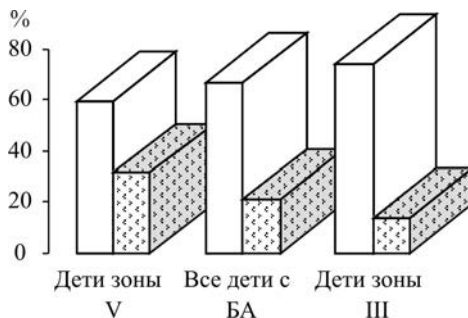


Рис. 3.21. Частота субклинического гипотиреоза у детей с бронхиальной астмой при различных комплексах воздействия природно-техногенной нагрузки:

□ – дети с эутиреозом; ▨ – дети с гипотиреозом

Таким образом, результаты исследований показали, что в Пермской области дети с БА испытывают значительно большую функциональную нагрузку на тиреоидную систему по сравнению с другими нозологиями. Установлено приоритетное депрессивное влияние сочетания техногенной химической нагрузки и природного йодного дефицита на функцию щитовидной железы, выражающееся в дезадапционном гипотиреоидном состоянии. Изолированное воздействие техногенных токсикантов на фоне достаточного природного йодного обеспечения создает реальную предпосылку для формирования первой фазы аутоиммунного тиреоидита. Это необходимо учитывать при диспансеризации здоровых и больных соматической патологией детей, в том числе с БА, в условиях экологического неблагополучия.

3.4.2. Функциональное состояние иммуноаллергологического статуса у детей с бронхиальной астмой в условиях воздействия химических факторов природно-техногенного генеза

Неспецифическая сенсibilизация детей с бронхиальной астмой в условиях различной интенсивности воздействия химических факторов природно-техногенного генеза. Выявление высокого сенсibilизирующего эффекта действия промышленных

токсикантов в условиях природного йодного дефицита на детей выполнено на основании сравнительного анализа частоты встречаемости дисиммуноглобулинемии с гиперпродукцией общих иммуноглобулинов класса Е (IgE общий) в крови детей с БА и другими нозологиями, проживающих на территориях Пермской области с различным уровнем техногенного загрязнения как в сочетании с йодным дефицитом, так и при нормальном природном обеспечении.

Результаты исследования показали, что сенсибилизация организма (по показателю повышенного уровня общего IgE в крови) выявлена в 62,3 % случаев от общего числа обследованных детей. Средняя концентрация IgE составила $176,8 \pm 9,2$ МЕ/мл, что в 3,5 раза выше физиологической нормы. При этом достоверных различий по степени сенсибилизации у детей городов и районов по всей выборке не обнаружено (табл. 3.5).

Таблица 3.5

**Содержание общего IgE в крови детей с бронхиальной астмой
 и другой патологией в условиях воздействия различных
 комплексов природно-техногенных факторов**

Группа детей	Показатель	Дети всей выборки	Дети с БА	Дети с другими нозологиями	Достоверность различий (p)
Дети всей выборки	Число детей с повышенным IgE, %	$62,3 \pm 1,1$	$71,6 \pm 1,4$	$53,1 \pm 1,5$	$<0,001$
	Среднее содержание (M $\pm$ m), МЕ/мл	$176,8 \pm 9,2$	$225,9 \pm 14,7$	$128,5 \pm 10,5$	$<0,0001$
Дети городов	Число детей с повышенным IgE, %	$61,6 \pm 1,3$	$71,9 \pm 1,7$	$50,7 \pm 1,9$	$<0,001$
	Среднее содержание (M $\pm$ m), МЕ/мл	$175,9 \pm 11,1$	$231,7 \pm 27,6$	$125,8 \pm 12,7$	$<0,0001$
Дети районов	Число детей с повышенным IgE, %	$63,5 \pm 1,8$	$70,7 \pm 2,5$	$57,4 \pm 2,5$	$<0,001$
	Среднее содержание (M $\pm$ m), МЕ/мл	$178,5 \pm 16,6$	$223,4 \pm 17,2$	$133,2 \pm 18,7$	$<0,0001$

Окончание табл. 3.5

Группа детей	Показатель	Дети всей выборки	Дети с БА	Дети с другими нозологиями	Достоверность различий (p)
Достоверность различий между детьми по территориям	Число детей с повышенным IgE, %	>0,05	>0,05	0,036	–
	Среднее содержание, МЕ/мл	>0,05	>0,05	>0,05	–

В группе детей с БА частота повышенного уровнем общего IgE зарегистрирована достоверно больше, чем среди всех обследованных (71,6 % против 62,3 %, $p<0,001$). Средний уровень содержания IgE в крови у детей с БА составил $225,9\pm14,7$ МЕ/мл, что в 4,5 раза выше физиологической нормы, $p<0,0001$. Дети с другой патологией, по сравнению с детьми с БА, в 1,3 раза реже имели повышенный уровень IgE (53,1 %, $p<0,001$). Средняя концентрация общего IgE в сыворотке крови детей с другой патологией установлена на более низком уровне, чем при БА, и составила $128,5\pm10,5$ МЕ/мл ($p<0,0001$).

Аналогично гиперпродукция IgE превалировала у детей с бронхиальной астмой с высокой степенью статистической значимости по сравнению с детьми с другими нозологиями как на городских территориях, так и в районах области. Сравнительная оценка показала, что у детей городов частота повышенного общего IgE в сыворотке крови больных БА и другой патологией составляла соответственно нозологиям 71,9 % и 50,7 % ($p<0,001$), средние значения концентраций определены на уровне $231,7\pm27,6$ МЕ/мл и $125,8\pm12,7$ МЕ/мл, $p<0,0001$.

У детей районов частота повышенного общего IgE в сыворотке крови составляла соответственно 70,7 % и 57,4 % ($p<0,001$), средние значения концентраций определены на уровне $223,4\pm17,2$ МЕ/мл и $133,2\pm18,7$ МЕ/мл ($p<0,0001$).

При анализе интенсивности и частоты встречаемости повышенной продукции общего IgE в организме детей I, III и V зон, характеризующихся воздействием различных комплексов природно-техногенных факторов, установлено, что у детей III зоны

(без учета нозологической формы основного заболевания) распространенность повышенного IgE в сыворотке крови составляла 56,7 % и средняя концентрация в 3,3 раза превышала физиологический уровень ($164,1 \pm 23,1$ МЕ/мл). У детей V зоны частота встречаемости гиперпродукции IgE зарегистрирована в 1,2 раза выше по сравнению с детьми III зоны (67,2 %, $p < 0,01$) при средней концентрации $204,4 \pm 22,9$ МЕ/мл ($p < 0,05$) (табл. 3.6). У детей I зоны распространенность повышенного уровня IgE и среднее значение содержания в сыворотке крови не имели статистически значимых различий с остальными группами.

Таблица 3.6

**Содержание общего IgE в крови детей с бронхиальной астмой
 и другой патологией в условиях воздействия различных
 комплексов природно-техногенных факторов**

Группа детей	Показатель	Группа детей			Достоверность различия показателей между группами (p)		
		III зона	I зона	V зона	III–I	I–V	III–V
Дети всей выборки	Число детей с IgE выше физиологической нормы, %	56,7±2,6	65,2± 5,9	67,2±2,3	>0,05	>0,05	0,003
	Среднее содержание (M±m), МЕ/мл	164,1±23,1	186,9±47,9	204,4±22,9	>0,05	>0,05	0,015
Дети с бронхиальной астмой	Число детей с IgE выше физиологической нормы, %	62,9±3,6	93,1±4,7	78,3±2,7	0,002	0,05	0,001
	Среднее содержание (M±m), МЕ/мл	212,5±33,1	307,5±58,2	257,9±30,5	0,004	0,05	0,035
Дети с другими нозологиями	Число детей с IgE выше физиологической нормы, %	50,8±3,7	43,2±8,1	52,8±3,7	>0,05	>0,05	>0,05
	Среднее содержание (M±m), МЕ/мл	117,7±23,5	92,5±40,8	134,4±26,7	>0,05	0,1	>0,05

Окончание табл. 3.6

Группа детей	Показатель	Группа детей			Достоверность различия показателей между группами (p)		
		III зона	I зона	V зона	III–I	I–V	III–V
Достоверность различия между детьми по нозологиям	Число детей с IgE выше физиологической нормы, %	0,021	<0,001	<0,001	–	–	–
	Среднее содержание (M±m), МЕ/мл	<0,0001	<0,0001	<0,0001	–	–	–

У детей с бронхиальной астмой, по сравнению со всей выборкой детей без учета нозологической формы болезни, отмечалось большее число случаев гиперпродукции IgE ($p<0,01$) и повышенное содержание в крови, по сравнению с нормой, во всех трех группах. При этом у больных бронхиальной астмой в V зоне распространенность гипериммуноглобулинемии E отмечена статистически значимо больше, чем у детей с такой же патологией в III зоне ($p=0,001$), степень достоверности различий среднего значения IgE соответствовала $p<0,05$. Особенностью детей с бронхиальной астмой I зоны являлась наибольшая выраженность аллергической настроенности организма среди анализируемых групп. У детей V зоны, по сравнению с детьми III зоны, выявлена высокая степень достоверности различий с физиологической нормой как распространенности случаев гиперпродукции IgE ($p=0,002$), так и средних концентраций IgE в крови ($p=0,004$). Дети I зоны, по сравнению с детьми V зоны, также лидировали по этим показателям, но с меньшей степенью статистической значимости различий ($p<0,05$).

У детей с другими нозологиями в III и V зонах не выявлено статистически значимых различий между величинами средних концентраций и частотой повышенного уровня общего IgE. У детей с другими нозологиями I зоны, напротив, отмечен наименьший среди анализируемых групп показатель общей сенсibilизации организма.

Сравнение между детьми с разными нозологиями – бронхиальной астмой и другой патологией – установило высокую

степень достоверности различий частоты повышенного IgE в крови в I и V зонах ($<0,0001$) и на порядок меньшую – в III зоне ($p=0,02$). Средний уровень IgE в крови детей с бронхиальной астмой во всех зонах отличался высоко статистически значимым преобладанием по отношению к таковому у больных другими нозологиями.

Результаты выполненных исследований в целом показали, что техногенные факторы химической нагрузки оказывают усугубляющее влияние на формирование IgE-зависимой аллергической реакции и распространенность БА в детском возрасте. Сочетанное воздействие природно-техногенных факторов (йодного дефицита и химических токсикантов) оказывало более выраженное негативное влияние на иммуноаллергические показатели детей с бронхиальной астмой по сравнению с изолированным воздействием факторов, при этом увеличивались как интенсивность, так и частота встречаемости гиперпродукции IgE.

Усугубление нарушений основных звеньев этиопатогенетического механизма формирования БА, несомненно, влияет на большую распространенность респираторного аллергоза и БА, тяжесть течения, отсутствие или недостаточный эффект базисной терапии у детей экологически неблагополучных территорий с сочетанием природных и техногенных факторов.

Влияние половозрастных факторов на степень неспецифической сенсибилизации организма детей

Оценка уровня общего IgE в сыворотке крови детей в возрасте 2–15 лет позволила выявить волнообразный характер повышения степени алергизации организма с возрастом (рис. 3.22).

Пиковые подъемы средних концентраций и частоты встречаемости повышенного уровня IgE в крови соответствовали следующим возрастам у детей: 2–3 года, 8–9 лет, 11 и 13–14 лет.

Уровни средних концентраций общего IgE в крови детей в указанные периоды укладывались в диапазон от 196,1 до 208,3 МЕ/мл (кратность превышения нормы составила 3,9–4,2 раза), частота гипериммуноглобулинемии E – в 64–71 % случаев. Выявленные особенности степени сенсибилизации организма по пока-

зателю содержания общего IgE в крови соответствовали увеличению распространенности зоба, степени тиреомегалии, частоте структурных нарушений и функциональной недостаточности щитовидной железы.

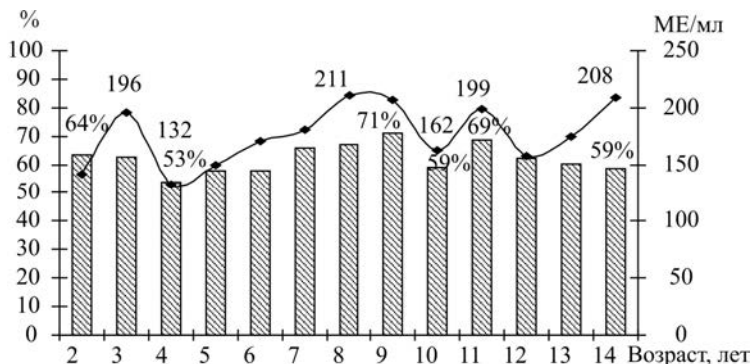


Рис. 3.22. Содержание общего IgE в сыворотке крови детей Пермской области:

▨ — частота IgE выше нормы, %; —●— — среднее значение IgE, МЕ/мл

При сравнительном анализе показателей сенсибилизации у детей с бронхиальной астмой и другими нозологиями в зависимости от возраста выявлены существенные различия (рис. 3.23).

Диаграмма динамики средних концентраций IgE в крови у детей с бронхиальной астмой в зависимости от возраста повторяет направление диаграммы частоты повышенных его уровней. Соответствующие линии тренда обеих диаграмм имеют одинаковое направление и указывают на возрастание уровня гипериммуноглобулинемии с возрастом у детей с бронхиальной астмой. Направления линий тренда у детей с другой патологией указывают на отсутствие возрастной динамики уровня IgE как по частоте случаев, так и по средним значениям показателей.

У больных бронхиальной астмой средние значения общего IgE и число детей с гипериммуноглобулинемией E в крови превышало таковые у больных с другой патологией практически во всех возрастных группах, причем степень достоверности различий

Г л а в а 3. Патогенетические особенности развития и течения взаимосвязанных форм бронхиальной астмы и зоба у детей в условиях сочетанного воздействия химических факторов техногенного и природного генеза (результаты клинко-лабораторного и инструментального обследования)

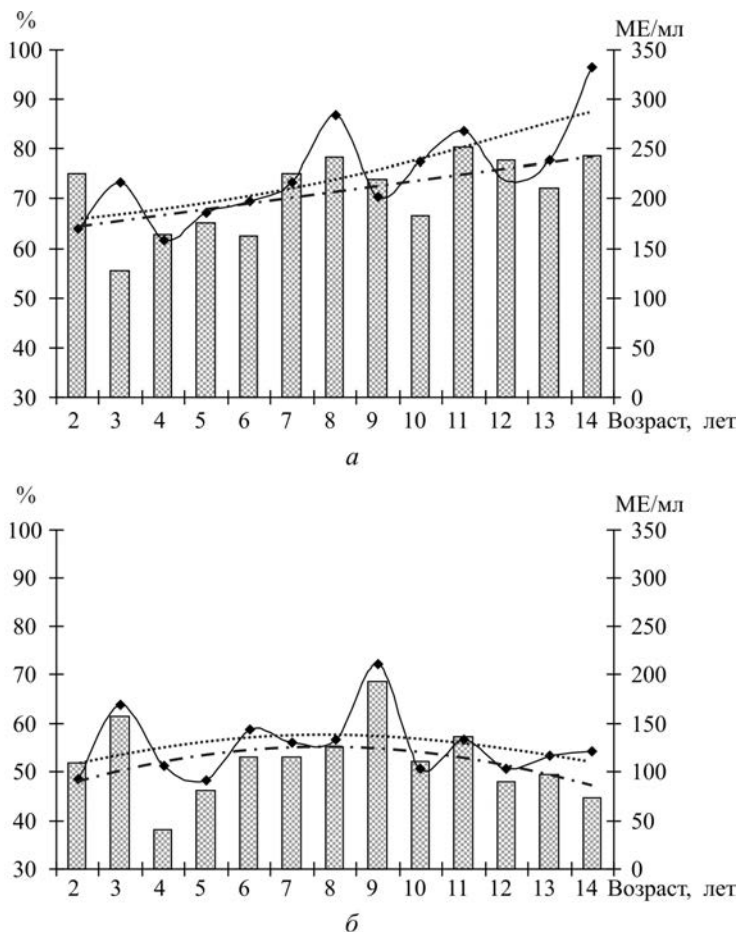


Рис. 3.23. Частота повышенного содержания IgE в крови и его средневозрастных значений у детей с бронхиальной астмой и другими нозологиями в различные возрастные периоды:
а – дети с БА; *б* – дети с другими нозологиями;

- число детей с IgE выше нормы, %;
- среднее значение IgE, ME/л;
- полиномиальный (число детей с IgE выше нормы, %);
- полиномиальный (среднее значение IgE, ME/л)

с возрастом увеличивалась. Так, по частоте встречаемости повышенного уровня общего IgE в сыворотке крови у детей с бронхиальной астмой и другой патологией величина различий увеличивалась с возрастом в 1,2–1,6 раза: в 3–6 лет – 63,1 % и 49,8 % соответственно ($p<0,001$); в 7–9 лет – 75,8 % и 59,3 % ($p<0,001$); в 10–12 лет – 75,3 % и 52,4 % ($p<0,001$); в 13–14 лет – 74,3 % и 47,7 % ($p<0,001$). Средние концентрации общего IgE в крови у детей с бронхиальной астмой также в 1,6–2,3 раза превышали показатели детей с другой патологией: в 3–6 лет – $184,2\pm38,3$ МЕ/мл и $123,0\pm32,7$ МЕ/мл соответственно ($p<0,001$); в 7–9 лет – $236,4\pm56,1$ МЕ/мл и $159,7\pm33,9$ МЕ/мл ($p<0,0001$); в 10–12 лет – $241,2\pm54,4$ МЕ/мл и $112,7\pm23,2$ МЕ/мл ($p<0,0001$); в 13–14 лет – $269,1\pm47,3$ МЕ/мл и $118,1\pm29,1$ МЕ/мл ($p<0,0001$). Необходимо отметить, что превышение физиологической нормы по содержанию общего IgE в крови детей регистрировалось уже в возрасте 2–3 лет, при этом у 75 % детей с гипериммуноглобулинемией E кратность превышения нормы составила в среднем 1,5 раза.

Динамика увеличения среднего уровня IgE в крови по годам жизни у больных с бронхиальной астмой характеризовалась тремя более ранними и выраженными, чем у детей с другой патологией, подъемами – в 5–8 лет ($p<0,001$), 10–11 лет ($p<0,0001$), 13–14 лет ($p<0,0001$).

У детей с другой патологией статистически значимое увеличение средних значений общего IgE в крови отмечено в 6–9 лет ($p<0,001$), в то время как в 11 лет и 13–14 лет определена лишь тенденция к увеличению ($p>0,05$).

У детей с бронхиальной астмой средние возрастные значения и частота встречаемости случаев повышенного уровня IgE в крови имели положительную корреляционную взаимосвязь с возрастом ($r=0,73$, $r=0,60$ соответственно), чего не наблюдалось у детей с другими нозологиями.

Оценка влияния полового фактора на частоту встречаемости и уровень повышенного общего IgE в крови позволила установить в целом более выраженную аллергореактивность организма мальчиков по сравнению с девочками. Частота встречаемости повышенного уровня IgE у мальчиков по всей выборке составила 66,8 % от числа обследованных при величине средней концентрации

192,3±39,1 МЕ/мл, у девочек – 56,9 % ($p<0,001$) при средней концентрации 159,0±33,9 МЕ/мл ($p<0,001$). В группе детей с бронхиальной астмой зарегистрированы аналогичные соотношения показателей. Распространенность и концентрация повышенного IgE достоверно возрастала у мальчиков до 74,4 % и 230,7±43,0 МЕ/мл ($p<0,001$), у девочек – до 66,6 % и 220,8±41,0 МЕ/мл соответственно ($p<0,0001$). Необходимо отметить, что как мальчики, так и девочки с бронхиальной астмой имели описанные выше три периода подъема частоты встречаемости повышенного общего IgE в крови (в 4–5, 7–9 и 11–12 лет). Практически во все возрастные периоды уровень IgE у мальчиков был выше, чем у девочек, причем в 4–5, 7 и 11–12 лет различие было достоверным (0,05–0,1 по Фишеру) (рис. 3.24).

При сравнении группы детей с бронхиальной астмой и с другими нозологиями достоверность различий по распространенности повышенного IgE в крови сохраняется, а средние концентрации становятся практически одинаковыми.

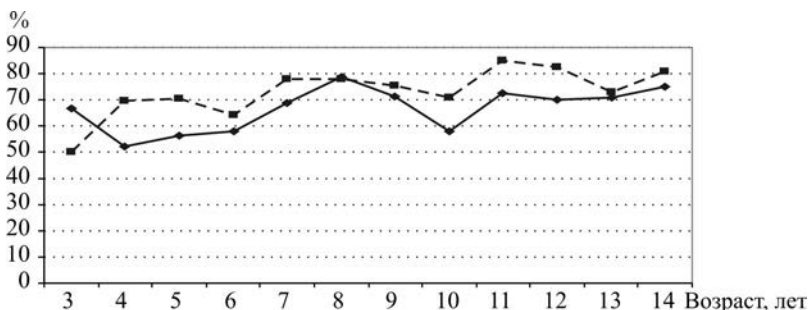


Рис. 3.24. Частота встречаемости повышенного уровня общего IgE в крови у мальчиков и девочек с бронхиальной астмой:

—◆— — девочки; —■— — мальчики

Таким образом, анализ содержания и частота встречаемости повышенного уровня общего IgE в крови детей в целом позволил выявить зависимость степени иммуноаллергической гиперреактивности организма от половозрастных различий. Установлено, что на фоне изначально высоких показателей у детей в раннем возрасте имеются три возрастных периода, когда значительно уве-

личивается степень сенсибилизации: 5–9 лет, 11 лет и 13–14 лет, что согласуется с предыдущими данными и позволяет считать эти возраста факторами риска развития и взаимоотяжеления иммуно-эндокринной патологии.

Во все возрастные периоды у мальчиков регистрировались более выраженные процессы антителообразования в ответ на антигенное воздействие промышленных токсикантов по сравнению с девочками. Дети с бронхиальной астмой имели достоверно более высокую иммуноаллергическую реактивность по сравнению с детьми с другими нозологиями, возрастные периоды риска практически совпадали с аналогичными периодами у детей в целом по всей выборке.

Состояние гуморального звена иммунитета по иммуноглобулину класса А у детей с зобассоциированной бронхиальной астмой с учетом влияния половозрастных факторов. Оценка показателей 1-го уровня состояния иммунного статуса – иммуноглобулинов классов А, G, М (IgA, IgM, IgG) – у детей с бронхиальной астмой при хроническом воздействии малых доз химических факторов промышленного происхождения и природного йодного дефицита позволяет оценить влияние различных факторов экологического риска на состояние иммунологической защиты.

Результаты оценки содержания сывороточного IgA, определяющего, наравне с другими классами иммуноглобулинов, способность организма выполнять реакции гуморального иммунитета – первой линии защиты на пути попадания токсичных веществ и вирусно-бактериальных агентов в организм, представлены в табл. 3.7.

Оценка содержания IgA в сыворотке крови детей Пермской области показала, что 66,3 % детей от числа обследованных имели отклонения в гуморальном звене иммунитета по уровню IgA либо в сторону адаптивной гиперпродукции (43,9 % случаев), либо дезадаптивной недостаточности (22,4 % случаев), причем частота случаев адаптивного напряжения превалировала над IgA-дефицитным состоянием в 2 раза. При сравнительном анализе уровня IgA в сыворотке крови детей городов и районов Пермской области установлено, что дети с дефицитом IgA на территориях

Таблица 3.7

Содержание IgA в сыворотке крови детей Пермской области

Группы детей	Уровень IgA	Дети всей выборки		Дети городов		Дети районов		Достоверность различий между территориями (p)	
		Частота отклонений показателя (M±m), %	Среднее значение (M±m), г/дм ³	Частота отклонений показателя (M±m), %	Среднее значение (M±m), г/дм ³	Частота отклонений показателя (M±m), %	Среднее значение (M±m), г/дм ³	частоты отклонений показателя	средних значений
Дети всей выборки	Низже нормы	22,4±0,9		25,4±1,2		16,8±1,4		<0,001	
	Выше нормы	43,9±1,1	1,59±0,02	41,8±1,3	1,57±0,03	47,9±1,9	1,64±0,04	0,008	0,002
Дети с бронхиальной астмой	Норма	33,7±1,0		32,8±1,3		35,4±1,8		>0,05	
	Низже нормы	23,8±1,3		27,7±1,7		16,9±2,0		<0,001	
	Выше нормы	42,8±1,5	1,56±0,03	40,0±1,8	1,53±0,03	47,3±2,7	1,63±0,05	0,027	0,002
	Норма	33,4±1,4		32,3±1,7		35,8±2,6		>0,05	
Дети с другими нозологиями	Низже нормы	21,0±1,3		23,0±1,6		16,7±1,9		0,015	
	Выше нормы	45,0±1,5	1,62±0,03	43,6±1,9	1,60±0,04	48,3±2,5	1,64±0,05	>0,05	>0,05
	Норма	34,0±1,5		33,4±1,8		35,0±2,4		>0,05	
Достоверность различия между нозологиями (p)	Частоты	0,1	–	0,048	–	>0,05	–	–	–
	ниже нормы								
	Средних значений	–	0,006	–	0,008	–	>0,05	–	–

городов встречались в 1,5 раза чаще, чем в районах (25,4 % против 16,8 %, $p < 0,001$). Детей с адаптивным повышением IgA в промышленных городах выявлено меньше, чем в районах (41,8 % в отличие от 47,9 %, $p = 0,008$). Частота встречаемости нормального уровня IgA у детей сравниваемых территорий не имела достоверных различий, при этом среднее содержание IgA в сыворотке крови детей городов, по сравнению с данным показателем у детей районов, было статистически значимо ниже ($1,57 \pm 0,03$ г/дм³ и $1,64 \pm 0,04$ г/дм³ соответственно, $p = 0,002$).

Полученные результаты свидетельствуют о наличии процессов дезадаптации в гуморальном звене иммунитета и снижении общей и местной иммунной защиты у детей в целом. Кроме того, дети с нормальным уровнем IgA могут находиться в переходном состоянии от адаптивного напряжения к состоянию дезадаптивного снижения его содержания в крови.

Среди больных бронхиальной астмой в целом выявлено аналогичное соотношение: число детей с повышенным уровнем IgA в крови больше числа детей с транзиторным его дефицитом в 1,7 раза (42,8 % и 23,8 %). У детей с бронхиальной астмой городов, по сравнению с детьми районов, достоверно более часто встречалась гипоиmuноглобулинемия A (27,1 % против 16,9 %, $p < 0,001$), число больных с адаптивно повышенным уровнем IgA у первых было статистически значимо меньше, чем у вторых ($p < 0,05$). Средний уровень IgA в крови у больных бронхиальной астмой городов составлял $1,53 \pm 0,03$ г/дм³, что меньше данного показателя у детей районов – $1,63 \pm 0,05$ г/дм³ ($p = 0,002$).

При анализе содержания IgA в крови детей с другой патологией выявлено, что число детей с повышенным уровнем IgA больше числа детей с пониженным уровнем более чем в 2 раза по сравнению с показателем в группе детей с бронхиальной астмой (45,0 % и 21,0 % соответственно), но уже за счет позитивных процессов увеличения случаев адаптивной гиперпродукции IgA и снижения дезадаптивной его недостаточности.

В группе детей с другой патологией, проживающих в городах, зарегистрирована меньшая частота встречаемости детей с дезадаптивной гипоиmuноглобулинемией A по сравнению

с аналогичным показателей в группе детей с бронхиальной астмой ($p < 0,05$ против $p < 0,001$). Не выявлено среди проживающих в городах и достоверного снижения случаев адаптивного напряжения гуморального иммунитета по IgA по сравнению с данным показателем у детей районов (43,0 % против 48,3 %, $p > 0,05$), что имело место в группе детей с бронхиальной астмой. Средние значения IgA в крови детей с другой патологией в городах и районах практически не имели статистически значимых различий. Это свидетельствует о том, что у детей с другой патологией техногенная химическая нагрузка в меньшей степени влияет на дезадаптивное снижение функциональной активности гуморального звена иммунитета по сравнению с детьми с бронхиальной астмой.

Частота встречаемости детей с нормальным содержанием IgA ни в одной из анализируемых группах не имела различий, что можно объяснить тем, что переход от состояния повышенного адаптивного образования IgA к его дезадаптивной недостаточности происходит через снижение, вначале до возрастных уровней IgA, а затем развивается дезадаптивная недостаточность.

Сравнение уровня сывороточного IgA у детей с разными нозологиями (БА и другая патология) выявило достоверные различия средних значений. В группе больных бронхиальной астмой отмечалось более низкое его содержание в крови, чем в группе детей с другой патологией ($1,56 \pm 0,04$ г/дм³ и $1,62 \pm 0,03$ г/дм³ соответственно, $p = 0,006$). Это обусловлено достоверно наиболее низким содержанием IgA у детей с бронхиальной астмой городов области по сравнению с больными другими нозологиями этих же территорий ($p = 0,008$). В городах и частота пониженного уровня IgA у больных астмой статистически значимо выше, чем в группе детей с другими нозологиями ($p < 0,05$). В экологически более благополучных районах области уровень IgA у детей анализируемых нозологий не имел различий ни по средним уровням, ни по частоте наблюдений случаев отклонения IgA от возрастной нормы. Это еще раз подтверждает достоверно большее влияние антропогенной нагрузки на дезадаптивные процессы в гуморальном звене иммунитета у детей с бронхиальной астмой по сравнению с детьми с другими нозологиями.

Таким образом, у детей Пермской области наблюдаются нарушения гуморального звена иммунитета по уровню IgA, при этом нарастание степени воздействия техногенной химической нагрузки на организм вызывает усугубление этих процессов у патогенетически иммунокомпрометированных детей с бронхиальной астмой.

Результаты сравнительного анализа состояния гуморального иммунитета по уровню IgA в сыворотке крови детей I, III и V зон и детей городов и районов области в целом выявили достоверно более высокие средние значения у детей III зоны и достоверно более низкие у детей V зоны, в отличие от детей всей выборки ($p < 0,05$). Изменения средних значений IgA у детей III зоны в сторону увеличения, а у детей V зоны в сторону снижения, при сопоставлении их со средними значениями IgA у детей всей выборки по области, показали еще более высокую достоверность различий (соответственно $p < 0,0001$ и $p < 0,01$) (табл. 3.8).

Аналогичные данные получены в группе детей с бронхиальной астмой. В III зоне число детей с дефицитом IgA в крови в 2,1 раза меньше аналогичного показателя у всей выборки детей с этой нозологией (11,0 % против 23,8 %, $p < 0,001$), а число детей с нормальной концентрацией IgA в крови в 1,3 раза выше (42,5 % против 33,4 %, $p < 0,05$). Средние значения IgA у детей с БА III зоны статистически значимо выше аналогичного показателя у детей с БА в целом ($p < 0,01$). На территориях с сочетанным влиянием природного йодного дефицита с выраженной техногенной нагрузкой (V зона) выявлено в 3 раза большее число детей с транзиторным дефицитом IgA по сравнению с аналогичным показателем в III зоне (31,2 % против 11,0 %, $p < 0,001$), что достоверно выше показателей в целом у всех детей с бронхиальной астмой ($p < 0,05$). Число детей с повышенным IgA в крови в 1,2–1,3 раза меньше по сравнению с показателем в III зоне детей и в целом у всех детей с бронхиальной астмой (34,9 %, 46,5 %, 42,8 % соответственно, $p < 0,05$).

Анализ содержания IgA в крови детей с другой патологией в III и V зонах не выявил подобных закономерностей. Лишь в V зоне отмечено достоверное увеличение числа детей с транзиторным

Таблица 3.8
Содержание IgA в сыворотке крови детей

Группы детей	Уровень IgA	Дети III зоны		Дети I зоны		Дети V зоны		Достоверность различия между III и V группами (p)	
		Частота отклонений показателя (M±m), %	Среднее значение (M±m), г/дм ³	Частота отклонения показателя (M±m), %	Среднее значение (M±m), г/дм ³	Частота отклонения показателя (M±m), %	Среднее значение (M±m), г/дм ³	частоты отклонений показателя	средних значений
Дети всей выборки	Ниже нормы	12,9±2,2	1,72±0,06	18,0±4,7	1,78±0,12	29,5±2,4	1,52±0,05	<0,001	<0,0001
	Выше нормы	46,0±3,3		54,1±6,1		37,0±2,3		<0,05	
	Норма	41,1±3,2		27,9±5,5		33,5±2,4		>0,05	
Дети с бронхиальной астмой	Ниже нормы	11,0±2,7	1,68±0,09	9,1±4,7	1,89±0,16	31,2±3,1	1,48±0,06	<0,001	0,0003
	Выше нормы	46,5±4,4		57,6±8,1		34,9±3,2		<0,05	
	Норма	42,5±4,4		33,3±7,8		33,9±3,2		>0,05	
Дети с другими нозологиями	Ниже нормы	15,5±3,6	1,62±0,09	28,6±8,5	1,65±0,17	27,2±3,5	1,54±0,07	<0,05	>0,05
	Выше нормы	45,4±5,1		50,0±9,4		39,9±3,8		>0,05	
	Норма	39,1±4,9		21,4±7,7		32,9±3,7		>0,05	
Достоверность различия между нозологиями (p)	Частоты показателя ниже нормы	>0,05	–	0,048	–	>0,05	–	–	–
	Средних значений	–	>0,05	–	0,04	–	>0,05	–	–

IgA-дефицитом по сравнению с III зоной, причем степень достоверности различий зарегистрирована на порядок ниже ($p < 0,05$) по сравнению с такими же показателями у детей с бронхиальной астмой ($p < 0,001$).

По остальным уровням IgA дети с другими нозологиями V и III зон не имели достоверных различий, их показатели не отличались от таковых у всех детей области и в целом по данной нозологии. Среднее содержание IgA у детей с другой патологией V зоны зарегистрировано ниже данного показателя у детей III зоны, но статистических различий не установлено.

Обращает на себя внимание содержание IgA в крови детей I зоны, испытывающих изолированное воздействие техногенной нагрузки на организм. Дети I зоны в целом отличались от детей III зоны достоверно меньшей частотой встречаемости IgA, соответствующего физиологическому уровню ($p < 0,05$), от детей V зоны – достоверно большим числом детей с повышенным уровнем IgA в крови ($p < 0,01$) и достоверно меньшим – с пониженным уровнем IgA ($p < 0,05$). Средние значения IgA у детей I зоны выше, чем у детей III и V зон ($p < 0,05$, $p = 0,0001$ соответственно).

Установленные нарушения свидетельствуют о повышении активности гуморального иммунитета по IgA у детей с бронхиальной астмой на территориях с интенсивной техногенной нагрузкой и отсутствием дефицита йода. Учитывая выявленные аналогичные закономерности по содержанию IgE в крови, можно сказать, что токсичные соединения в низких концентрациях при нормальном йодном обеспечении способны активизировать иммунокомпетентные В клетки и иммунную систему в целом и способствуют не только сенсибилизации организма к широкому спектру аллергенов, но и создают угрозу аутоиммунизации, тогда как в условиях йодной недостаточности токсиканты в организме способствуют угнетению иммунной защиты.

Таким образом, у детей с бронхиальной астмой сочетание техногенной химической нагрузки с умеренным природным йодным дефицитом обуславливает более выраженные нарушения секреции фактора гуморального иммунитета (IgA) по сравнению с изолированным воздействием йодной недостаточности. При

этом чаще формируется транзиторный дефицит IgA. У детей с другими нозологиями сочетанные экологические факторы формируют менее выраженный иммунодефицит по IgA, остальные показатели имеют только тенденцию к негативным изменениям.

Оценка влияния *возрастного фактора* на продукцию IgA у детей всей выборки с 2 до 14 лет показала наличие физиологического увеличения уровня показателя с возрастом. Средневозрастной уровень IgA в возрастном периоде 3–6 лет составил $1,37 \pm 0,043$ г/дм³, в 7–9 лет – $1,53 \pm 0,047$ г/дм³ ($p < 0,0001$), в 10–12 лет – $1,69 \pm 0,058$ г/дм³ ($p < 0,0001$), в 13–14 лет – $1,78 \pm 0,064$ г/дм³ ($p < 0,01$). Такие же данные получены при изучении возрастной динамики показателя в группе детей с бронхиальной астмой и в группе детей с другими нозологиями. Сравнение средних уровней IgA в крови детей с различными нозологиями выявило тенденцию к более низким показателям у детей с БА, нарастающую с возрастом, статистически значимое различие выявлено в возрасте 10–12 лет ($p < 0,03$).

На рис. 3.25–3.27 отражена динамика средних значений IgA по годам жизни у детей всей выборки, проживающих в городах и экологически более благополучных районах области, у детей с бронхиальной астмой тех же территорий и детей с БА III и V зон.

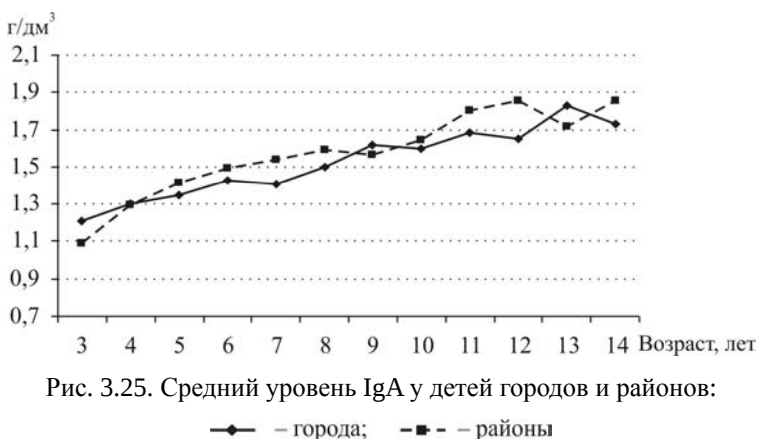


Рис. 3.25. Средний уровень IgA у детей городов и районов:

—◆— города; —■— районы

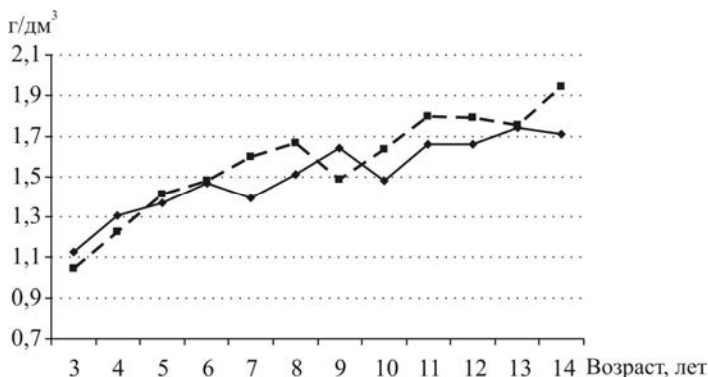


Рис. 3.26. Средний уровень IgA у детей с бронхиальной астмой городов и районов:

—◆— города; —■— районы

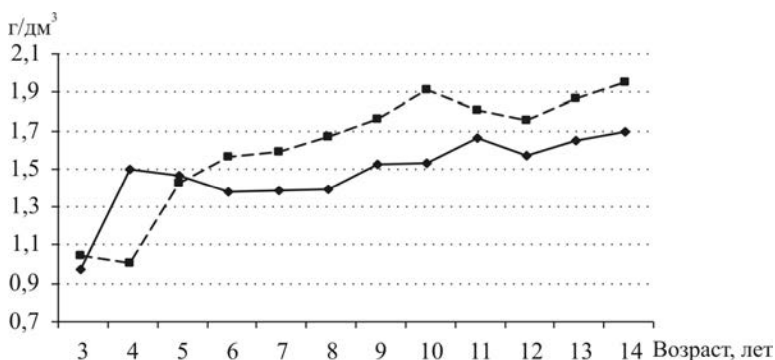


Рис. 3.27. Средний уровень IgA у детей с бронхиальной астмой III и V зон:

—■— III зона; —◆— V зона

Сравнительный анализ содержания сывороточного IgA у детей по группам показал наличие зависимости степени угнетения активности IgA от возраста и от воздействия природно-техногенных факторов. Средние значения IgA у детей с БА в городах практически во всех возрастных периодах имеют меньшие уровни, чем у детей с БА в районах. При этом наибольшее угнетение продукции секреторного IgA зафиксировано в 7–8,

11–12 и 14 лет. У детей с БА III и V зон установлено, что до 5 лет сохраняется секреторная активность в обеих группах, при этом у детей V зоны уровень IgA достоверно выше, чем у детей III зоны.

В возрастном периоде 6–14 лет у детей V зоны отмечается стабильное угнетение продукции IgA по сравнению с данным показателем у детей III зоны ($p < 0,05$).

Таким образом, установлено, что на фоне физиологического увеличения продукции IgA с возрастом воздействие химических факторов природно-техногенного генеза может обуславливать снижение продукции IgA у детей, при этом интенсивность процесса у детей городов выражена больше, чем у детей районов. У детей с бронхиальной астмой данная закономерность сохраняется, и гипопродукция IgA еще более выражена.

Состояние гуморального звена иммунитета по иммуноглобулину класса G у детей с бронхиальной астмой при различных морфофункциональных состояниях щитовидной железы. Результаты исследования содержания IgG в сыворотке крови, обеспечивающего нейтрализацию чужеродных белков и токсических агентов в организме, позволили установить, что 39 % детей от числа обследованных имели дисиммуноглобулинемию по данному классу иммуноглобулинов. Частота гипоиммуноглобулинемии G в 2 раза превышала частоту встречаемости гипериммуноглобулинемии G (26,5 % и 12,5 % случаев соответственно). Среднее значение составляло $11,35 \pm 0,11$ г/дм³, что соответствует физиологической норме (см. приложение Б, табл. 3).

Сравнительный анализ уровня IgG в сыворотке крови детей городов и районов Пермской области показал, что число детей с дефицитом IgG на территориях городов больше, чем у детей районов (28,8 % и 22,2 %, $p < 0,001$). Средняя концентрация IgG в сыворотке крови детей городов составила $11,26 \pm 0,11$ г/дм³, что также статистически достоверно ниже аналогичного показателя у детей районов ($11,45 \pm 0,15$ г/дм³).

У детей с бронхиальной астмой, проживающих в городах, достоверно чаще встречался пониженный уровень IgG в крови (32,3 %) по сравнению с показателем у детей районов (23 %, $p = 0,002$), у последних при этом статистически значимо чаще

определялся IgG, соответствующий возрастной норме (65,9 %), чем у детей городов (57 %). Абсолютные показатели характеризовались меньшим средним содержанием IgG в крови детей с бронхиальной астмой в промышленных городах по сравнению с данным показателем у детей районов области ($11,07 \pm 0,16$ г/дм³ и $11,38 \pm 0,22$ г/дм³, $p < 0,05$).

У детей с другими нозологиями отмечались иные закономерности. В группе детей с неаллергическими заболеваниями городов и районов области средний IgG практически не различался и составил $11,51 \pm 0,13$ г/дм³, а более частая встречаемость пониженных значений у детей в городах оказалась статистически незначимой.

Число детей с повышенной продукцией IgG колебалось в пределах от 10 % до 14 % и не имело значимых различий в зависимости от степени антропогенной нагрузки ни в одной из сравниваемых нозологических групп.

Сравнение уровней IgG в крови детей в зависимости от основного диагноза показало, что в группе детей с бронхиальной астмой средняя концентрация IgG была статистически достоверно ниже аналогичного показателя у детей с другими нозологиями и составила $11,19 \pm 0,13$ г/дм³.

Аналогичные закономерности изменений содержания IgG с большей степенью достоверности различий между группами с различными нозологиями зафиксированы у детей городов области.

Средние значения соответствовали $11,07 \pm 0,16$ г/дм³ в группе детей с бронхиальной астмой и $11,50 \pm 0,17$ г/дм³ в группе детей с другой патологией ($p < 0,001$), частота IgG-дефицитных состояний соответственно составила 32,3 % и 24,9 % ($p = 0,004$), а число детей с адаптивно повышенным содержанием IgG статистически значимо было больше в группе детей с другой патологией ($p < 0,05$). На территориях районов в группах детей с аллергическими и неаллергическими заболеваниями выявленные различия были статистически незначимыми, хотя сохранялись те же тенденции к большему угнетению гуморального звена иммунитета у детей, страдающих бронхиальной астмой.

Таким образом, полученные результаты исследований гуморального звена иммунитета позволили заключить, что у детей с бронхиальной астмой и другими нозологиями неаллергической этиологии формируется дисиммуноглобулинемия по уровню иммуноглобулинов класса G с преимущественным угнетением продукции IgG, при этом у детей с бронхиальной астмой наблюдаются более выраженные нарушения иммунологической защиты. В условиях промышленно развитых городов у детей с бронхиальной астмой также наблюдается более выраженное угнетение функции по сравнению с детьми районов. Дети с другими заболеваниями неаллергической этиологии более однородны по этому показателю как в промышленных городах, так и в районах. В обоих случаях в этих группах детей установлены более высокие показатели иммунологической защиты по IgG по сравнению с детьми с бронхиальной астмой. Это может свидетельствовать о том, что химические токсиканты оказывают неблагоприятное воздействие на иммунную систему детей, вызывая недостаточность гуморального звена иммунитета по IgG, преимущественно по типу гипоиимуноглобулинемии. При этом степень нарушений зависит от состояния самой иммунной системы детей и готовности ее к формированию иммунопатологии. В приведенных исследованиях дезадаптивное снижение в достоверно большей степени выражено у иммунокомпрометированных больных бронхиальной астмой по сравнению с детьми с неиммунопатологическими нозологиями. Это, по мнению многих исследователей, является важным фактором риска хронизации аллергических заболеваний, имеющих иммунопатологическую основу, и может способствовать формированию аутоиммунных процессов и утяжелению одновременно тиреоидной патологии и БА.

Сравнительный анализ средних уровней IgG в крови детей по годам жизни от 3 до 15 лет с обобщением результатов по общепринятым возрастным периодам (3–6, 7–9, 10–12, 13–14 лет) выполнен у детей с бронхиальной астмой и другой патологией в целом в зависимости от комплекса воздействия природно-техногенных химических факторов экологического риска (см. приложение Б, табл. 4, 5).

Оценка полученных результатов показала достоверно более низкие значения IgG по сравнению с региональным уровнем у больных как с бронхиальной астмой, так и с другими нозологиями практически во все возрастные периоды – с 3 до 14 лет ($p < 0,0001$). Исключение составляет возраст 6 лет, когда среднegrupповые показатели обследованных детей превышали региональные показатели, соответствующие этому возрасту (рис. 3.28). Это указывает на значительное угнетение гуморального иммунитета у детей с бронхиальной астмой и другими неиммунопатологическими заболеваниями по сравнению со здоровыми детьми в промышленно развитом Пермском регионе. При этом среди обследованных детей отмечалось закономерное увеличение средневозрастных показателей IgG в крови от года к году, но оно было значительно ниже по сравнению со здоровыми детьми.

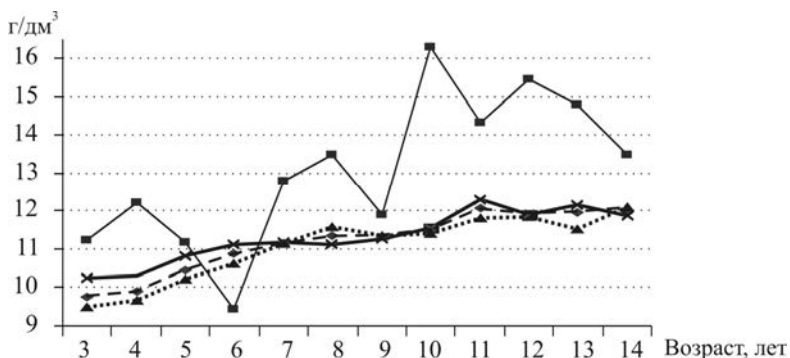


Рис. 3.28. Средневозрастные значения IgG у детей с бронхиальной астмой и другими нозологиями:

—■— — региональная норма;▲..... — дети с БА;
 -◆- — дети всей выборки; —×— — дети с другой патологией

Наиболее интенсивная продукция IgG у детей зарегистрирована в период 5–7 лет, что соответствовало физиологическому иммунному старту, и в 11 лет, когда наступает активация иммунной системы в пред- и пубертатный период. Но функциональная активность иммунитета не достигала у больных астмой

уровня здоровых детей, оставаясь значительно ниже региональных возрастных нормативов и в пубертатный период.

При сравнительном анализе средних значений IgG по годам жизни у детей с бронхиальной астмой выявлены более низкие уровни показателя в 3, 4, 5, 6 и 7 лет, чем у детей с другими нозологиями, в большинстве случаев различия оказались статистически значимыми ($p < 0,05$). В возрасте 8 и 9 лет средние уровни IgG у детей с бронхиальной астмой были выше, чем у детей с другой нозологией ($p < 0,05$), а в 11–13 лет оказались вновь стабильно более низкими. Обобщение по периодам детства подтверждают достоверность таких закономерностей: у детей с бронхиальной астмой в возрастном периоде 3–6 лет и 13–15 лет средние значения IgG статистически значимо меньше по сравнению с детьми с другой патологией ($p = 0,001$ и $p < 0,05$). То есть дети с бронхиальной астмой в эти периоды имели меньшую иммунологическую защиту по сравнению с детьми с неаллергической патологией.

На территориях промышленных городов неблагоприятное действие токсикантов в большей степени влияло на иммунную систему детей с бронхиальной астмой по сравнению с детьми с неаллергическими заболеваниями, обуславливая высокую статистическую значимость различий в среднем. Такие же закономерности прослеживались у них и при сравнительном анализе средних значений IgG по годам жизни. Так, средние значения IgG у детей с астмой в большинстве возрастов (с 3 до 6 лет и с 10 до 14 лет) были статистически значимо ниже, чем у детей с неаллергическими заболеваниями, что обусловлено, вероятно, большим угнетением иммунной системы у детей с бронхиальной астмой, в отличие от иммунитета у детей с другими нозологиями, и только в 7–9 лет выявлена тенденция к повышению за счет активации адаптационных процессов в период иммунного старта. Оценка по возрастным периодам детства показала, что у детей с бронхиальной астмой в 3–6 лет, 10–12 лет и 13–15 лет средние значения IgG регистрировались статистически значимо ниже, чем у детей с другой патологией ($p < 0,05$) (см. приложение Б, табл. 5).

Сравнительный анализ средневозрастной динамики IgG между больными БА в городах и районах показал, что в обеих сравниваемых группах дети 3–6 лет имеют одинаково низкий

уровень IgG. Достоверно более высокий его уровень у больных астмой в районах, по сравнению с детьми городов, наблюдался лишь с 10 лет. Расчеты по возрастным периодам подтвердили статистическую значимость различия в 10–12 и 13–15 лет ($p < 0,05$). Такое превышение можно объяснить лучшей пред- и пубертатной активацией иммунитета функционально более сохраненной иммунной системы у детей с астмой экологически более чистых районов при меньшем хроническом воздействии на них малых доз ксенобиотиков. У детей с другими нозологиями таких закономерностей не выявлено.

Во всех возрастных периодах средние значения IgG практически совпадали в сравниваемых группах и одновременно были значимо выше, чем у детей с БА, в том числе и в младшем возрасте 3–6 лет.

Иммунная система по IgG у детей с неиммунопатологическими заболеваниями оказалась самой сохранной во все возрастные периоды в условиях сочетанного воздействия умеренной техногенной нагрузки и легкого йодного дефицита.

У детей с бронхиальной астмой районов средние значения IgG, по сравнению с детьми с другими нозологиями, имели лишь тенденцию к снижению уровня показателя.

При анализе средних уровней по годам жизни с обобщением результатов по возрастным периодам детства установлены достоверно более низкие значения IgG у больных астмой в возрасте 3–6 лет ($p = 0,01$). Это, вероятно, связано с иммунным звеном патогенеза самой БА и задержкой возрастного становления нормального синтеза иммуноглобулинов, что обуславливает большую подверженность детей с бронхиальной астмой частым респираторно-вирусным инфекциям даже в экологически более благополучных районах. Больные астмой в 3–6 лет остаются группой риска по иммунопатологическим состояниям в условиях легкого йодного дефицита без выраженной техногенной химической нагрузки. Возрастной динамике средних значений уровня IgG у детей с БА соответствовало статистически значимое нелинейное изменение с возрастом числа детей с пониженным уровнем IgG. Их число достоверно снижалось к 7–9 годам

($p < 0,001$) и далее статистически значимо увеличивалось в пубертатном возрасте – 13–14 лет ($p < 0,05$). С 10–12 лет отмечено достоверное увеличение в 2 раза числа детей с повышенным IgG по сравнению с предыдущим возрастом. В условиях экологического неблагополучия городов частота IgG-дефицитных состояний встречалась в 2–3 раза чаще адаптивного повышения его выше нормы, отражая нарастание процессов дезадаптации иммунной системы. В условиях экологического благополучия отмечены их равные соотношения в возрастных группах и достоверно большее число детей с нормальными значениями IgG.

Таким образом, анализ результатов выполненных исследований по оценке содержания иммуноглобулина класса G в крови показал, что в Пермской области у детей с бронхиальной астмой в целом в большинстве возрастов функциональная активность иммунной системы значительно ниже, чем у больных с неаллергической патологией. При этом группу риска по иммунопатологическому состоянию в целом составляют дети 3–6 и 13–15 лет. У детей с бронхиальной астмой в условиях неблагоприятного воздействия токсикантов группа иммунопатологического риска расширяется в возрастном аспекте и охватывает детей более раннего возраста – 3–6 лет и 10–14 лет. Это пролонгирует течение основного заболевания и способствует более частому присоединению другой иммуноассоциированной патологии. Функциональное напряжение иммунной системы в пре- и пубертатном возрасте усугубляет одновременно тиреоидную дезадаптацию и способствует хронизации аллергического процесса у детей с бронхиальной астмой, приводя в ряде случаев к гормонозависимости и инвалидизации.

Дети с бронхиальной астмой районов области, характеризующихся меньшей степенью воздействия экологических факторов на организм, несмотря на лучшие показатели гуморального звена иммунитета в целом, в возрасте 3–6 лет составили группу риска по иммунопатологии. Иммунная система у детей с другими нозологиями характеризовалась более высокой степенью адаптации к токсикантной нагрузке во всех возрастах по сравнению с детьми с бронхиальной астмой. Дезадаптивные изменения иммунной систе-

мы у детей в раннем возрасте могут способствовать более частому формированию тиреоидной патологии в условиях сочетанного воздействия струмогенных факторов природно-техногенного генеза.

Состояние гуморального звена иммунитета по иммуноглобулину класса G у детей с бронхиальной астмой при различных морфофункциональных состояниях щитовидной железы. В условиях сочетанного воздействия на организм струмогенных поллютантов и природного йодного дефицита для поддержания внутреннего гомеостаза происходит напряжение адаптивных процессов, что не может не отразиться на состоянии иммунной и тиреоидной системы. Результаты аналитической оценки состояния гуморального звена иммунитета по уровню IgG в крови у детей с бронхиальной астмой и с другими нозологиями при различных морфофункциональных состояниях щитовидной железы представлены в табл. 3.9.

Таблица 3.9

Содержание IgG в крови детей с бронхиальной астмой и другими нозологиями при различных состояниях щитовидной железы

Состояние щитовидной железы	Группа детей	IgG (M±m), г/дм ³		Достоверность различия между нозологиями (p)
		Дети с бронхиальной астмой	Дети с другими нозологиями	
Дети с тирео-мегалией	Дети всей выборки	11,21±0,18	11,45±0,23	>0,05
	Дети городов	10,90±0,22	11,50±0,30	0,002
	Дети районов	11,34±0,36	11,38±0,35	>0,05
Дети без тирео-мегалии	Дети всех территорий	11,16±0,16	11,53±0,15	0,001
	Дети городов	11,10±0,19	11,51±0,18	0,001
	Дети районов	11,39±0,26	11,57±0,24	>0,05
Достоверность различия между группами	Дети с тирео-мегалией	0,03	>0,05	—
	Дети без тирео-мегалии	>0,05	>0,05	—

Анализ полученных результатов позволил установить, что дети с БА при наличии тирео-мегалии в целом по уровню средних значений IgG в крови не имели статистически значи-

мых различий с аналогичным показателем у детей без зобной трансформации. Но при этом, на фоне наименьшего уровня IgG у детей с БА, ассоциированной с тиреомегалией, промышленных городов, отмечалась тенденция к более низким его значениям по сравнению с детьми без тиреомегалии, что свидетельствует о более выраженном угнетении иммунной системы у детей с БА, ассоциированной с тиреомегалией. Такая же тенденция выявлена и у детей с БА с зобом и без зобной трансформации в районах, но на фоне достоверно более высоких показателей IgG по сравнению с детьми городов. Отсюда следует, что техногенные химические факторы оказывают более выраженное воздействие на формирование дисфункции гуморального иммунитета у детей, чем зобная трансформация. В первую очередь при этом страдают дети с тиреомегалией.

Анализ показателей уровня IgG в крови детей с различным основным диагнозом показал, что у детей с астмой и с тиреомегалией в целом регистрировались меньшие средние значения IgG по сравнению с показателями у детей с другими нозологиями, но различие оказалось статистически недостоверным. При этом в условиях экологического неблагополучия городов у первых средние значения IgG были ниже, чем у детей с неаллергическими заболеваниями при наличии тиреомегалии ($p=0,002$). В районах у детей с тиреомегалией между нозологиями различий не выявлено ($p>0,05$).

Среди всех детей без тиреомегалии дети с астмой в городах также имели статистически значимо меньшие средние значения IgG, чем при других нозологиях ($p=0,001$), а в экологически более чистых районах различий между ними не выявлено ($p>0,05$).

Следовательно, в условиях воздействия техногенных химических факторов у иммунокомпрометированных детей с бронхиальной астмой нарушаются функции иммунной системы по показателю IgG как при наличии тиреомегалии (малоэффективная тиреомегалия экологически обусловленного зоба), так и при нормальном объеме щитовидной железы (недостаточный адап-

тивный ответ или более раннее дезадаптивное снижение). У детей с другими нозологиями, независимо от наличия зубной трансформации, на воздействие техногенных факторов формируется эффективный адаптивный ответ гуморального звена некомпromетированной иммунной системы.

В связи с этим в условиях экологического неблагополучия дети с бронхиальной астмой, ассоциированной с зубной трансформацией, в большей степени составляют группу риска по формированию иммунологической недостаточности по сравнению с детьми с другими нозологиями.

Изменения соотношения средних значений IgG в возрастном аспекте у больных бронхиальной астмой с тиреомегалией и без морфофункциональных изменений щитовидной железы при различной степени воздействия факторов экологического неблагополучия отражены на рис. 3.29.

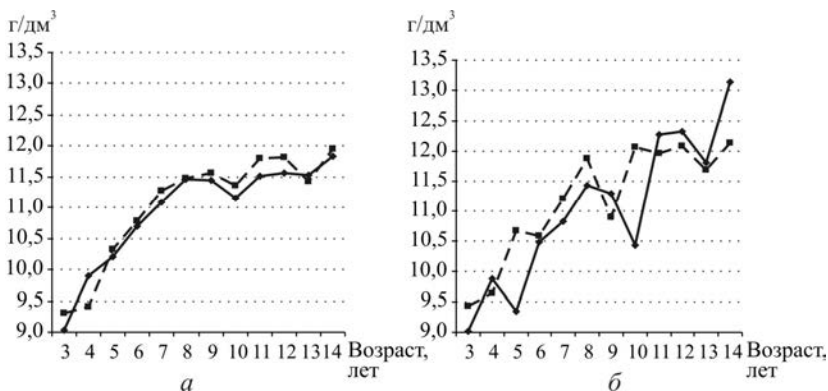


Рис. 3.29. Содержание IgG в крови детей с бронхиальной астмой, ассоциированной и не ассоциированной с зубной трансформацией:

а – города; б – районы;

◆ – дети с БА и зобом; ■ – дети с БА без зоба

Анализ результатов показал, что в условиях экологического неблагополучия городов диаграммы средних уровней IgG у детей с бронхиальной астмой с зобом и без зоба практически совпадают по возрастам. При этом диаграмма динамики

IgG у детей с зобной трансформацией в большинстве возрастов располагается несколько ниже относительно таковой у больных астмой без адаптивной тиреомегалии, отражая тенденцию к более низкой иммунной защите в каждом возрастном периоде. Сравнение групп детей с астмой с тиреомегалией и без нее в районах, при отсутствии статистически значимых различий, в среднем показало более низкую иммунную защиту по IgG у детей с зобом в возрасте 3, 5, 7, 8, 10 лет ($p<0,05$). То есть у детей с бронхиальной астмой, ассоциированной с зобной трансформацией, уже в дошкольном и младшем школьном возрасте гуморальный иммунитет по IgG снижен по сравнению с детьми без зоба. Следовательно, дети 3–7 лет с адаптивной тиреомегалией даже в условиях относительного экологического благополучия составляют группу риска по иммунопатологии.

Графическое отображение возрастной динамики IgG у детей с БА и другими неаллергическими заболеваниями при различном состоянии щитовидной железы и степени воздействия природно-техногенных факторов представлено на рис. 3.30. Установлено, что в условиях экологического неблагополучия городов дети с бронхиальной астмой и зобной трансформацией отличались от детей с другими нозологиями достоверно более низким уровнем иммунологической защиты за счет более низкого содержания IgG в крови в 3, 4, 5, 10, 13 и 14 лет, что соответствует раннему периоду детства и периоду пубертата. У детей с БА без тиреомегалии, по сравнению с детьми с другими нозологиями, при достоверно более низком содержании IgG в крови изменения уровня средних значений IgG с возрастом указывали на более низкую функциональную активность гуморального иммунитета практически во всех возрастах со статически значимыми различиями в 3, 5, 10, 11 лет. В районах области дети с бронхиальной астмой и тиреомегалией, несмотря на отсутствие различий в целом от таких же детей с другими нозологиями, имели меньшие средние значения IgG в крови в период от 3 до 7 лет со статистически значимыми различиями в последних трех возрастах ($p<0,05$).

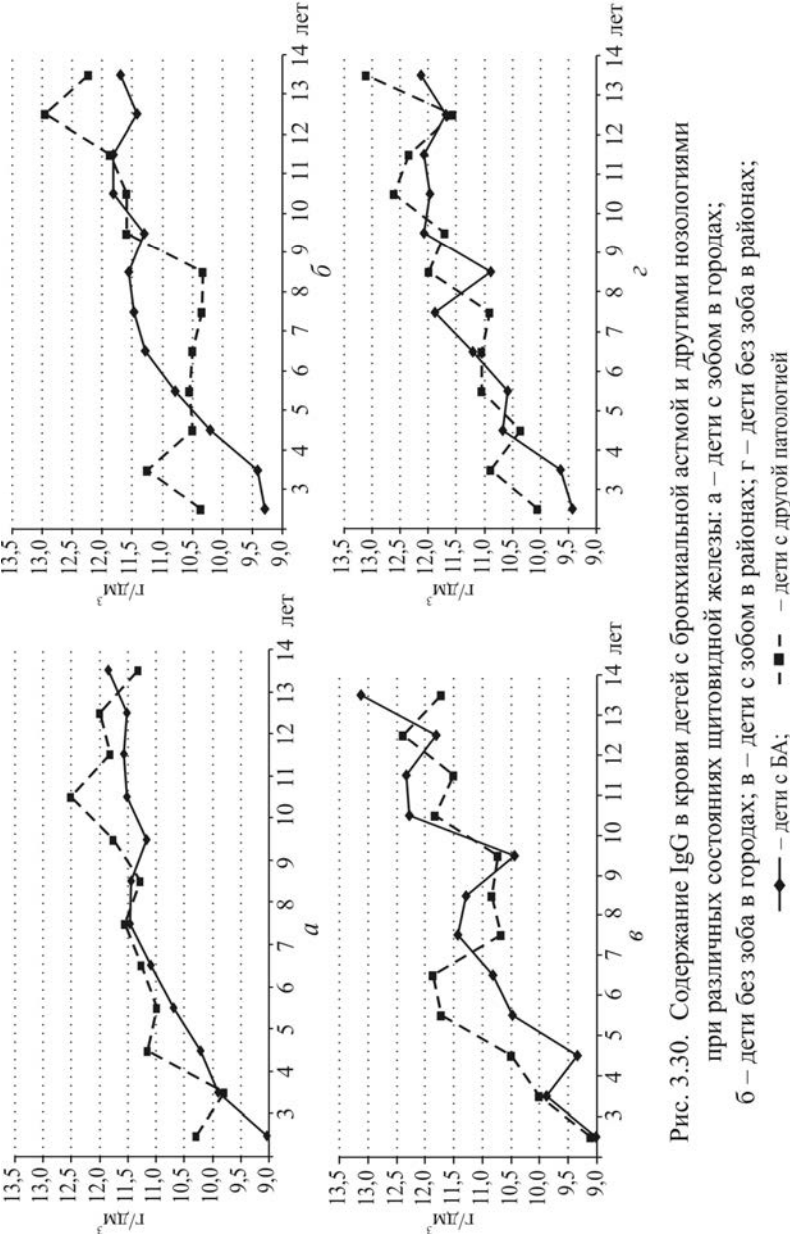


Рис. 3.30. Содержание IgG в крови детей с бронхиальной астмой и другими нозологиями при различных состояниях щитовидной железы: а — дети с зобом в городах; б — дети без зоба в городах; в — дети с зобом в районах; г — дети без зоба в районах;

Аналогичные соотношения показателя выявлены у детей с БА без тиреомегалии в 3–6 лет, проживающих в районах.

Таким образом, у детей с БА в возрасте 3–6 лет иммунная защита значительно снижена по сравнению с детьми с другими нозологиями, так как в условиях сочетанного йодного дефицита и техногенной химической нагрузки происходит замедление ее функционального развития, а более часто выявляемая адаптивная тиреомегалия в условиях экологического неблагополучия может расцениваться как маркер дезадаптивного иммунодефицитного состояния.

Выявленные закономерности позволяют сказать, что у детей с БА в условиях техногенного загрязнения и йодного дефицита происходит усугубление патогенетически обусловленной иммунологической недостаточности. Развитие ранней адаптивной тиреомегалии при нарушенных функциях иммунной системы при БА менее эффективно по сравнению с адаптивной тиреомегалией при заболеваниях неиммунопатологического генеза. Она не приводит к восстановлению иммунологической защиты и может рассматриваться как начало дезадаптивного процесса, а в условиях иммунопатологического состояния может приобретать новые патологические качества и вести к развитию аутоиммунных процессов в последующие годы.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что в промышленно развитой Пермской области с умеренно-легким йодным дефицитом дети с бронхиальной астмой практически во всех возрастных группах имели значительное снижение гуморального звена иммунитета по уровню IgG по сравнению с региональными нормами. При этом уровень техногенной химической нагрузки, морфофункциональное состояние щитовидной железы, возраст являлись факторами, усугубляющими патогенетически обусловленную склонность к иммунопатологическим состояниям. Приоритетным из перечисленных факторов, вероятно, является токсикантная нагрузка на организм. Именно в условиях повышенной техногенной химической нагрузки проявляется потенциальная патогенетическая склонность детей с БА к иммунопатологическому состоянию, чаще формируется тиреомегалия, которая в дальнейшем начинает

проявлять взаимовлияние и способствует снижению иммунитета, в первую очередь, у детей с БА.

Наибольшее иммуносупрессивное воздействие техногенная химическая нагрузка оказывает на детей с бронхиальной астмой в возрасте 3–6 и 10–14 лет.

Дезадаптивное снижение гуморального иммунитета по IgG в крови в большей степени выражено у иммунокомпрометированных больных бронхиальной астмой по сравнению с неиммунопатологическими нозологиями. Это является важным фактором риска хронизации аллергических заболеваний, имеющих иммунопатологическую основу, может способствовать формированию аутоиммунных процессов и утяжелению одновременно тиреоидной патологии и БА.

Состояние фагоцитарной активности нейтрофилов у детей с бронхиальной астмой и тиреомегалией. Аналитическая оценка фагоцитарной активности нейтрофильных лейкоцитов, являющейся неспецифическим фактором резистентности организма, у детей с бронхиальной астмой в Пермской области выявила отклонения от возрастной нормы в 41,3 % случаев, что было достоверно больше, чем у больных с неаллергической патологией (36,3 %, $p < 0,05$) (см. приложение Б, табл. 6). Отклонения анализируемого показателя у детей представлены преимущественно фагоцитарной недостаточностью (26,6 % случаев) и лишь в 13,7 % случаев – адаптивным повышением фагоцитоза. По частоте встречаемости фагоцитарной недостаточности иммунокомпрометированные больные бронхиальной астмой превосходили детей с другими нозологиями (26,6 % и 21,9 % соответственно, $p < 0,05$). Среднее значение процента фагоцитоза у детей с астмой также оказалось статистически значимо ниже по сравнению с группой детей с неаллергической патологией ($44,6 \pm 0,85$ и $45,9 \pm 0,86$ соответственно, $p < 0,05$).

Фагоцитарная активность лейкоцитов у детей с бронхиальной астмой варьировала в зависимости от степени воздействия техногенной химической нагрузки. При одинаковой эндемичности территорий городов и районов области, в среднем легкой-умеренной степени, но различной интенсивности токсикантной нагрузки на организм наиболее низкий процент фагоцитоза за-

регистрирован у детей городов ($44,0 \pm 1,0 \%$) по сравнению со всей выборкой детей и группой детей районов ($p < 0,05$). Также более низкая фагоцитарная активность определена у больных с астмой по сравнению с аналогичным показателем в группе детей с другой патологией, причем в группе детей районов различие имело статистическую значимость ($p < 0,05$), что можно объяснить патогенетическим иммунопатологическим состоянием при бронхиальной астме. У детей городов снижение фагоцитарной активности статистически значимых различий между группами с различными нозологиями не имело.

У детей с бронхиальной астмой в III и V зонах, характеризующихся различной степенью воздействия природно-техногенных химических факторов, достоверность различий средних значений фагоцитоза значительно увеличилась (табл. 3.10).

Среднее значение фагоцитоза в V зоне составило $42,5 \pm 1,0 \%$, что было статистически значимо ниже, чем у больных бронхиальной астмой в III зоне ($48,6 \pm 2,5 \%$, $p = 0,0001$) и в целом у всех детей городов Пермской области. Частота встречаемости случаев фагоцитарной недостаточности в V зоне детей в 2 раза превышала таковую в III зоне ($p < 0,001$). В III зоне больные бронхиальной астмой в 2,4 раза чаще имели адаптивно повышенный уровень фагоцитоза по сравнению с показателем у детей с бронхиальной астмой V зоны ($p = 0,001$).

Неспецифическая резистентность организма у больных астмой I зоны, испытывающих воздействие техногенных химических факторов при нормальном природном йодном обеспечении, характеризовалась показателями средних значений фагоцитоза и частотой случаев фагоцитарной недостаточности, не имеющими различий с таковыми у детей V зоны, но статистически значимо более низкими по сравнению с показателями у детей III зоны ($p < 0,05$). Это свидетельствует о большем негативном влиянии на иммунную систему техногенных химических факторов по сравнению с йодным дефицитом. В каждой из этих зон фагоцитарная активность нейтрофилов у детей с бронхиальной астмой имела тенденцию к меньшим значениям по сравнению с детьми с другими нозологиями, более выраженную в III зоне ($p < 0,1$), что требует дальнейшего изучения и объяснения.

Таблица 3.10
Фагоцитарная активность нейтрофилов у детей с бронхиальной астмой и другой патологии

Группы детей	Фагоцитарная активность нейтрофилов	Дети III зоны		Дети I зоны		Дети V зоны		Достоверность различия между III и V зонами (p)	
		Частота отклонений показателя (M±m), %	Среднее значение (M±m), %	Частота отклонений показателя (M±m), %	Среднее значение (M±m), %	Частота отклонений показателя (M±m), %	Среднее значение (M±m), %	Частота отклонений показателя	Средние значения
Все обследованные дети (n=638)	Ниже нормы	12,4±2,2		**27,9±5,4	*43,5±4,0	31,7±2,4		<0,001	
	Выше нормы	23,5±2,8	49,6±1,7	#11,6±3,8		9,8±1,5	42,7±1,3	<0,001	<0,0001
Дети с бронхиальной астмой (n=324)	Норма	64,2±3,2		60,5±5,9		58,5±2,6		>0,05	
	Ниже нормы	15,2±3,5		#33,3±8,7	**41,3±7,2	32,4±3,3		0,001	
	Выше нормы	23,8±4,2	48,6±2,5	13,3±6,3		9,8±2,1	42,5±1,0	0,001	0,0001
	Норма	61,0±4,7		53,3±9,2		57,8±3,5		>0,05	
Дети с другими нозологиями (n=314)	Ниже нормы	9,9±2,7		#25,0±6,9		30,9±3,6		<0,001	
	Выше нормы	23,1±3,8	50,5±2,3	10,7±4,9	#44,6±5,0	9,7±2,3	43,0±1,8	0,002	<0,0001
	Норма	66,9±4,3		64,3±7,6		59,4±3,8		>0,05	
Достоверность различия между нозологиями (p)	Фагоцитоза ниже нормы	>0,05		>0,05		>0,05		–	–
	Фагоцитоза выше нормы	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	–	–
	Фагоцитоза в норме	>0,05		>0,05		>0,05		–	–

* **, # – достоверность различия <0,001, <0,01 и <0,05 между соответствующими показателями у детей I и III зоны

Сравнение фагоцитарной защиты у детей при различных состояниях щитовидной железы в группе больных бронхиальной астмой в целом и по годам жизни показало, что число детей со сниженной фагоцитарной активностью лейкоцитов при сочетании астмы с зобной трансформацией в 1,5 раза превышает показатель у детей с бронхиальной астмой без зоба (32,4 % против 22,4 %, $p<0,01$) (табл. 3.11). При отсутствии тиреомегалии достоверно чаще наблюдались нормальные возрастные показатели неспецифической иммунной защиты по фагоцитозу ($p<0,05$). Среднее значение процента фагоцитоза при зобной трансформации у больных астмой соответствовало $43,1\pm1,9$, у детей с нормальным объемом щитовидной железы статистически значимо выше ($46,3\pm1,7$, $p<0,01$). Дети с бронхиальной астмой в сочетании с тиреомегалией отличались более низкими средними показателями фагоцитоза и от больных с другими нозологиями ($p=0,02$), чего не наблюдалось при сравнении между нозологиями детей без зоба.

Выявленные закономерности свидетельствуют о том, что уровень неспецифической резистентности по фагоцитарной активности лейкоцитов у детей с бронхиальной астмой зависит не только от интенсивности воздействия токсикантной нагрузки на организм, но и от состояния щитовидной железы. При этом неспецифическое звено иммунитета значительно страдает при течении БА на фоне зобной трансформации. На иммунную систему детей с бронхиальной астмой с тиреомегалией и с нормальным объемом щитовидной железы природно-техногенные химические факторы оказывали различное по интенсивности воздействие.

Больные астмой с зобной трансформацией в I и V зонах имели статистически значимо более низкий средний уровень фагоцитоза по сравнению с детьми без зоба ($p<0,01$). Дети III зоны, независимо от состояния щитовидной железы, имели практически одинаковый средний уровень фагоцитоза ($p>0,05$), который был достоверно выше по сравнению с больными астмой в I и V зонах. Степень достоверности различий оказалась выше у детей с зобной трансформацией ($p=0,001$) в отличие от детей без тиреомегалии ($p=0,01$).

Таблица 3.11

Фагоцитарная активность нейтрофилов у детей с бронхиальной астмой и другими нозологиями при различных состояниях щитовидной железы и интенсивности воздействия природно-техногенных химических факторов

Группы детей	Фагоцитарная активность нейтрофилов (M±m), %									Достоверность различий (p)			
	Дети всей выборки		Дети с тиреомегалией				Дети без тиреомегалии						
	с зобом	без зоба	V зона	I зона	III зона	V зона	I зона	III зона	Между детьми с зобом и без зоба (2-3) (4-7) (6-9)	Между детьми V и III зон (7-9)			
			4	5	6	7	8	9					
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Все обследованные дети (n=778)	44,4±1,3	46,1±1,1	42,0±2,0	45,8±6,1	49,4±2,2	43,4±1,6	42,9±3,8	49,8±1,8	0,046	>0,05	>0,05	0,0001	<0,0001
Дети с бронхиальной астмой (n=405)	43,1±1,9	46,3±1,7	41,0±2,3	35,3±5,8	49,1±4,1	45,4±2,3	42,8±4,5	48,3±2,0	0,007	0,01	>0,05	0,001	0,01
Дети с другими нозологиями (n=373)	46,8±2,6	45,4±1,5	44,9±3,1	51,0±6,7	49,7±5,6	43,8±1,9	42,9±4,9	50,8±2,8	>0,05	>0,05	>0,05	0,03	<0,001
Достоверность различия между нозологиями (p)	0,023	>0,05	0,04	0,01	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	-	-	-	-	-

Следовательно, в условиях воздействия техногенных химических факторов как при сопутствующем природном йодном дефиците (V зона), так и при нормальном его обеспечении (I зона) адаптивная тиреомегалия являлась неэффективной. Она сопровождалась дезадаптивным состоянием со снижением функциональной активности фагоцитоза. Фагоцитарная активность нейтрофилов у детей с БА без тиреомегалии на этих территориях оказалась выше. У детей III зоны с бронхиальной астмой с зобом и без зоба в условиях легкого йодного дефицита при отсутствии токсикантной нагрузки неспецифический иммунитет страдал достоверно меньше, чем у детей в V зоне. Возможно, адаптивная тиреомегалия при этом оказалась более эффективной и способствовала поддержанию иммунологического гомеостаза. В связи с этим больные бронхиальной астмой с тиреомегалией на промышленно развитых территориях, в отличие от таковых без зоба, являются группой большего риска по недостаточности фагоцитарной активности лейкоцитов как в условиях йодного дефицита, так и при нормальном его обеспечении.

У детей с другими нозологиями выявлены иные соотношения показателей. Установлено, что между детьми с зобом и без зоба нет статистически значимых различий ни в целом, ни в условиях сочетанной природно-техногенной нагрузки, ни на экологически чистых территориях районов с легким йодным дефицитом.

При сравнении фагоцитарной активности лейкоцитов у детей с бронхиальной астмой с зобом и без зоба в V, III и I зонах с больными неаллергической патологией соответствующих групп выявлен достоверно меньший уровень фагоцитоза у детей с бронхиальной астмой с зобом в V и I зонах ($p < 0,05$, $p = 0,01$). В остальных группах сравнения отмечена лишь тенденция к более низкому фагоцитозу у детей с бронхиальной астмой.

Таким образом, результаты проведенных исследований фагоцитарной активности нейтрофилов у детей Пермской области свидетельствуют о том, что при отсутствии токсикантной нагрузки дети с бронхиальной астмой имеют достоверно лучшую иммунологическую защиту при любом состоянии щитовидной железы в отличие от детей промышленно развитых территорий. В условиях антропогенной нагрузки больше страдает врожден-

ный иммунитет у детей с зобом как при бронхиальной астме, так и при другой патологии, но среди всех групп и нозологий регистрируется большая выраженность нарушений при бронхиальной астме. При этом техногенные химические факторы оказывают более выраженное повреждающее воздействие на процессы фагоцитоза по сравнению с йодным дефицитом.

3.4.3. Состояние системы антиоксидантной защиты организма у детей с бронхиальной астмой и зобом

Известно, что в условиях хронического действия техногенных химических факторов активность кислородзависимых реакций перекисного окисления липидов (ПОЛ) в организме в результате интенсивного окислительного стресса может превысить способность антиоксидантной системы (АОС) к нейтрализации образующихся свободно-радикальных форм кислорода (В.Ю. Альбицкий, А.А. Баранов, 1978, 1986). В этом случае реакции перекисного окисления липидов из регуляторного фактора превращаются в одно из важных звеньев в патогенезе деструктивных изменений на уровне тканевых, клеточных и внутриклеточных структур, следствием чего является формирование целого ряда заболеваний воспалительного и невоспалительного характера (Э.А. Юрьева и соавт., 1995; Т.В. Юдина и соавт., 2000; Б.Т. Величковский, 2003).

В связи с этим у детей, страдающих зобассоциированной бронхиальной астмой в условиях хронического воздействия природно-техногенных факторов малой интенсивности, выполнено исследование состояния системы «активность окислительных процессов – антиоксидантная защита» по показателю общей антиоксидантной активности (АОА) и содержанию малонового диальдегида (МДА) в плазме как конечному продукту перекисеобразования. Результаты исследования представлены в табл. 3.12.

Оценка результатов исследований свидетельствует о формировании дисбаланса в системе «активность окислительных процессов – антиоксидантная защита» в сторону напряжения и последующего истощения данного звена компенсаторно-приспособительных механизмов. Несмотря на то, что у всего контингента обследованных детей не выявлено статистически достоверного

увеличения интенсивности процессов свободно-радикального окисления (средние концентрации содержания МДА в сыворотке крови находятся в пределах нормы), отмечается тенденция к накоплению продуктов перекисного окисления липидов (превышение верхней границы нормы данного показателя в 1,5–2 раза у 15–25 % детей, а на отдельных территориях – у 26–46 % детей от числа обследованных).

Таблица 3.12

Состояние системы «активность окислительных процессов – антиоксидантная защита» у детей с зобассоциированной бронхиальной астмой

Группа детей	Группа наблюдения (M±m)	Достоверность различий с физиол. нормой (P)	Дети с пониженным уровнем, %	Дети с нормальным уровнем, %	Дети с повышенным уровнем, %
Содержание малонового диальдегида в сыворотке крови, нмоль/см ³					
Дети всей выборки	2,37±0,27	Норма	0,5	83,3	16,2
Дети городов	2,34±0,11	Норма	0,0	82,8	17,2
Дети районов	2,38±0,36	Норма	0,8	88,3	10,9
Антиоксидантная активность плазмы крови, %					
Дети всей выборки	42,97±2,22	0,03	20,8	10,3	68,9
Дети городов	42,90±2,16	0,01	27,4	6,9	66,0
Дети районов	43,02±2,84	0,04	15,5	4,8	79,7

При этом в промышленных городах с сочетанным воздействием природно-техногенных факторов количество детей с повышенным уровнем содержания МДА в сыворотке крови в 1,6 раза превышало аналогичный показатель в районах с монофакторным воздействием и составило соответственно 17,2 % и 10,9 %. Данный факт свидетельствует о преобладании окислительных процессов на клеточном уровне, соответствующих стадии переактивации адаптационных реакций, и накоплении в организме токсичных продуктов процессов пероксидации в ответ на хроническую экспозицию малых концентраций химических веществ и о дополнительном повреждающем воздействии на цитоплазматическую мембрану клеток.

Нарушение антиокислительной защиты организма в среднем по всем обследованным детям выявлено практически в 90 % случаев, что свидетельствует о нарушении реактивности регуляторных механизмов адаптационно-приспособительных реакций. Несмотря на то, что средняя величина активности антиокислительной защиты, составляющая $43,0 \pm 2,2$ %, статистически достоверно превышала физиологическую норму ($36,2 \div 38,6$ %), структура выявленных отклонений показателя имела разнонаправленный характер. С одной стороны, в 68,9 % случаев отмечено повышение уровня антиоксидантной активности в 1,4–1,8 раза ($p < 0,01$), что свидетельствует о компенсаторной активации системы антиоксидантной защиты в организме в ответ на воздействие повреждающих факторов. С другой стороны, у 21 % детей зарегистрировано снижение данного показателя в 1,5–1,7 раза ($p < 0,02$) по сравнению с физиологической нормой, что соответствует «стрессовой» фазе адаптационно-приспособительных механизмов вследствие перенапряжения и последующего истощения антиокислительных функций в ответ на процессы пероксидации. При этом в зависимости от комплекса воздействующих факторов интенсивность процессов напряжения и перенапряжения в АОЗ выявлена различной. В промышленных городах выявлено большее количество детей, имеющих состояние антиоксидантной системы в стадии перенапряжения (27,4 %), что в 1,8 раза выше по сравнению с детьми районов (15,5 %, $p < 0,02$). Среди детей районов зарегистрировано, в свою очередь, большее количество детей с компенсаторным напряжением АОЗ. Количество детей с повышенным уровнем АОА составляло 79,7 %, что в 1,2 раза выше ($p < 0,05$) по сравнению с детьми промышленно-развитых территорий.

Выявление и оценка зависимости «факторы токсикантной нагрузки в организме – клинико-лабораторные показатели антиоксидантного статуса» позволили установить наличие тесных статистически достоверных взаимосвязей между показателями окислительного стресса, антиоксидантной защиты и уровнем циркуляции в крови органических соединений и ряда металлов. При этом баланс показателей антиоксидантного статуса у детей нарушается при воздействии повышенных концентраций как органических соединений, так и ряда металлов (рис. 3.31).

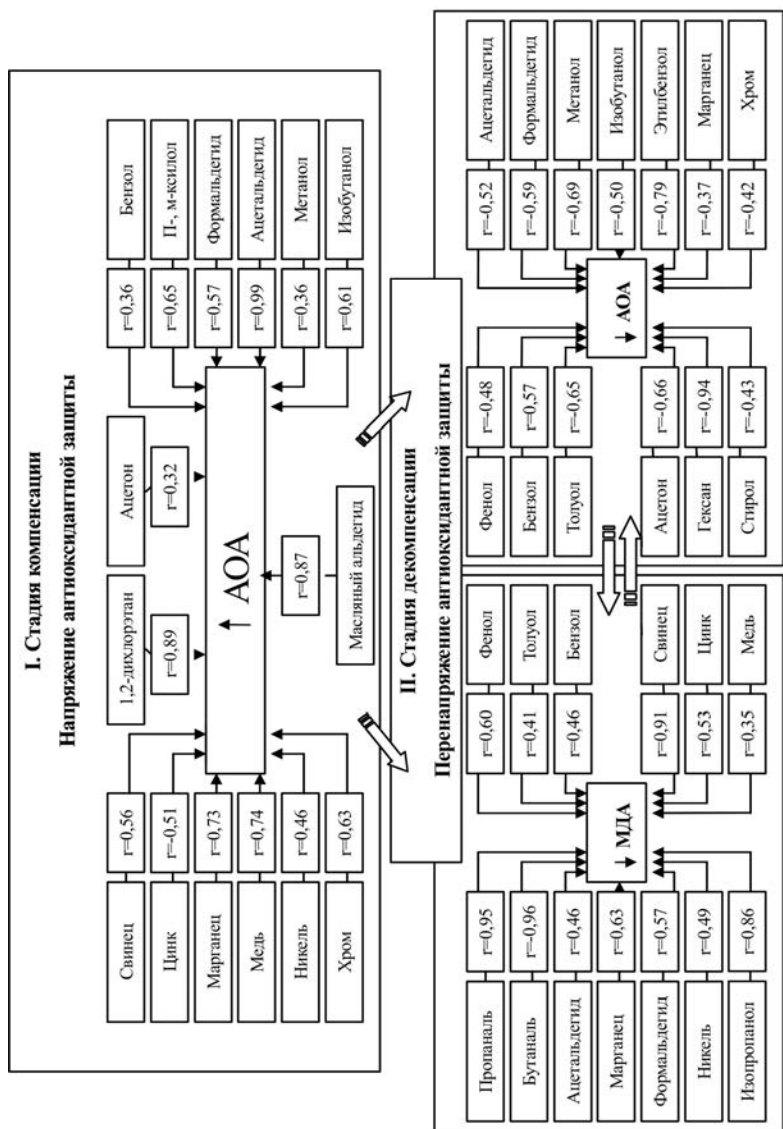


Рис. 3.31. Точки реализации повреждающего воздействия токсикантов на антиоксидантную систему

Такие токсичные компоненты, как формальдегид и его производные (масляный альдегид, ацетальдегид), бензол и его производные (этилбензол, толуол, п-, м-ксилолы), одноатомные спирты (метилловый, изобутиловый), ацетон, фенол, стирол, 1,2-дихлорэтан, металлы (марганец, хром, никель, свинец), оказывают в малых концентрациях как прямое, так и обратное влияние на интенсивность антиоксидантной активности и прямое воздействие на скорость пероксидации в организме.

Таким образом, у детей с зобассоциированной бронхиальной астмой, обусловленной воздействием комплекса факторов внешней среды, изменения интенсивности реакций ПОЛ и систем их регуляции в процессе адаптации к неблагоприятным внешним воздействиям носят фазовый характер и определяются наличием комплекса системных перестроек, в том числе и в антиоксидантной системе, влияющих в конечном итоге на состояние неспецифической резистентности организма, усугубление которых приводит к развитию специфического патологического процесса. Длительная гиперпродукция активных форм кислорода в организме в ответ на повреждающее действие факторов среды обитания может увеличивать напряженность соматогенного стресса, вызванного основным патологическим процессом, вероятность более глубоких нарушений иммунной и нейроэндокринной систем, а также злокачественной трансформации клеток за счет повреждения генома.

Глава 4

Обоснование принципов и оценка эффективности расширения и оптимизации базисной терапии бронхиальной астмы у детей с зобом на фоне повышенной контаминации биосред

4.1. Современные аспекты лечения бронхиальной астмы у детей

Современное лечение бронхиальной астмы у детей за последние 10–15 лет претерпело существенные изменения. В основу его положено представление о БА как хроническом, в большинстве своем иммунном, воспалении бронхов. Такая концепция обусловила раннее включение в базисную терапию БА у детей и длительное использование противовоспалительных средств, независимо от возраста формирования заболевания (GINA, 2002). При обострении заболевания или при отсутствии контроля над симптомами в период неполной ремиссии они используются, как правило, в сочетании с бронходилататорами короткого или длительного (продолжительного) действия в режиме по требованию. Препаратами выбора в группе противовоспалительных средств при лечении БА у детей, как и у взрослых, признаны в последние годы ингаляционные глюкокортикоиды (ИГК), которые потеснили кромоны, считавшиеся ранее золотым стандартом в лечении БА. Обсуждается вопрос о применении ИГК в режиме гибкого дозирования. При легком и средне-тяжелом течении БА у детей в качестве альтернативного препарата для проведения базисной противовоспалительной терапии с 6-летнего возраста рекомендуется антилейкотриеновый препарат – монтелукаст. В группе бронходилататоров предпочтение отдается современным β_2 -агонистам продолжительного действия, которые используются в качестве неотложной терапии при острых симптомах бронхиальной обструкции и в качестве длительной поддерживающей терапии для эффективного предотвращения провокации различными триггерами. Доказана высокая

эффективность комбинации их с ИГК, которая позволяет улучшить контроль за симптомами течения БА без повышения дозы гормональных препаратов и успешно используется как в качестве средства базисной терапии, так и в качестве средства скорой помощи (И.И. Балаболкин, 2003). В некоторых случаях назначаются метилксантины, преимущественно дюрантные формы и реже – группа селективных М-холинолитиков (ипратропиум бромид). Общепринято ступенчатое лечение БА с учетом зеленой, желтой и красной зоны, заключающееся в переводе больного на более низкую ступень с уменьшением объема лечения при эффективной терапии на предыдущей, более высокой ступени, с улучшением состояния.

Несмотря на достигнутые успехи в лечении, проблема терапии БА у детей остается одной из ведущих в клинической практике педиатров и аллергологов. Важно достижение устойчивой клинической ремиссии, особенно трудной в условиях воздействия сочетанных факторов экологического неблагополучия, которые негативно влияют на течение иммунного воспаления в бронхиальном дереве и обуславливают резистентность манифестных или латентных проявлений бронхоспазма даже к регулярно проводимой современной базисной терапии.

Помимо базисной терапии, объем которой определяется степенью тяжести заболевания, на современном этапе активно изучается применение различных иммуномодулирующих препаратов у детей с БА при рецидивирующих вирусно-бактериальных инфекциях. Частые обострения респираторно-вирусных заболеваний являются, с одной стороны, манифестными клиническими проявлениями вторичных иммунодефицитных состояний, с другой – наиболее частыми триггерными факторами обострения БА. Они обуславливают также формирование, на фоне существующей бытовой, пищевой или пылевой, дополнительно еще и бактериальной сенсибилизации (Ю.Л. Мизерницкий, 2002). Доказано, что персистирующие вирусно-бактериальные ассоциации у больных БА воздействуют на раннюю и особенно позднюю фазу аллергического ответа. Тем самым частые ОРВИ постоянно поддерживают в бронхах хроническое иммунное воспаление, которое способствует по-

степенному переходу обратимой обструкции бронхов в необратимую (А.Г. Чучалин, 1995; И.И. Балаболкин, 2003).

В последние годы созданы и активно изучаются новые препараты – метаболические цитопротекторы – с выраженной антигипоксантной и антиоксидантной направленностью действия (реамберин, цитофлавин, мексидол). Широко изучаются механизмы и эффективность действия препаратов на основе янтарной кислоты у взрослых и детей при различных инфекционных заболеваниях и критических состояниях для устранения метаболических нарушений при острой интоксикации (В.В. Афанасьев, 2005). Но недостаточно изучены вопросы эффективности использования их у больных с хронической соматической патологией, проживающих в условиях высоко-развитой промышленности и природного многоэлементного дефицита микро- и макроэлементов, сопровождаемых нарушением энергетического обмена и развитием хронической экзо- эндогенной интоксикации. В частности, это касается детей с бронхиальной астмой, ассоциированной с йоддефицитными состояниями и высокой контаминантной нагрузкой биосред, сопровождаемыми, как правило, выраженными нарушениями метаболизма, обуславливающими недостаточную эффективность проводимой противовоспалительной терапии.

Нарушение главного и жизненно необходимого пути метаболизма и образования энергии – аэробного гликолиза – ведет к дефициту синтеза АТФ и гипоксии. Любая гипоксия сопровождается энергодефицитом и ацидозом, вызывающими в клетках активацию таких патохимических каскадных реакций, как образование свободных радикалов (оксидантный стресс) и эксайтотоксический эффект, которые усугубляют нарушенный синтез АТФ в митохондриях. Длительная патохимическая взаимоподдержка таких реакций сопровождается развитием и прогрессированием эндогенной интоксикации и, в первую очередь, страдают органы, которые являются ключевым звеном функциональных систем (легкие), либо осуществляют регуляторную функцию (щитовидная железа, иммунная система).

В результате, первично возникшая у предрасположенных детей БА в условиях антропогенной нагрузки и зобной энде-

мии, сопровождаемая нарастающей эндогенной интоксикацией, склонна прогрессировать и принимать хроническое течение. Накопление контаминантов в биосредах и сниженный тиреоидный гормоногенез становятся взаимоусугубляющими факторами прогрессирования энергодифицитного метаболизма, активации свободно-радикального процесса и нарушений ПОЛ. С биохимических позиций понятными становятся причины частого отсутствия полного контроля над симптомами БА у детей на фоне только базисного противовоспалительного лечения или некупированного скрытого бронхоспазма и в целом более тяжелого течения заболевания в промышленных городах по сравнению с сельской местностью.

Организм в патологических условиях при резком снижении активности НАД-зависимых ферментов цикла Кребса активирует, в первую очередь, сукцинатдегидрогеназный шунт с целью активации антиоксидантных защитных сил. Одновременному выполнению этих двух требований способствует внедрение в клиническую педиатрическую практику реамберина – препарата янтарной кислоты (А.А. Ананенко, 1983; В.В. Афанасьев, 2005). Это новый антигипоксикант, предназначенный для коррекции базовых системных нарушений и способный воздействовать на указанные выше патологические метаболические процессы. Применение реамберина при БА в комплексной патогенетической терапии с базисными противовоспалительными препаратами на практике оказалось высокоэффективным.

Биологическая роль янтарной кислоты в организме заключается в пополнении пула органических кислот цикла Кребса, значительно нарушающегося при эндотоксикозе и гипоксии, что является важнейшим механизмом поддержания энергогомеостаза (А. Ленинджер, 1966). Для пополнения пула всех органических кислот цикла Кребса достаточно экзогенного введения лишь одного сукцината за счет существования «малатного челнока» (М.Н. Кондрашова, 1976, 1979, 1996; Е.И. Маевский, 1989).

Экспериментально доказано, что экзогенное поступление в организм янтарной кислоты дополнительно стимулирует и активность фермента сукцинатдегидрогеназы и восстанавливает активность ключевого окислительно-восстановительного фер-

мента дыхательной цепи митохондрий клеток – цитохромоксидазы (Л.А. Самарченко, 1989). Янтарная кислота способна оказывать прямое воздействие на клеточный метаболизм и на транспорт свободного кислорода в ткани. Кроме этого, янтарная кислота стимулирует метаболизирующую функцию печени по отношению к ксенобиотикам, усиливая II фазу их биотрансформации и детоксикации (В.В. Афанасьев, 2005), повышает устойчивость мембран гепатоцитов к радикальному окислению. Антигипоксический эффект янтарной кислоты заключается в снижении концентрации в крови лактата, пирувата, цитрата – кислых интермедиаторов цикла Кребса в патологических условиях (Т.Г. Березов, 1983). Однако использование препаратов – производных янтарной кислоты как метаболических цитопротекторов с целью уменьшения патохимического каскада и его метаболических последствий в терапии зобассоциированной БА в условиях воздействия техногенных химических факторов до настоящего времени остается недостаточно изученным.

Длительное воздействие промышленных ксенобиотиков в условиях зобной эндемии при отсутствии метаболической коррекции постепенно ведет у детей с БА к синдрому полиорганной недостаточности, развивающемуся как проявление многокомпонентного воздействия агрессивных медиаторов, цитокинов и свободных радикалов различной природы, влияющих на функциональную активность и структурную целостность клеток – структурно-функциональную единицу органов и систем. В первую очередь, несомненно, будет страдать функция жизнеобеспечивающих систем (легкие, желудочно-кишечный тракт, нервная и эндокринно-тиреоидная система), со стороны которых и наблюдается наибольшее число сопутствующей патологии. Проведение реамберинотерапии программированной инфузионно-корректирующей терапии нарушенного метаболизма на клеточном уровне открывает возможности профилактики и коррекции функциональной полиорганной недостаточности, нарастающей параллельно сроку проживания ребенка в условиях контаминантной нагрузки, накопления негативных последствий воздействия промышленных контаминантов в виде эндогенной интоксикации, снижения скорости их биотрансформации в биосредах и выве-

дения из организма, частоте усугубляющих гипоксию присоединяющихся интеркуррентных заболеваний.

Современные научные данные не располагают результатами детальной оценки факторов риска формирования, степени распространенности, особенностей течения, морфофункциональных и клинических проявлений ассоциированных форм бронхиальной астмы и тиреомегалии у детей, обусловленных сочетанным воздействием природного йодного дефицита и техногенной химической нагрузки. При диагностике не ставится задача раннего выявления ассоциированных форм БА и тиреомегалии, существующие методы коррекции и профилактики не учитывают их тесной взаимосвязи с воздействием факторов природно-техногенного генеза. Вследствие этого традиционные схемы лечения в соответствии с медико-экономическими стандартами не всегда патогенетически успешны и зачастую не способствуют предотвращению дальнейшего развития взаимосвязанных процессов и инвалидизации.

Отсутствие научно-обоснованного учета этиопатогенеза ассоциированных форм БА и тиреомегалии не позволяют своевременно диагностировать и адекватно оценивать степень тяжести взаимосвязанной патологии, а также не позволяют в целом прогнозировать вероятность развития фенотипической манифестации заболеваний с генетической предрасположенностью.

Кроме того, указанные представления не учитывают наличия и степени воздействия токсикантной нагрузки на организм, а следовательно, не объясняют особенностей и степени проявления дисфункций антиоксидантного, иммуноаллергологического, тиреоидного статусов, которые могут быть скрыты у детей в допубертатный период определенными клиническими масками, но выявляются при популяционных обследованиях. Имеющиеся представления недостаточно точно позволяют интерпретировать изменение соотношений основных тиреоидных гормонов у детей с БА, так как не учитывают сочетанного воздействия токсикантов и йодного дефицита на организм, а также возможного влияния низкосекретируемых и (или) высокорасходуемых гормонов на течение БА, характеризующейся атипичностью клинических проявлений. Вследствие этого существующая базисная тера-

пия недостаточно эффективно позволяет корректировать морфо-функциональные нарушения зобассоциированной БА.

Результаты, полученные в ходе настоящего исследования и свидетельствующие о наличии у детей с зобассоциированной бронхиальной астмой патогенетической взаимосвязи иммунно-аллергических, тиреоидных и метаболических нарушений, наиболее выраженных в условиях сочетанного природного и техногенного неблагополучия среды обитания и зависимых от уровня ксенобиотиков в биосредах, позволяют наметить новые подходы к лечению и профилактике бронхиальной астмы у детей, способствующие оптимизации и повышению эффективности базисной терапии.

Целью данного исследования явилась разработка концепции, апробация и оценка эффективности базисного лечения БА в комплексе с иммуномодулирующей и метаболически-цитопротекторной терапией у детей в условиях повышенной контаминантной нагрузки и йоддефицитной зобной эндемии. Предложено дополнительное включение в общепринятую схему лечения БА в качестве иммуномодулятора циклоферона, относящегося к синтетическим индукторам интерферона, в качестве метаболического цитопротектора – препарата «Реамберин», сбалансированного изотонического инфузионного раствора нового (IV) поколения на основе сукцината (янтарной кислоты), обладающего выраженной детоксицирующей, антигипоксантажной и антиоксидантной направленностью.

4.2. Обоснование концепции и принципов оптимизации противовоспалительного лечения бронхиальной астмы у детей в условиях сочетанного санитарно-гигиенического неблагополучия среды обитания

Для работы функциональных систем организма, к которым относятся бронхолегочная и тиреоидная системы, для осуществления биотрансформации ксенобиотиков и выведения их из биосред необходима энергия, которая образуется в ходе метаболических превращений основных питательных веществ (белков, жиров и углеводов). Энергетические потребности организма в физиологических условиях при достаточном уровне усвоения кислорода и активности тканевых ферментов обеспечиваются,

в основном, за счет самого энергоемкого пути метаболизма – аэробного гликолиза.

Гипоксия или дефицит АТФ, независимо от степени выраженности, является одним из базисных нарушений любого патологического состояния и заболевания. Гипоксия постепенно развивается при постоянном антропогенном воздействии малых доз контаминантов в результате их выраженного ферментопатического действия, снижении функциональной активности тиреоидной системы как основного регулятора обменных процессов, обострении БА и многочисленной сопутствующей ей патологии и, тем более, при сочетанном воздействии всех этих факторов. В равных неблагоприятных условиях дети значительно больше, чем взрослые, подвержены метаболическим нарушениям во взаимосвязанных энергоемких циклах – аэробного гликолиза и трикарбоновых кислот. Быстрый рост и дифференцировка тканей у детей формируют высокую потребность в энергетических затратах. В то же время лабильность биохимических процессов энергообразования в детском возрасте в результате несовершенства ферментативных систем обуславливает значительное напряжение в системе синтеза и утилизации АТФ и склонность энергетического обмена к развитию гипоксических состояний в неблагоприятных условиях.

Биохимическим эквивалентом гипоксии считают изменение концентрации субстратов в цикле трикарбоновых кислот и снижение энергопродукции в митохондриях клеток. В результате происходит разобщение окислительного фосфорилирования и синтетических процессов АТФ в клетке в связи с недостаточностью акцепторов электронов дыхательной цепи. Из-за этого молекулы НАДН⁺ не могут окисляться повторно. Такая ключевая биохимическая «поломка» приводит не только к нарушению митохондриального синтеза АТФ, но и к расстройству всех видов обмена веществ в митохондриальном матриксе (белкового, жирового), что характерно для более тяжелого течения заболеваний и патологических состояний. Введение в таких случаях обычных метаболических субстратов (глюкозы, аминокислотных смесей и др.) не дает лечебного эффекта. Главной причиной в этой ситуации является высокая концентрация НАДН⁺.

Для гипоксических повреждений, развивающихся у детей в условиях хронической низкодозовой токсикантной нагрузки и гипотиреоидного обмена на фоне энергодефицита, характерно медленное, как правило, субклиническое формирование эндогенной интоксикации и с ним связанных дистрофических процессов во всем организме, но больше в тканях шокового органа. При манифестной форме БА среднетяжелого течения гипоксическо-метаболические нарушения в организме считаются уже далеко зашедшим патологическим процессом, реально препятствующим стабильной ремиссии при изолированном топическом противовоспалительном лечении без метаболической коррекции.

Еще одним важным патохимическим последствием гипоксии является нарушение транскрипционных процессов, в результате которых могут образовываться проапоптозные белки – «белки-убийцы» (Pantoni, 1998) и происходит снижение скорости химических синтезов в целом. Все эти метаболические нарушения способствуют развитию деструктивных и аутоиммунных процессов в ткани щитовидной железы и слизистой, подслизистой и мышечной стенке бронхолегочной системы, развитию астенического синдрома, задержке физического развития, характерной для гипотиреоидного зоба и среднетяжелого и тяжелого течения БА, что также снижает эффективность лечения. В такой ситуации топическое базисное лечение не может разорвать цепь далеко и глубоко зашедшего патологического метаболического процесса в организме и обеспечить длительную ремиссию иммунного воспаления в бронхах с длительным контролем БА.

Таким образом, высокий уровень тканевой гипоксии при отсутствии метаболической коррекции увеличивает шанс более тяжелого течения БА и развития в этих условиях гормонозависимости, большей потребности больных астмой промышленно-развитых территорий в более сильных противовоспалительных средствах (ингаляционных глюкокортикоидах) и низкой эффективности лечения при использовании кромонов, в то время как лечение детей с астмой кромогликатом натрия или недокромилом натрия положительно влияет на динамику заболевания на экологически более благополучных сельских территориях.

Проблему подобных метаболических нарушений можно решить двумя путями: либо за счет «протезирования» ферментов энергообеспечивающих реакций (аэробного гликолиза и ЦТК), либо за счет снижения интенсивности патохимических последствий гипоксии. То есть терапия должна включать либо восстановление НАД-зависимого участка, либо активацию альтернативных НАД-оксидазному пути метаболических потоков, обеспечивающих поступление электронов на терминальный цитохромный участок и поддерживающих способность к образованию энергии. Доказано, что наиболее быстрым альтернативным и эффективным путем коррекции гипоксии в физиологических условиях является сукцинатоксидазное окисление. Активация его достигается через повышение активности фермента сукцинатдегидрогеназы, а также посредством улучшения проникновения дополнительно введенного сукцината в митохондрии клеток. Следовательно, сукцинатдегидрогеназное окисление осуществляет комплексную активацию дыхательной цепи.

Янтарная кислота, ее соли и эфиры представляют собой универсальный естественный внутриклеточный метаболит, играющий важную роль в обменных реакциях организма посредством цикла Кребса. Янтарная кислота является продуктом пятой и субстратом шестой реакции цикла Кребса. Окисление янтарной кислоты осуществляется с помощью специфического фермента – сукцинатдегидрогеназы. Характерным является локализация фермента на внутренней мембране митохондрий и, что особо важно, независимость ее активности от концентраций окисленной и восстановленной форм НАД/НАДН⁺. Это позволяет сохранить энергосинтезирующую функцию митохондрий в условиях гипоксии и эндогенной интоксикации при значительном нарушении НАД-зависимого дыхания клеток. Этот феномен получил название «монополизации дыхательной цепи».

Реамберин как препарат янтарной кислоты способен широко воздействовать на различные механизмы регуляции метаболической активности клеток. Обладает выраженным антигипоксическим и антиоксидантным действием посредством влияния на

аэробные биохимические процессы в клетке и восстанавливает ее энергетический потенциал в период гипоксии. Реамберин, ингибируя свободные радикалы, уменьшает их воздействие на цитоплазматическую мембрану, в связи с чем является мембранопротектором. Инактивирует гиперферментативные процессы цикла Кребса, чем способствует снижению «оксидантного стресса» и его последствия – эйкозотоксического эффекта. Активируя ферментативные процессы цикла Кребса, реамберин активирует энергосинтезирующие функции митохондрий и улучшает энергетический обмен, то есть повышает активность физиологической антиоксидантной системы в целом. Основой многофакторного положительного воздействия реамберина на детский организм с повышенной токсикантной нагрузкой и сниженным обменом веществ является способность усиливать компенсаторную активацию аэробного гликолиза, снижать степень угнетения окислительных процессов в цикле Кребса в условиях гипоксии с увеличением содержания АТФ и креатинфосфата со стабилизацией клеточных мембран (А.А. Баранов, И.И. Балаболкин, 2006).

Доказано, что при техногенной нагрузке и повышенной контаминации биосред у детей в первую очередь развивается дисбаланс в иммунной системе, сопровождаемый нарушением в Т- и В-клеточном звеньях иммунитета с последовательным угнетением синтеза ИНФ- γ . Недостаточность ИНФ- γ сопровождается снижением противовирусной, антибактериальной защиты и чревато формированием аутоиммунной патологии. В то же время применение препаратов, стимулирующих образование эндогенных интерферонов, способствует снижению сенсibilизации посредством переключения синтеза Th-2 на Th-1, повышению иммунной защиты и снижению риска формирования аутоиммунного процесса.

В настоящее время все большее внимание клиницистов привлекают низкомолекулярные индукторы интерферонов, в том числе циклофер. Препарат стимулирует синтез раннего интерферона в макрофагах, нейтрофилах, В-клетках с максимальной

продукцией через 4–6 часов и длительностью действия 24 часа. Известно, что циклоферон посредством стимуляции образования гамма-ИФН вызывает экспрессию на мембранах клеток антигенов HLA-DR II класса, с участием которых происходит распознавание бактериальных и других (контаминантов) антигенов и последующая активация Т-лимфоцитов, в том числе Т-хелперов, стимулирующих АТ-образование, созревание НК-клеток и субпопуляций В-клеток (Boehm, 1997). Стимуляция продукции преимущественно Т-хелперов I типа ведет к снижению сенсибилизации и клинических проявлений аллергии, в том числе БА.

На рис. 4.1 отражена концептуальная патогенетическая модель, обеспечивающая эффективность базисной терапии бронхиальной астмы в сочетании с метаболическими цитопротекторами и иммуномодуляторами.

Базисная терапия обладает мощным противовоспалительным действием, но ограничена областью воздействия и не влияет на системные процессы в организме, непосредственно и опосредованно способствующие формированию иммунного воспаления в бронхолегочной системе. Дополнительное включение в базисную терапию современных иммуномодулирующих и антиоксидантных препаратов (реамберина и циклоферона) расширяет спектр системного воздействия на патогенетические звенья заболевания в условиях сочетанной геотехногенной химической нагрузки. При этом их разнонаправленное влияние на энергетически-метаболические процессы непосредственно в клетке способствует функциональной активации практически всех адаптивных систем и обеспечивает биотрансформацию контаминантов в организме и их элиминацию. Используемые механизмы фармакологического воздействия препаратов способствуют снижению дезадаптивного взаимовлияния выявленных нарушений у больных БА с зобом, следствием чего является уменьшение активности иммунного воспаления в бронхолегочной системе, снижению гиперреактивности бронхов и улучшению функции внешнего дыхания.

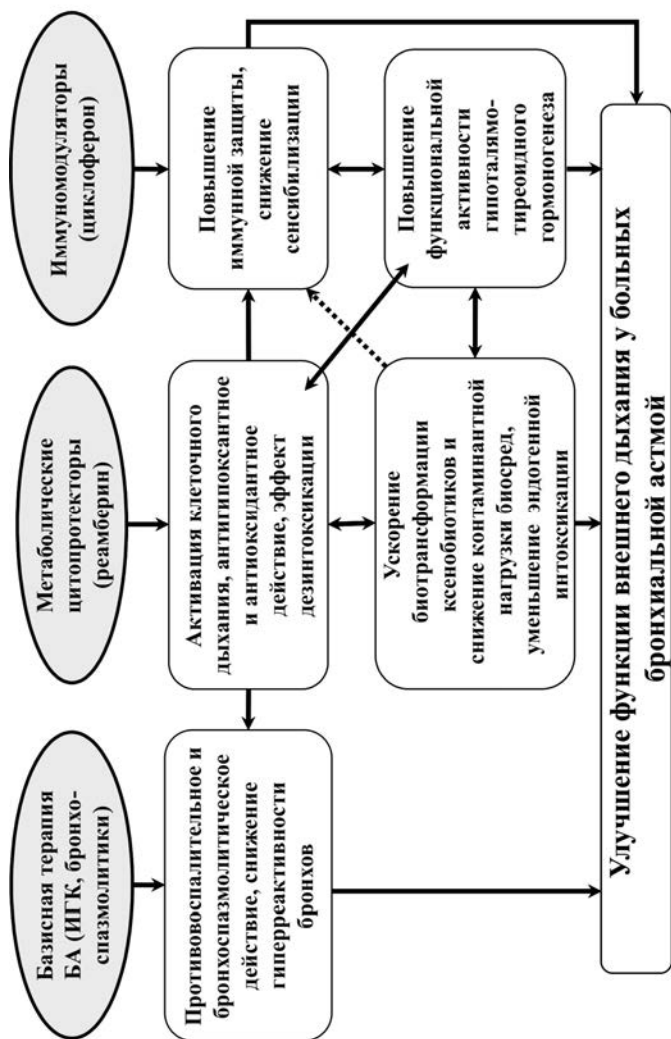


Рис. 4.1. Концепция оптимизации базисной терапии бронхиальной астмы у детей с зобом

4.3. Оценка эффективности инфузионно-детоксикационной и иммуномодулирующей терапии как элемента расширения базисного лечения БА у детей с зобом

Для оценки эффективности оптимизации базисной терапии БА у детей с зобом в условиях сочетанного воздействия геотехногенных химических факторов проведен сравнительный анализ результатов применения двух схем лечения 220 больных БА, проживающих на территориях повышенной антропогенной нагрузки и умеренного йодного дефицита (г. Березники, Соликамск, Александровск, Губаха, Чусовой, Краснокамск). Контрольную группу составили 70 детей со среднетяжелой формой БА с базисной противовоспалительной терапией заболевания, включающей ингаляционный глюкокортикоидный препарат «Бенакорт» посредством индивидуально дозирующего ингалятора в суточной дозе соответственно тяжести заболевания, и по показаниям – бронхоспазмолитики (беродуал). Основная группа детей (150 человек) получала аналогичную базисную терапию в сочетании с дополнительным назначением иммуномодулирующего препарата «циклоферон» в возрастной дозе по стандартной схеме и антиоксидантного препарата «реамберина» с первых дней лечения по схеме, представленной на рис. 4.2.

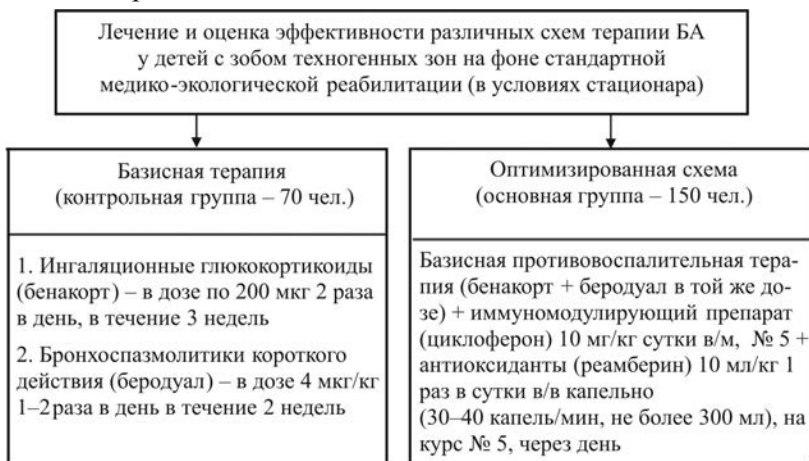


Рис. 4.2. Базисная и оптимизированная схемы лечения для детей с БА и зобом техногенных зон

Критерии включения больных БА в исследование:

1. Проживание в промышленных городах более 3 лет.
2. Возраст детей – 6–14 лет.
3. БА средней степени тяжести БА.
4. Длительность заболевания БА – 5 лет и более.

Критерии исключения больных БА из исследования:

1. Наличие других заболеваний, сопровождающихся бронхообструктивным синдромом (хроническая пневмония, муковисцидоз, вторичные формы туберкулеза, врожденные аномалии развития легких, дисплазия легочной ткани).
2. Наличие в анамнезе данных об использовании пероральных системных глюкокортикоидов.
3. Перенесенный в анамнезе астматический статус.
4. Сочетание БА с врожденным пороком сердца и другими врожденными аномалиями развития.
5. Сочетание БА с проявлениями детского церебрального паралича.
6. Больные БА из асоциальных семей.

Оценка эффективности проводилась по результатам клинико-лабораторного мониторинга сразу после лечения в стационаре и через 1,5–2 года. Учитывалась динамика клинических проявлений заболевания до и после лечения: выраженность интоксикации, физикальных изменений в легких, частота и тяжесть обострений БА в дневное и ночное время, тяжесть сопутствующей аллергической и соматической патологии, состояние ЛОР-органов. Анализировалась динамика показателей функции внешнего дыхания и клинико-лабораторных показателей: функциональной активности щитовидной железы (уровень T_3 , T_4 , ТТГ), показателей антиоксидантной защиты (АОА, МДА), степени сенсибилизации (общий IgE, абсолютная и относительная эозинофилия), состояние белково-минерального обмена (общий белок и альбумины, кальций, железо), активность ферментативной системы (АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза); динамика уровня неорганических контаминантов (свинец, хром, никель, марганец в крови) в крови с построением и анализом моделей влияния их на формирование иммунно-аллергических, тиреоидных и метаболических взаимосвязей после лечения.

Анализ анамнестических данных показал, что на момент начала исследования дети со среднетяжелым течением БА находились в состоянии неполной клинико-лабораторной ремиссии или в постприступном периоде по основной нозологии. Анализ проводимого лечения, предшествующего настоящему исследованию, показал, что ранее в приступный период дети получали β_2 -агонисты короткого действия (в основном, сальбутамол). При выраженных нарушениях ФВД, не купируемых сальбутамолом, 43,2 % обследуемых детей с астмой получали периодически системные кортикостероиды внутримышечно (дексазон) или внутривенно (32,7 %) в сочетании с инфузионной терапией в условиях стационара, что было характерно для более младшего возраста. В период ремиссии 56,4 % детей принимали интал или его аналоги (кропоз) курсами по три и более месяцев, 23,2 % принимали ИГК (альдецин, бенакорт) курсами по 2–3 месяца. Остальные дети получали в качестве базисной терапии задитен (кетотифен) или антигистаминные препараты II поколения (кларитин), которые они принимали в основном в осенне-весенний период. В лечении сопутствующего аллергического риносинусита использовались деконгестанты, общепринятая физиотерапия, что способствовало не только высокой встречаемости аллергического ринита у детей с БА, но и частому поступлению больных с БА в стационар с обострением или с непрерывно-рецидивирующим течением аллергического ринита. Только 8,2 % детей периодически использовали назальный спрей с ИГК (альдецин, в редких случаях – насобек). Кратковременная энтеросорбция имела место в 19,5 % случаев, в основном при сопутствующем аллергодерматозе. Однако эффективность терапии была недостаточной, ни у одного ребенка не достигнуто длительной ремиссии. Они часто болели острыми респираторно-вирусными инфекциями, которые в осенне-зимний и весенний периоды, как правило, провоцировали обострение БА. Средняя длительность ремиссии составляла $0,82 \pm 0,12$ месяца. Среднее число обострений составляло $5,6 \pm 1,3$ раза в год.

Для детей с БА была характерна множественная сопутствующая патология. Каждый ребенок имел около 5–8 сопутствующих заболеваний, затрагивающих 3–4 функциональные системы:

1. Хроническая патология верхнего этажа дыхательной системы или ЛОР-патология у 78 % больных (рецидивирующий отит, гайморит и гайморозтмоидит, фронтит, хронический тонзиллит).

2. Сочетанные аллергические заболевания: 94 % детей с БА имели аллергические риниты; у 1/3 детей отмечено сочетание с атопическим дерматитом разной степени выраженности, с повторными обострениями в последние 2 года; в 9 % случаев – рецидивирующая крапивница и отек Квинке.

3. Соматическая патология: заболевания ЖКТ в виде хронического гастрита и дуоденита, заболевания желчного пузыря и желчевыводящих путей, функциональная диспепсия (89 %). Заболевания нервной системы, в основном, были представлены синдромом вегетативных дисфункций у 64,5 % детей.

4. Эндокринная патология представлена эндемическим зобом (в 54 % случаев), аутоиммунным тиреоидитом, диагностированным у 5 больных астмой детей; сочетание БА с ожирением I–II степени наблюдалось в 6,5 % случаев.

5. Нарушение осанки зафиксированы у 38 % детей с астмой.

Большинство детей предъявляли жалобы на частые умеренные головные боли, снижение памяти, при хорошей успеваемости отмечали трудность в обучении, быструю утомляемость, отсутствие инициативности, сниженный или избирательный аппетит.

При объективном обследовании характерным было наличие у всех больных, в той или иной степени выраженности, проявлений хронической интоксикации, которая заключалась в выраженной бледности кожных покровов (94 %), у некоторых детей с серым колоритом (17 %), мраморности (36 %), темных кругах под глазами (58 %). Трофические нарушения со стороны кожи: сухость (74 %), пигментация (14 %), точечный гиперкератоз (38 %). Изменения в лимфатическом регионе верхнего и нижнего этажа дыхательной системы характеризовались увеличением подчелюстных, боковых и переднешейных лимфоузлов (47 %), уплотнением лимфоузлов в тех же группах при уменьшенном или нормальном размере (34 %), гипертрофией миндалин 1-й–2-й степени (87 %). Аденоид 1-й–2-й степени или аденоидит, диагностированный ЛОР-врачом и подтвержденный рентгенологи-

чески, встречался у 28 % детей. Обложенность языка отмечена у 87 % детей, увеличение или уплотнение печени – в 38 % случаев.

Таким образом, симптомы интоксикации у большинства детей сочетались с хроническим воспалительным процессом в лимфоидных органах, что отражало напряженность иммунологических процессов в организме.

Клинически патология дыхательной системы характеризовалась наиболее частыми нарушениями со стороны ее верхних отделов – носоглотки. Так, заложенность носа в сочетании с гнусавостью голоса выявлена у 79 % детей, 1/3 детей беспокоило частое серозно-слизистое отделяемое из носа, у 22 % отмечено слизисто-гнойное отделяемое, чаще по утрам. По данным осмотра ЛОР-врача эти изменения у всех детей сочетались с отечностью, гиперемией или синюшностью слизистой носовых ходов. Рентгенологически у 34 % обследованных, больных астмой, диагностирован катаральный или выпотной гайморит и лишь у пяти детей – катаральный фронтит или неразвитые лобные пазухи. Изменения в нижних отделах дыхательной системы заключались в наличии при поступлении у части детей сухих свистящих хрипов (17 %) на выдохе, нечастого, но в течение продолжительного периода, сухого кашля (63 % больных), периодически усиливающегося в ночное время до приступообразного кашля, который рассматривался как аналог бронхоспазма, утренний кашель, как правило, более продолжительный, чем дневной, и сопровождался отхождением небольшого количества вязкой мокроты. У 2/3 детей с БА отмечался при перкуссии коробочный оттенок легочного звука.

Анализ жалоб и результатов объективного осмотра больных с БА, получавших различные схемы курсового лечения, свидетельствует о более выраженном положительном клиническом эффекте схемы, сочетающей противовоспалительное лечение с циклофероном и реамберинем, по сравнению с базисной терапией без вспомогательных иммуно-метаболических препаратов. Оптимизированная терапия в основной группе чаще приводит к полному исчезновению кашля, ринореи и заложенности носа, исчезновению кожных проявлений аллергии (уменьшению зуда и сокращению площади поражения) ($p < 0,05$). Только базисное

лечение также положительно действует на симптомы со стороны дыхательной системы, но в меньшем проценте случаев снимает явления интоксикации и проявления атопического дерматита (87,3 % и 23,4 % соответственно, $p < 0,01$).

Сочетанное лечение БА по оптимизированной схеме демонстрирует лучшее устранение объективных клинических симптомов. Так, у большинства детей исчезли бледность и «мраморность» кожных покровов, тени под глазами за счет улучшения микроциркуляции, обложенность языка, уменьшились размеры печени ($p < 0,01$).

Оценка показателей крови, отражающих динамику иммуноаллергологического, гипоталамо-тиреоидного и метаболического статусов, при различных схемах лечения детей с БА представлена в таблице и на рисунках (приложение В, табл. 1, рис. 1, 2). В основной группе больных после лечения отмечено достоверное снижение уровня иммуноаллергологических показателей (IgE, эозинофилии), улучшение параметров тиреоидного гормонаногенеза (ТТГ, T_3 , T_4 , антител к ТПО, $p < 0,0001$), показателей функциональной активности печени (АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза, альбумин, общий белок, $p < 0,0001$) и минерального обмена (кальций, сывороточное железо, $p < 0,0001$), уменьшение напряженности свободно-радикального окисления (АОА, МДА, $p < 0,0001$), нормализовались межсистемные взаимосвязи между клинико-лабораторными тестами (см. приложение В, рис. 3). В группе больных, получавших только базисную терапию, статистически значимых различий в динамике иммуно-аллергологического, тиреоидного и метаболического статусов не наблюдалось ($p > 0,05$).

Сравнительный анализ динамики показателей функции внешнего дыхания до и после лечения проводили по кривой «поток–объем» форсированной жизненной емкости легких у детей основной и контрольной групп. Сравнивали объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁), индекс Тиффно, пиковую объемную скорость выдоха, мгновенную объемную скорость в точках прохождения кривой через ординаты, соответствующие 25 %, 50 % и 75 % жизненной емкости легких (МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅). Фармакологическую пробу с сальбута-

молом считали положительной при увеличении ОФВ₁ на 10–15 % и более от исходного значения.

Анализ показателей кривой «объем–поток» у детей с оптимизированным комплексным лечением показал значительно лучшие сдвиги после лечения объемных и скоростных показателей форсированного выдоха и обратимости бронхоспазма в пробе с бронходилататором, особенно на уровне мелких и мельчайших бронхов ($p < 0,001$) (рис. 4.2).

Сравнительная оценка течения БА у детей контрольной и основной групп в катамнезе показала статистически более значимое снижение инфекционного и аллергического индексов у детей, получавших оптимизированную схему лечения. В последующем дети основной группы достоверно реже болели интеркуррентными заболеваниями (ОРВИ, пневмонией), средняя частота обострения БА в год снизилась в 2,3 раза по сравнению с показателем в контрольной группе ($p < 0,05$).

Заключение о более высокой эффективности предложенной оптимизированной схемы лечения детей с БА и зобом в условиях сочетанного геотехногенного химического воздействия основывалось на частотном анализе результатов клинико-лабораторных исследований методом подсчета вероятностных показателей риска отклонений от нормативных значений. Оценка однородности клинико-лабораторных данных для обеих выборок до лечения проводилась с использованием критерия χ^2 , основанного на анализе таблиц сопряженности.

Для оценки однородности данных до лечения выдвинута гипотеза о том, что различия в распределении частот отсутствуют. В этом случае относительные частоты отклонения показателя от нормы должны быть одинаковы для каждой выборки. На основе этих данных составлялись таблицы ожидаемых частот. Принятие или отклонение выдвинутой гипотезы (об отсутствии различий) производилось на основе сравнения таблиц сопряженности. Для этого рассчитывали специальный критерий – критерий χ^2 :

$$\chi^2 = \sum_{ij} \frac{(O_{ij} - E_{ij})^2}{E_{ij}}, \quad (4.1)$$

где O_{ij} – наблюдаемые числа; E_{ij} – ожидаемые числа.

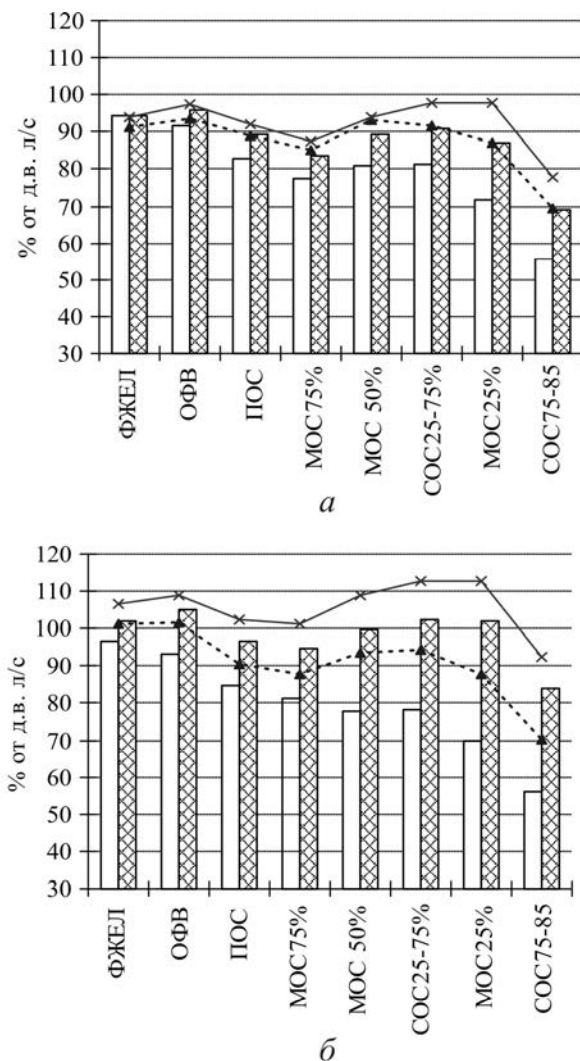


Рис. 4.2. Динамика объемных и скоростных показателей кривой «поток-объем» форсированного выдоха у детей с БА контрольной (а) и основной (б) групп после лечения:

– среднее значение до лечения;
 – среднее значение после лечения;
 – проба до лечения;
 – проба после лечения

Указанная статистика оценивалась по распределению χ^2 . При этом различия тем сильнее, чем больше величина χ^2 . Проверка достоверности влияния фактора производилась путем сравнения полученной статистики с критическим значением распределения χ^2 с уровнем значимости 0,05. Результаты проверки статистической гипотезы об отсутствии различий между выборками представлены в табл. 4.1.

Таблица 4.1

Анализ однородности выборок по клинико-лабораторным показателям до лечения

Показатель	Базисная схема			Оптимизированная схема			Различия	
	Выше	норма	Ниже	Выше	норма	Ниже	χ^2	p
IgE общий	46	36		91	32		4,10	0,06
Альбумины	7	66	4	17	116	6	0,55	0,76
АОА	51	7	23	82	14	40	0,22	0,90
Лейкоциты	11	22	36	20	60	54	3,35	0,19
МДА	32	49		50	86		0,16	0,69
ТГГ	23	44		40	63	3	2,29	0,32
Трийодтиронин	1	37	19	6	72	27	2,17	0,34
Тироксин	2	41	4		83	17	5,94	0,07
АСТ	15	70		41	81		4,47	0,06
Общий белок	1	74	1		114	8	4,51	0,10
Железо		60	9		102	10	0,77	0,38
Эозинофилы, абс.	37	33		70	65		0,02	0,89
Эозинофилы, %	47	23		82	54		0,93	0,34
Кальций		12	25		34	67	0,02	0,89
АЛТ	2	67	5	7	113	2	4,32	0,12

Отсутствие статистически достоверно значимых различий позволило принять гипотезу об отсутствии различий между распределением исследуемых клинико-лабораторных показателей относительно нормы до лечения для обеих схем.

Для анализа эффективности применяемых схем лечения оценивалась динамика показателей в каждом наблюдении по трем категориям: улучшение, ухудшение и без изменения. Гипотеза о предпочтении одной из схем лечения проводилась на основе расчета шансов улучшения в результате проведенных

мероприятий. Расчет шансов производился на основе анализа таблиц сопряженности (табл. 4.2).

Вероятность улучшения определяется по классической формуле

$$p_1 = \frac{a}{m_1}, \quad (4.2)$$

где p_1 – вероятность улучшения для первой группы.

Таблица 4.2

Условная таблица частот

Воздействие (схема лечения)	Отклик (улучшение)		Σ
	Есть	Нет	
Базисная схема (1)	a	b	m_1
Оптимизированная схема (2)	c	d	m_0
Σ	n_1	n_0	N

Аналогичные оценки можно получить для второй группы:

$$p_2 = \frac{c}{m_0}, \quad (4.3)$$

где p_2 – вероятность улучшения для второй группы.

Шансы улучшения (Ω) определяются как отношение вероятности их появления (p) к вероятности их неоявления ($1-p$):

$$\Omega = \frac{p}{1-p}. \quad (4.4)$$

Для первой группы:

$$p_1 = \frac{a}{m_1}; 1 - p_1 = \frac{b}{m_1}; \Omega_1 = \frac{a/m_1}{b/m_1} = \frac{a}{b}. \quad (4.5)$$

Аналогично оцениваются шансы улучшения для второй группы:

$$\Omega_2 = \frac{c/m_0}{d/m_0} = \frac{c}{d}. \quad (4.6)$$

Вывод о большей эффективности лечения по второй схеме можно сделать на основе анализа отношения шансов, которое определяется согласно соотношению

$$\Psi = \frac{\Omega_2}{\Omega_1} = \frac{c/d}{a/b} = \frac{c \times b}{a \times d}. \quad (4.7)$$

В случае, когда $\Psi > 1$, можно говорить о том, что эффективность второй схемы лечения выше.

Расчет шансов улучшения показателей в результате лечения для обеих схем позволил провести сравнительную оценку результатов лечения. Результаты исследования представлены в табл. 4.3.

Таблица 4.3

Сравнительный анализ эффективности лечения бронхиальной астмы у детей с зобом по отношению шансов ($p < 0,05$)

Показатели	Базисная схема		Оптимизированная схема		Эффективность терапии ($\Omega > 1$)
	Вероятность улучшения (P_1)	Шансы улучшения (Ω_1)	Вероятность улучшения (P_2)	Шансы улучшения (Ω_2)	
Железо	0,49	0,97	0,56	1,26	1,31
АСТ	0,4	0,66	0,52	1,09	1,66
Эозинофилы абс.	0,41	0,68	0,55	1,23	1,80
Лейкоциты	0,35	0,55	0,52	1,07	1,96
МДА	0,26	0,36	0,41	0,7	1,96
Эозинофилы отн.	0,33	0,5	0,51	1,03	2,07
Альбумины	0,41	0,69	0,65	1,83	2,64
АЛТ	0,3	0,42	0,53	1,13	2,67
IgE общий	0,31	0,44	0,57	1,34	3,05
Общий белок	0,32	0,48	0,6	1,51	3,16
Тироксин	0,45	0,81	0,73	2,67	3,29
ТГГ	0,39	0,65	0,71	2,44	3,74
АОА	0,57	1,34	0,85	5,47	4,07
Кальций	0,44	0,8	0,77	3,43	4,29
Трийодтиронин	0,34	0,52	0,69	2,24	4,30

Результаты расчетов показали, что шансы улучшения клинико-лабораторных показателей у детей с оптимизированной схемой лечения выше, чем у детей с базисной терапией, в 1,3–4,3 раза.

При этом различия вероятностей улучшения достоверны с уровнем значимости 0,05 (рис. 4.3).

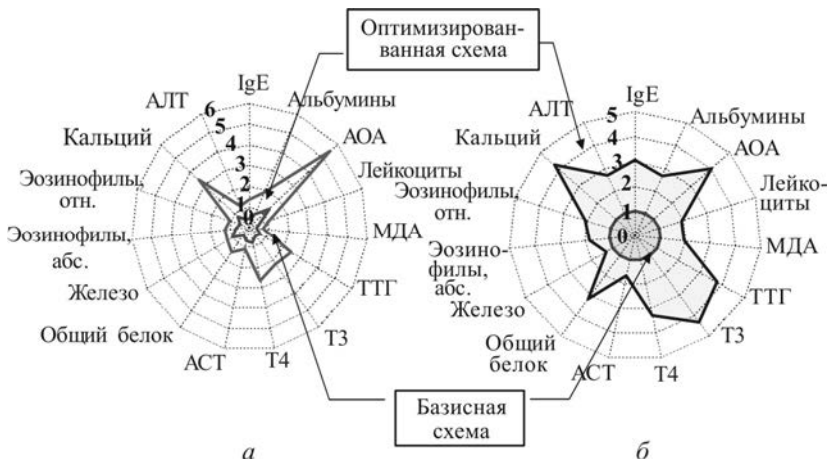


Рис. 4.3. Анализ эффективности схем лечения детей с бронхиальной астмой и эндемическим зобом (отношение шансов):
 а – шансы улучшения показателей; б – эффективность терапии

При этом наблюдалось более выраженное снижение сенсibilизации организма, повышение активности тиреоидного гормоногенеза, нормализация ферментативной активности, стабилизация в системе АОЗ – ПОЛ и улучшение белково-минеральной синтетической функции.

Таким образом, оптимизация терапии за счет дополнительного введения в базисную схему лечения БА реамберина и циклоферона, в отличие от общепринятой терапии, вызывает выраженные позитивные сдвиги показателей, отражающих состояние аллергологического, тиреоидного и метаболического статусов. Усиление существующей базисной схемы лечения БА у детей со вспомогательной иммуномодулирующей и инфузионно-антиоксидантной терапией улучшает функцию внешнего дыхания легких, что проявляется более высоким уровнем бронхиальной проходимости на средних и мелких бронхах в основной группе, по сравнению с контрольной, а также лучшими динамическими изменениями кривой «поток–объем» по результатам пробы с сальбутамолом.

Оптимизированная тактика лечения бронхиальной астмы в условиях антропогенной нагрузки в 2–3 раза повышает шансы эффективности базисного курса терапии. Оптимизированная схема лечения, включающая сочетание базисных противовоспалительных препаратов с реамберином и циклофероном, рекомендуется для лечения бронхиальной астмы среднетяжелого течения у детей с эндемическим зобом, проживающих в условиях техногенной нагрузки и природного йодного дефицита.

По результатам выполненных исследований даны рекомендации по мониторингу, профилактике и лечению БА у детей с зобом в условиях техногенной химической нагрузки, которые представлены на рис. 4.4.

Дети с БА в условиях геотехногенных химических факторов риска развития зоба должны находиться на диспансерном наблюдении и периодически проходить специализированное углубленное обследование, включающее в себя контроль показателей контаминантной нагрузки биосред, клинико-лабораторной, функциональной и инструментальной диагностики, направленный на раннее выявление латентной патологии щитовидной железы, гиперреактивности бронхов. Объем и уровень (амбулаторно-поликлинический, стационарный) оказания специализированной медицинской помощи зависят от интенсивности воздействия геотехногенных химических факторов и степени тяжести выявленных нарушений.

Комплекс профилактических мер должен базироваться на целевом сочетании элиминационных, восполнительных и замесительных технологий.

Реализация результатов проведенных исследований на практике позволяет расширить алгоритм обследования, диспансеризации, разработки технологий коррекции, повысить эффективность организационно-методического сопровождения при оказании специализированной медицинской помощи детям с зобассоциированными формами аллергопатологии на территориях с сочетанным воздействием факторов природно-техногенного генеза.

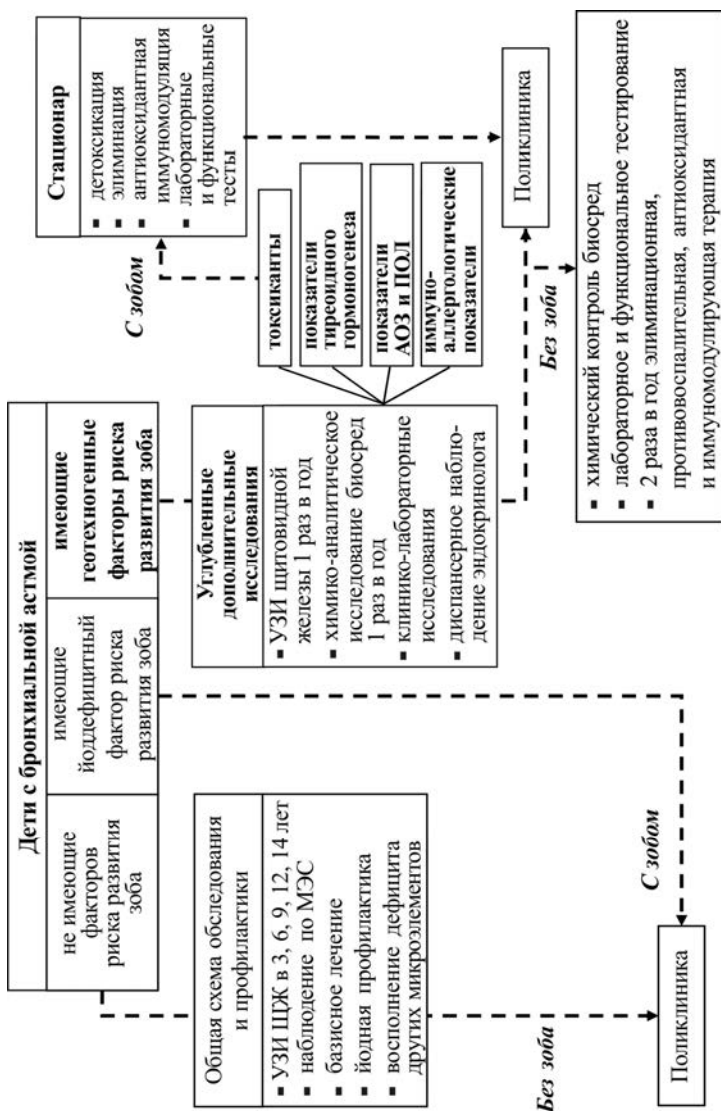


Рис. 4.4. Алгоритм мониторинга, профилактики и лечения бронхиальной астмы у детей с зобом в условиях техногенной химической нагрузки

Заключение

Высокий уровень распространенности бронхиальной астмы у детей (10–15 %) ставит ее в ряд важнейших медико-экономических и социальных проблем здравоохранения. Развитие заболевания в России в последние десятилетия в условиях природной йодной недостаточности, техногенной нагрузки и роста йоддефицитных состояний актуализирует проблему и требует изучения закономерностей формирования БА у детей, особенностей ее клиники в сложной ситуации геотехногенного химического воздействия среды обитания.

Пермский регион, как и большинство других территорий Российской Федерации, является промышленно-развитой территорией Западного Урала и характеризуется природным йодным дефицитом легкой и средней степени тяжести в сочетании с высоким техногенным загрязнением окружающей среды и контаминацией биосред детского организма. По данным официальной медицинской статистики показатель распространенности бронхиальной астмы у детей в регионе составляет 2 % и продолжает увеличиваться, по результатам научного скринингового обследования фактическая распространенность симптомов БА составляет 9 % у дошкольников и 11 % среди школьников (Е.Г. Фурман, 2006). Вместе с тем в крае неуклонно растет распространенность эндокринной патологии, среди которой ведущими являются заболевания щитовидной железы. По данным многих авторов, бронхиальная астма и эндемический зоб являются индикаторами экологического неблагополучия среды обитания.

БА у детей развивается поэтапно на фоне атопического марша первых проявлений аллергопатологии до манифестации заболевания. В то же время зобная трансформация смешанного геотехногенного генеза у детей формируется зачастую латентно, протекает бессимптомно, длительное время маскируется различными патологическими отклонениями и не имеет характерных клинических проявлений. Дальнейшее изучение факторов риска формирования БА, влияния природного йодного дефицита и техногенных токсикантов на механизмы сочетанного развития обеих нозологий, патоморфоз клинических проявлений и особенности цитоморфологии щитовидной железы позволяет расширить алгоритм профилактического наблюдения за здоровыми

и больными детьми, оптимизировать лечение БА у детей с зобом и улучшить прогноз сочетанных форм заболевания.

Целью исследования явилось установление механизмов формирования и особенностей течения БА у детей с эндемическим зобом, проживающих на территориях техногенного загрязнения и йодного дефицита, для оптимизации базисного лечения, алгоритма наблюдения и профилактики.

В настоящей работе проанализированы особенности тиреоидной патологии у детей с БА в условиях геотехногенного химического воздействия в Пермском регионе и выявлены критерии ранней ультразвуковой диагностики аутоиммунного патологического процесса в щитовидной железе у детей с БА.

Для изучения распространенности БА у детей с зобом на территориях, различных по уровню техногенного загрязнения и йодного насыщения, и обоснования механизмов воздействия природно-техногенных факторов риска проведено стандартное ультразвуковое исследование 2250 детям (1108 – с БА, из них 441 – с зобом; 1142 – с другими нозологиями, из них 315 – с зобом) в возрасте от 2 до 16 лет, проживающим на территории 12 промышленных городов (65,4 %) и 26 относительно экологически более благополучных районов (34,6 %) Пермского края, различных по техногенной нагрузке и степени природного йодного дефицита.

Пермская область, где выполнен комплекс работ, относится к числу промышленно-развитых регионов России с населением свыше 3 млн человек. Многоотраслевой опорный каркас промышленности представлен в основном топливно-энергетическим, машиностроительным, химическим и нефтехимическим, металлургическим, лесопромышленным и целлюлозно-бумажным комплексами. Исследованиями показано, что одной из основных экологических проблем региона является загрязнение атмосферного воздуха. От стационарных источников выбросов и автотранспорта ежегодно поступает в атмосферу около 500 тыс. тонн различных веществ, в том числе токсиканты I и II классов опасности (тяжелые металлы, ароматические и хлорсодержащие углеводороды, альдегиды). Они обладают системным токсическим и сенсibiliзирующим воздействием, в том числе на иммуно-эндокринную систему и метаболизм. На территориях Пермской области регистрируются концентрации

токсичных металлов и органических соединений, превышающие предельно допустимые уровни до 6 ПДК. В зонах расчетного загрязнения выше гигиенических нормативов проживает более 1 млн человек, в том числе около 250 тыс. детей.

Кластерный анализ результатов расчетов рассеивания загрязнений атмосферного воздуха и точки проживания детей с установленной контаминантной нагрузкой биосред показывают, что в условиях комплексной химической нагрузки у детей отмечается повышенное содержание токсикантов в биосредах, соответствующее специфике предприятий территории проживания.

В целом, по территориям области в промышленных городах дети в биосредах имеют 2–7-кратное превышение фоновых уровней содержания свинца, хрома, никеля, марганца, бензола, толуола, 1,2-дихлорэтана, формальдегида, фенола и других органических соединений. Суммарный показатель кратности превышения токсикантов в крови оказался наиболее высоким у детей городов, расположенных вдоль промышленной оси области.

Особенностью Пермского региона является воздействие на детей техногенной нагрузки в сочетании с геохимическим фактором риска здоровью – йодным дефицитом. В области в целом установлен легкий и умеренный йодный дефицит. 15 обследованных территорий отнесены к средней степени тяжести, 22 территории – к легкой степени и на 1 территории не выявлено дефицита йода.

Сочетанное хроническое воздействие техногенных и геохимических факторов риска территорий проживания формирует условия избыточного накопления промышленных токсикантов в биосредах детского организма и более выраженного дефицита эссенциальных элементов.

Интегральная оценка йодного дефицита и техногенной нагрузки позволила провести ранжирование территорий и выделить 5 зон геотехногенного неблагополучия различной степени риска развития БА у детей с зобом.

Классификационно выделены следующие зоны:

I – зона с повышенной техногенной нагрузкой и нормальным йодным обеспечением;

II – зона с умеренной техногенной нагрузкой и легким йодным дефицитом;

III – зона с легким йодным дефицитом без техногенной нагрузки;

IV – зона с повышенной техногенной нагрузкой и умеренным йодным дефицитом;

V – зона с высокой техногенной нагрузкой и умеренным йодным дефицитом.

Базовыми для проведения последующих исследований стали I, III и V зоны.

На первом этапе выполнены эпидемиологическая оценка распространенности, динамики и прогноз заболеваемости БА у детей в районах с разной степенью природно-техногенного воздействия.

Анализ заболеваемости детей бронхиальной астмой показал, что наиболее неблагоприятные текущие (26,8 ‰) и прогнозные (38,9 ‰) показатели отмечаются на территориях с сочетанным геотехногенным химическим неблагоприятием. Величины относительного (2,4) и атрибутивного риска (9,5 ‰) свидетельствуют о более высоком влиянии техногенных химических факторов, по сравнению с йодным дефицитом, на рост заболеваемости. Совместное воздействие этих факторов в 2–4 раза увеличивает риск развития БА по сравнению с изолированным.

Таким образом, гигиеническая оценка среды обитания позволила выявить ведущие факторы риска для здоровья населения Пермского региона, характеризующиеся сочетанным воздействием техногенной нагрузки и природного йодного дефицита. В рамках регионального кадастра интегрально установлены пять уровней напряженности санитарно-эпидемиологической ситуации, обуславливающих различную степень негативного влияния на состояние здоровья детей и риск формирования БА в сочетании с зобом. Высокая техногенная нагрузка среды обитания в сочетании с умеренным природным йодным дефицитом формирует более глубокое негативное влияние на рост заболеваемости БА и неблагоприятный прогноз ее динамики.

На втором этапе определена распространенность БА у детей с эндемическим зобом в зависимости от степени воздействия геохимических и техногенных факторов риска, изучена степень нарушения объема и структуры щитовидной железы.

Из 2250 обследованных эхографически детей Пермского региона эндемический зоб в среднем выявлен в 33,6 % случаев.

Оценка частоты сочетаний БА с зобом по области, по сравнению с другой патологией, показала в 1,4 раза большую ассоциацию тиреоидной патологии с БА (соответственно 39,8 % и 27,6 %). В условиях геотехногенного воздействия частота сочетанного течения БА у детей с зобом превышала таковую у детей с другой патологией с зобом в 2,0 раза.

Углубленное эпидемиологическое обследование показало нарастание частоты БА у детей с зобом с увеличением степени выраженности йодного дефицита и техногенного загрязнения, составившее у детей III зоны 26,6 %, I зоны – 37,9 %, II зоны – 41,4 %, IV зоны – 51,0 %, V зоны – 57,3 %. На территориях относительного экологического благополучия (III зона) с монофакторным воздействием легкого йодного дефицита доля больных БА с гиперплазией щитовидной железы была значительно меньше, чем на йоднасыщенных территориях, имеющих многофакторное воздействие техногенных струмогенов (I зона) (26,6 % и 37,9 % соответственно). Таким образом, доказано более значимое воздействие токсикантов на тиреоидную систему детей с БА по сравнению с влиянием йодного дефицита. Совместное природно-техногенное воздействие факторов среды обитания (в V зоне) достоверно больше, чем монофакторное (в I или III зоне), влияет на формирование БА у детей с зобом. Уровень распространенности БА у детей с зобом на территориях с совместным воздействием факторов риска соответственно в 1,5 и 2 раза превышает показатель на территориях с монофакторным техногенным воздействием и монофакторным йодным дефицитом.

Относительная значимость вкладов техногенной химической нагрузки и йодного дефицита в формирование БА у детей с зобом подтверждает ранее установленные закономерности, полученные на популяционном уровне. Большее влияние сочетанного воздействия факторов, по сравнению с изолированным, подтверждено расчетом показателей относительного и атрибутивного риска.

Полученные зависимости отмечались во все периоды детства. При БА они возникают в более раннем возрасте и характеризуются более выраженными изменениями в периоды интенсивной потребности растущего организма в тиреоидных гормонах. Критическими возрастными периодами являются 7–9 и 12–14 лет. Возможно,

это связано со стрессорными факторами: в 7–9 лет – с социальным (начало обучения в школе), в 12–14 лет – с физиологическими особенностями пубертата. В результате напряженные адаптивные процессы при возросшей потребности в тиреоидных гормонах в условиях абсолютной и относительной йодной недостаточности ведут к дополнительному адаптивному увеличению объема щитовидной железы для поддержания эутиреоза и тканевого гомеостаза.

На территориях с сочетанной техногенной нагрузкой у детей с БА зоб характеризуется преобладанием более выраженной степени гиперплазии щитовидной железы, по сравнению с другой патологией, во все возрастные периоды, что свидетельствует о большем напряжении тиреоидной системы, следовательно, о патогенетически более значимой ассоциации БА с тиреоидной патологией.

У детей с БА зарегистрированы наибольшие негативные изменения экоструктуры щитовидной железы по частоте встречаемости и глубине морфофункциональных нарушений в условиях совместного геотехногенного воздействия струмогенных факторов по сравнению с изолированным воздействием одного из них. Диффузные нарушения структуры щитовидной железы выявлены у 15,4 % детей, превалировали более выраженные диффузные нарушения по типу «измененная ткань», кистозно-узловые образования – в 4,5 раза чаще (4,6 %), что является фактором риска развития аутоиммунного процесса в организме в более раннем возрасте.

Таким образом, установлено, что на эндемичных по йоду и одновременно техногенно-нагруженных территориях распространенность зоба у детей с БА в 1,5–2 раза выше по сравнению с зонами воздействия только техногенной нагрузки или природного йодного дефицита и значительно превышает установленную нормативами ВОЗ распространенность зоба для доказанного на исследуемых территориях умеренного йодного дефицита. Зобная трансформация у детей зон сочетанного риска возникает в более раннем возрасте, в 2 раза чаще сопровождается диффузными изменениями экоструктуры щитовидной железы и в 4,5 раза кистозно-узловыми образованиями. Рост распространенности зоба, степень нарушения объема и структуры щитовидной железы у детей с БА

находятся в прямой причинно-следственной зависимости от степени воздействия и сочетания геохимических и техногенных факторов.

На третьем этапе выявлены клинические, клинико-лабораторные особенности и возрастные этапы формирования БА у детей с зобом в условиях различной степени техногенной нагрузки и йодного дефицита. Установлены цитоморфологические особенности зубной трансформации у детей с БА.

Следует особо подчеркнуть, что у детей с БА и зобом в сочетании с высокой контаминацией биосред аллергическая патология манифестировала в 78 % случаев в возрасте до 1 года (у большинства из них практически до 3 месяцев), у остальных детей – до 2 лет. Начальные проявления у 1/3 детей характеризовались экзематозными формами атопического дерматита, которые значительно чаще сочетались с поражением бронхолегочной системы в виде рецидивирующего обструктивного бронхита у 27 % детей в возрасте до 1 года и у 41 % в возрасте до 2 лет. Последующее течение БА отличалось большей тяжестью, в основном за счет бактериальных осложнений со стороны ЛОР-органов и бронхолегочной системы и присоединением множественной сопутствующей патологии. Тяжелые инвалидизирующие формы БА развивались у 17,8 % детей, чего не наблюдалось у детей экологически благополучных территорий. Таким образом, в условиях сочетанной геотехногенной нагрузки выявлен прогностически неблагоприятный патоморфоз клинических проявлений БА у детей с зобом, предопределяющий более пристальное внимание педиатров, аллергологов и эндокринологов к этой группе детей.

У детей с БА и зобом в условиях сочетанного воздействия геотехногенных факторов среды обитания, в отличие от контрольной группы детей с территориями йодной эндемии, в период клинической ремиссии установлены особенности нарушения ФВД, характеризующиеся длительным бронхоспазмом на уровне мелких бронхов со статистически более значимым снижением объемно-скоростных показателей. Восстановление ФВД после обострения БА значительно отстает от клинического излечения по сравнению со II группой. Степень нарушения бронхиальной проходимости у детей при сочетанном воздействии химических факторов значительно выше, чем у детей с изолированным воздействием йодного дефицита, что соответствует большей выра-

женности иммунного воспаления и требует более длительного базисного лечения и оптимизации терапии БА.

Выявлено, что нарушения функционального состояния щитовидной железы у детей с БА и зобом имеют направленность в сторону формирования гипотиреоидного гормоногенеза и субклинического гипотиреоза. Выявленные отклонения в 2,5 раза чаще встречаются при совместном природно-техногенном воздействии химических факторов риска по сравнению с изолированным, что свидетельствует об их приоритетном депрессивном влиянии на функции щитовидной железы.

Установлены более выраженные иммуноаллергологические нарушения у детей с БА и зобом, характеризующиеся гиперпродукцией общего IgE (в 78 % случаев), угнетением фагоцитоза (в 27 % случаев) и гуморального звена иммунитета.

Метаболические нарушения свободно-радикального окисления и ПОЛ характеризуются снижением антиоксидантной защиты в среднем в 1,5 раза и нарастанием показателя токсической направленности процессов перекисидации в 30 % случаев, что встречается практически в 2 раза чаще в условиях промышленного загрязнения и йодной эндемии по сравнению с изолированным воздействием йодного дефицита.

Выявленные нарушения иммунологического, метаболического, гипоталамо-тиреоидного статусов у детей с БА и зобом в условиях совместного геотехногенного воздействия факторов риска создают реальную предпосылку для более раннего латентного формирования аутоиммунных процессов в щитовидной железе, которые были подтверждены последующими цитологическими исследованиями биоптатов.

Из группы больных БА с измененной экоструктурой щитовидной железы 34 детям (9–16 лет) проведена тонкоигольная аспирационная биопсия и уточнен цитоморфологический диагноз. По заключению цитологического исследования в 58,8 % случаев (I группа) выявлен классический аутоиммунный процесс, в 29,4 % случаев (II группа) имели место начальные проявления аутоиммунного тиреоидита, а в 11,8 % случаев (III группа) изменения были связаны с гиперпластическими или гипертрофическими процессами, происходящими в ткани щитовидной железы на фоне эндемического зоба смешанного генеза. То есть минимальные изменения экоструктуры щитовидной железы у детей

с БА в условиях сочетанной геотехногенной нагрузки в большинстве случаев косвенно отражают деструктивный процесс и требуют пристального внимания эндокринологов. На территориях с изолированным воздействием йодного дефицита нарушений, характеризующих аутоиммунный тиреоидит, у детей с БА и малоизмененной структурой не установлено.

Таким образом, в условиях воздействия геотехногенных химических факторов риска при сочетании БА с эндемическим зобом наблюдается их патоморфоз, характеризующийся ранней манифестацией БА, более частой сопутствующей аллергической патологией, формированием хронических очагов инфекции, осложнениями, инвалидизацией. У 2/3 детей с БА и зобом минимальные нарушения экоструктуры щитовидной железы цитоморфологически сопровождаются формированием аутоиммунного процесса. Клинико-лабораторные изменения чаще сопровождаются более выраженными иммунопатологическими, метаболическими, гипоталамо-тиреоидными нарушениями и высокой сенсibilизацией. Особенность ФВД заключается в более выраженном нарушении бронхиальной проходимости на уровне мелких и мельчайших бронхов в период нестабильной ремиссии.

Для ранней диагностики аутоиммунной тиреоидной патологии у детей с БА высокоинформативным неинвазивным методом ультразвукового сканирования в связи с ограничением использования инвазивной пункционной биопсии в детской практике проведен анализ и выявлены взаимосвязи эхографических параметров с цитоморфологической картиной. Исследуемой группе детей выполнено ультразвуковое исследование с оценкой следующих доплерографических показателей: спектрального анализа кровотока в мелких артериях щитовидной железы, цветового доплеровского картирования, индекса резистентности и пульсационного индекса.

В результате исследования выявлено, что при подтвержденном цитологически аутоиммунном процессе максимальная систолическая и диастолическая скорости кровотока имеют тенденцию к увеличению своего абсолютного значения, причем у детей с классической цитологической картиной аутоиммунного тиреоидита эти показатели оказались достоверно выше, чем у детей с цитоморфологией эндемического зоба.

Анализ показателей цветового доплеровского картирования тиреоидной ткани в трех группах детей показал, что при цитологически доказанном аутоиммунном процессе количество мелких сосудов в ткани щитовидной железы увеличивается, а цифровой код, характеризующий интенсивность васкуляризации, у детей I группы имеет достоверно большее значение, чем у детей II и III групп.

Показано, что важным диагностическим критерием аутоиммунного процесса в щитовидной железе у детей является повышение показателей скорости кровотока в мелких артериях тиреоидной ткани при доплерометрии и повышенная васкуляризация тиреоидной ткани при цветном доплеровском картировании.

На основании данных нашего исследования установлено:

- систолическая скорость кровотока, превышающая значение 18 см/с, и диастолическая, равная 7 см/с, с высокой вероятностью подтверждают аутоиммунный процесс в щитовидной железе у детей;

- систолическая скорость кровотока, равная 29 см/с, и диастолическая скорость, равная 10,7 см/с, однозначно свидетельствуют о наличии аутоиммунного тиреоидита либо его начальных проявлениях.

Повышение значения цифрового кода, характеризующее количество тиреоидных сосудов путем цветовой индикации кровотока, может также характеризовать патологический аутоиммунный процесс в щитовидной железе:

- значение, равное 3, с высокой вероятностью подтверждает аутоиммунный процесс;

- значение, равное 4, однозначно свидетельствует об аутоиммунном тиреоидите.

Анализируя изменение абсолютного значения индекса резистентности и пульсационного индекса в зависимости от патологического процесса в щитовидной железе, отчетливо видно достоверное их уменьшение у детей с установленным аутоиммунным тиреоидитом:

- у детей с подтвержденным цитологически коллоидным или клеточным зобом индексы находятся в пределах нормальных значений;

- индекс резистентности, имеющий значение меньше 0,5, и пульсационный индекс менее 0,7 в подавляющем большинстве

случаев (более 93–95 %) свидетельствует о различной форме аутоиммунного процесса.

Небольшой процент повышения титра антител у детей с цитологической картиной аутоиммунного тиреоидита, вероятно, связан с незначительной лимфоцитарной инфильтрацией тиреоидной ткани на начальном этапе хронического процесса.

Таким образом, ультразвуковая оценка параметров кровотока в тиреоидных сосудах у больных БА в сочетании с минимально измененной эхоструктурой щитовидной железы показала, что комплексная критериальная оценка систолической и диастолической скорости в мелких артериях, цветного доплеровского картирования и индексов периферического сопротивления сосудов может использоваться для ранней дифференциальной диагностики характера патологического процесса в щитовидной железе: гипертрофического, гиперпластического или аутоиммунного. Наиболее информативными показателями являются резистивные индексы.

В заключение работы концептуально обоснована и доказана на практике высокая эффективность расширения и оптимизации базисного лечения БА у детей с зобом дополнительным назначением иммуномодулирующей и антиоксидантно-антигипоксантаминой терапии на фоне повышенной контаминации биосред.

Базисная противовоспалительная терапия БА дополнялась современными иммуномодулирующими и антиоксидантными препаратами. Они способствуют активации клеточного дыхания и нормализации функциональной активности иммунной и, опосредованно, эндокринной систем, ускорению биотрансформации ксенобиотиков, что является более эффективным при лечении БА у детей с зобом. Используемые механизмы фармакологического воздействия препаратов способствуют снижению дезадаптивного взаимовлияния выявленных нарушений у больных БА с зобом, следствием чего является уменьшение активности иммунного воспаления в бронхах, уменьшение гиперреактивности и улучшение функции внешнего дыхания.

Тактика лечения детей с БА и зобом включала на фоне элиминационного воздействия базисную противовоспалительную терапию, включающую ингаляционные глюкокортикоиды (бенакорт) и бронхоспазмолитики (беродуал) посредством индивидуального дозированного ингалятора. Оптимизация терапии заключалась в назначении реамберина с первых дней лечения

(в/в капельно, медленно, 1 раз в день, с интервалом 2 дня, на курс 5 введений) и циклоферона (в/м, через день, на курс 5 введений) в возрастной дозе.

Установлено, что более высокая эффективность по критерию отношения шансов улучшения клинико-лабораторных показателей достигнута при применении оптимизированной схемы лечения по сравнению с базисной терапией.

При этом наблюдается более выраженное снижение сенсibilизации организма, повышение активности тиреоидного гормоногенеза, нормализация ферментативной активности, стабилизация в системе «АОЗ – ПОЛ» и улучшение белково-минеральной синтетической функции.

Показана высокая эффективность сочетания базисной противовоспалительной терапии с иммуномодулирующими (циклоферон) и антиоксидантно-антигипоксантами (реамберин) препаратами при лечении детей с БА и зобом, подтвержденная более ранним клиническим улучшением и выраженной положительной динамикой клинико-лабораторных показателей, значительным улучшением ФВД на уровне средних и мелких бронхов, уменьшением установленных ранее дезадаптивных межсистемных взаимосвязей. Предложенная схема лечения по критерию отношения шансов улучшения основных показателей оказалась в 1,3–4,3 раза более эффективной, чем базисная терапия. Апробирован и внедрен в практику лечения детей с БА и зобом высокоэффективный фармакологический препарат «реамберин», представляющий новый класс препаратов инфузионно-детоксикационной терапии (IV поколения), улучшающий митохондриальный энергетический обмен и препятствующий развитию межсистемных дезадаптивных взаимосвязей.

По результатам выполненных исследований даны рекомендации по мониторингу, профилактике и лечению БА у детей с зобом в условиях геотехногенной нагрузки, включающие в себя определение показателей химико-аналитического контроля контaminантной нагрузки биосред, клинико-лабораторной, функциональной и инструментальной диагностики, направленных на раннее выявление латентной патологии щитовидной железы, нарушенного метаболизма и иммунологической защиты. Комплекс профилактических мер должен базироваться на целевом сочетании элиминационных, восполнительных и заместительных технологий.

Резюме

Клиническая и клинико-лабораторная оценка детей с БА и зобом, проживающих на различных по уровню техногенного загрязнения и природного йодного обеспечения территориях, позволила установить и теоретически научно обосновать неизвестную ранее закономерность взаимосвязи БА и зоба, обусловленную сочетанным воздействием техногенных химических факторов и природного йодного дефицита. Взаимосвязь заключается в том, что тяжесть взаимосвязанных форм БА и зоба пропорциональна концентрации токсикантов-струмогенов в крови, поступающих в организм из окружающей среды, и обусловлена последовательным взаимоотягощающим механизмом нарушения антиоксидантного, тиреоидного и иммуноаллергологического статусов. Модификация клинических проявлений БА у детей с зобом становится закономерностью, так как механизм формирования БА приобретает дополнительные патогенетические звенья. Это основано на том, что в условиях длительного воздействия малых доз химических токсикантов, оказывающих мембранно- и ферментотоксическое действие, формируется несостоятельность ферментов и метаболизма, ответственных, с одной стороны, за биотрансформацию поступающего в организм йода и биосинтез тиреоидных гормонов, с другой – за биотрансформацию и элиминацию контаминантов. Поэтому техногенные струмогены, в зависимости от экспозиции, могут вызывать более глубокие изменения функции и структуры щитовидной железы, чем изолированный природный дефицит йода. Сниженная секреция йодтиронинов в результате техногенной контаминации биосред не может быть эффективно восполнена компенсаторной гиперплазией щитовидной железы из-за развития метаболической и ферментативной недостаточности. Латентная тиреоидная недостаточность усугубляет метаболические нарушения на клеточно-молекулярном и тканевом уровне – снижение процессов окислительного фосфорилирования в дыхательной цепи, замещение аэробного гликолиза менее эффективным анаэробным процессом, что неизбежно сопровождается накоплением недоокисленных продуктов обмена, ацидозом, декомпенсацией в системе детоксикации и постепенным развитием эндогенной интоксикации. Нарушенный метаболизм

значительно ускоряет реализацию иммунопатологических механизмов, генетически детерминированных или приобретенных в условиях природного йодного дефицита и затяжной низкодозовой контаминации биосред. Метаболическая и иммунологическая несостоятельность являются основными связующими патофизиологическими звеньями аллергической (БА) и тиреоидной патологии. Техногенные стромогены способствуют более раннему развитию у детей БА с зобом, так как на эндемичных территориях способствуют формированию, дополнительно к абсолютной, относительной йодной недостаточности, значительно усиливающей общие патогенетические звенья БА и зубной трансформации. Кроме того, иммунопатологическое влияние токсикантов способно самостоятельно потенцировать иммунологический дисбаланс и иммунологическую недостаточность, процессы пероксидации, аутоиммунные процессы, сенсibilизацию и псевдоаллергию. Все это обуславливает сокращение или полное выпадение компенсаторных типов функционирования основных звеньев адаптационно-приспособительных реакций, преобладание декомпенсированной направленности механизмов сохранения гомеостаза, что приводит к ускоренному переходу преморбидных состояний в стадию болезни – БА и зоба или их сочетаний.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Таблица 1

Динамика и темпы прироста распространенности бронхиальной астмы у детей в разрезе территорий

Территория	Динамика, %				Темп прироста, %		
	1995	2000	2002	2005	За 3 года	за 5 лет	за 10 лет
г. Александровск	3,84	10,63	15,82	18,34	15,96	72,62	378,22
г. Березники	3,35	14,34	10,57	14,55	37,64	1,4	333,65
г. Гремячинск	5,04	7,17	8,24	14,68	78,12	104,8	191,12
г. Губаха	5,44	21,43	27,56	29,43	6,79	37,29	440,93
г. Кизел	1,67	4,58	7,82	0,96	22,79	109,37	473,97
г. Краснокамск	4,03	10,41	13,09	12,51	-4,43	20,17	210,46
г. Кунгур	3,16	10,46	1,31	22,99	76,19	119,89	627,98
г. Лысьва	4,70	8,54	6,75	17,40	157,71	103,74	270,29
г. Пермь	3,77	14,95	19,73	19,80	0,34	32,47	424,58
г. Соликамск	3,00	7,19	9,43	8,24	-12,71	14,55	174,41
г. Чайковский	4,67	7,12	7,05	6,93	-1,73	-2,73	48,36
г. Чусовой	3,38	9,09	1,04	12,14	-17,02	33,51	258,77
р. Бардымский	0,35	10,48	13,31	23,91	79,72	128,23	586,61
р. Березовский	2,46	1,07	9,47	13,42	41,68	25,48	445,73
р. Большесосновский	1,16	1,96	4,74	2,23	-52,92	13,7	92,07
р. Верещагинский	1,30	6,06	10,16	14,65	44,25	141,84	1025,3
р. Горнозаводский	2,89	6,66	9,05	15,57	72	133,88	439,02
р. Добрянский	3,15	17,79	22,06	20,84	-5,54	17,14	562,16
р. Еловский	4,19	1,02	22,51	20,26	-10	98,23	383,56
р. Ильинский	0,00	5,60	10,15	1,13	10,94	100,96	181,42
р. Карагайский	1,25	5,31	9,86	12,66	28,4	138,42	910,37
р. Кишертский	1,92	20,54	25,47	26,69	4,8	29,94	1292,3
р. Красновишерский	2,72	15,00	23,27	28,01	20,39	86,77	931,16
р. Куединский	0,00	2,72	9,76	0,98	0,35	259,78	2126,4
р. Кунгурский	1,79	6,36	11,14	10,32	-7,29	62,37	476,7
р. Нытвенский	1,69	4,65	0,90	21,46	138,14	361,24	1173,2
р. Октябрьский	0,00	4,74	7,98	21,78	173,05	359,98	3633,5
р. Ординский	2,50	6,91	7,10	7,39	4,07	6,92	195,82
р. Осинский	1,20	10,41	13,83	12,13	-12,31	16,49	908,37
р. Оханский	0,49	0,95	19,73	16,40	-16,84	72,39	237,27
р. Очерский	4,66	12,32	14,28	2,01	40,45	62,81	330,68
р. Пермский	5,18	8,48	11,70	15,08	28,9	77,72	191
р. Сивинский	0,19	4,21	8,64	13,39	55,02	217,81	599,37
р. Соликамский	1,66	2,10	5,40	7,52	39,28	257,39	351,94

Окончание табл. 1

Территория	Динамика, %				Темп прироста, %		
	1995	2000	2002	2005	За 3 года	за 5 лет	за 10 лет
р. Суксунский	2,24	7,71	1,01	10,01	-1,3	29,76	346,15
р. Уинский	2,04	13,34	22,13	27,31	23,38	104,68	1238,4
р. Усольский	1,81	5,27	4,44	8,25	86,07	56,75	356,4
р. Частинский	1,53	5,75	8,04	12,53	55,8	118,08	717,75
р. Чердынский	1,82	4,30	6,30	7,31	15,98	69,83	301,73
р. Чернушинский	0,27	6,83	14,03	1,55	10,55	127,21	475,4
Города	3,78	12,84	15,63	16,86	7,81	31,39	345,61
Районы	2,50	7,51	11,08	1,46	31,77	94,29	482,9
Пермская область	3,21	1,07	1,39	15,95	14,92	48,49	396,64

* – тоном выделены показатели, превышающие среднеобластной уровень

Частота встречаемости различных уровней Т₃ в крови детей при различной интенсивности воздействия техногенных химических факторов, %

ТАБЛИЦА 1

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Группа детей	Уровень Т ₃	Дети всей выборки			Дети с зубной трансформацией			Дети без зоба		
		Область в целом n=1983	Города n=1294	Районы n=689	Область в целом n=658	Города n=430	Районы n=228	Область в целом n=1325	Города n=864	Районы n=46
Все обследованные дети (n=1983)	Ниже нормы	19,0 ±0,9	19,2±1,1	18,4±1,5	22,3±1,6	24,4±2,1	18,4±2,5	17,3±1,0	16,7±1,3	18,4±1,8
	Выше нормы	9,1 ±0,6	9,8±0,8	7,8±1,0	9,7±1,1	9,5±1,4	10,1±1,9	8,8±0,8	10,0±1,0	6,7±1,1
	Норма	71,9±1,0	70,9±1,3	73,7±1,6	67,9±1,8	66,0±2,3	71,5±2,9	73,9±1,2	73,4±1,5	74,8±2,0
Дети с БА (n=995)	Ниже нормы	18,7±1,2	19,1±1,5	17,9±2,1	23,9±2,1	27,8±2,7	16,5±3,4	17,5±1,5	16,1±1,8	19,9±2,8
	Выше нормы	9,6±1,0	9,9±1,2	9,1±1,6	8,8±1,4	9,2±1,8	8,3±2,5	8,5±1,1	9,9±1,5	6,0±1,6
	Норма	71,7±1,4	71,0±1,8	72,9±2,4	67,3±2,3	62,0±2,9	75,2±3,9	74,0±1,7	74,0±2,2	74,1±3,0
Дети с другой патологией (n=988)	Ниже нормы	19,2±1,3	19,4±1,5	18,9±2,1	21,2±2,5	21,7±3,2	20,2±3,8	17,1±1,4	17,3±1,8	16,7±2,3
	Выше нормы	8,6±0,9	9,7±1,2	6,7±1,3	10,4±1,8	9,7±2,3	11,8±3,1	9,2±1,1	10,0±1,4	7,6±3,3
	Норма	72,2±1,4	70,9±1,8	74,4±2,3	68,4±2,8	68,5±3,6	68,1±4,4	73,7±1,6	72,7±2,1	75,7±2,7

Таблица 2

**Частота нарушений содержания тироксина в крови детей
в зависимости от степени техногенного загрязнения среды
обитания, %**

Группа детей	Уровень T_4	Территория			Достоверность различия между территориями (p)
		Область в целом	Города	Районы	
Все дети (n=1969)	Ниже нормы	$6,2 \pm 0,5$ n=1969	$7,2 \pm 0,7$ n=1285	$4,4 \pm 0,8$ n=684	0,01
	Выше нормы	$7,3 \pm 0,6$ n=1969	$7,5 \pm 0,7$ n=1285	$6,7 \pm 1,0$ n=684	>0,05
	Норма	$86,5 \pm 0,8$ n=1969	$85,3 \pm 1,0$ n=1285	$88,9 \pm 1,2$ n=684	0,02
Дети с бронхиальной астмой (n=987)	Ниже нормы	$6,3 \pm 0,8$ n=987	$7,6 \pm 1,0$ n=662	$4,1 \pm 1,1$ n=325	0,04
	Выше нормы	$6,4 \pm 0,8$ n=987	$6,9 \pm 1,0$ n=662	$5,6 \pm 1,2$ n=325	>0,05
	Норма	$87,3 \pm 1,1$ n=987	$85,5 \pm 1,4$ n=662	$90,3 \pm 1,6$ n=325	0,04
Дети с другими нозологиями (n=982)	Ниже нормы	$6,1 \pm 0,8$ n=982	$6,9 \pm 1,0$ n=623	$4,6 \pm 1,1$ n=359	0,15
	Выше нормы	$8,1 \pm 0,9$ n=982	$8,2 \pm 1,1$ n=623	$8,0 \pm 1,4$ n=359	>0,05
	Норма	$85,8 \pm 1,2$ n=982	$84,9 \pm 1,4$ n=623	$87,4 \pm 1,8$ n=359	>0,05
Достоверность различия между группами (p)	Ниже нормы	>0,05	>0,05	>0,05	—

Таблица 3

**Содержание IgG в крови детей в условиях воздействия различных комплексов
природно-техногенных факторов**

Группа детей	Уровень IgG	Дети всей выборки		Дети городов		Дети районов		Достоверность различия между территориями (p)	
		Частота отклонений показателя (M±m), %	Среднее значение (M±m), г/дм ³	Частота отклонений показателя (M±m), %	Среднее значение (M±m), г/дм ³	Частота отклонений показателя (M±m), %	Среднее значение (M±m), г/дм ³	Частота отклонений показателя	Средние значения
Все дети	Ниже нормы	26,5±1,0		28,8±1,3		22,2±1,5		0,001	0,04
	Выше нормы	12,5±0,7	11,35±0,11	12,4±0,9	1,26±0,11	12,7±1,2	1,45±0,15	>0,05	
	Норма	61,0±1,1		58,8±1,3		65,1±1,8		0,006	
Дети с бронхиальной астмой	Ниже нормы	29,2±1,4		32,3±1,8		23,0±2,3		0,002	0,023
	Выше нормы	10,8±1,0	11,19±0,13	10,7±1,1	11,07±0,16	11,2±1,7	11,38±0,22	>0,05	
	Норма	59,9±1,5		57,0±1,7		65,9±2,6		0,007	
Дети с другими нозологиями	Ниже нормы	23,6±1,3		24,9±1,7		21,5±2,1		>0,05	>0,05
	Выше нормы	14,2±1,1	11,51±0,13	14,3±1,4	11,50±0,17	14,1±1,8	11,52±0,19	>0,05	
	Норма	62,2±1,6		60,8±1,9		64,4±2,5		>0,05	
Достоверность различия между нозологиями (p)	Частоты ниже нормы	0,005	–	0,004	–	>0,05	–	–	–
	Частоты выше нормы	0,022	–	0,044	–	>0,05	–	–	–
	Средних значений	–	0,0007	–	0,0002	–	>0,05	–	–

Таблица 4

**Содержание IgG в крови детей с бронхиальной астмой и другими нозологиями
в зависимости от возраста**

Возрастной период	Дети всей выборки (M±m), г/дм ³		Дети с бронхиальной астмой (M±m), г/дм ³		Дети с другими нозологиями (M±m), г/дм ³				Достоверность различия между нозологиями и территориями				
	Дети всей выборки	Дети городов	Дети районов	Дети всей выборки	Дети городов	Дети районов	Дети всей выборки	Столб-цы (3-6)	Столб-цы (4-5)	Столб-цы (4-7)	Столб-цы (5-8)	Столб-цы (7-8)	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	
3-4 лет	9,76±0,79	9,48±0,80	9,6±0,60	8,9±0,37	10,24±0,90	10,29±0,82	10,05±1,0	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05	
4-5 лет	9,91±0,41	9,68±0,51	9,72±0,58	9,44±0,49	10,29±0,66	10,14±0,82	10,71±0,82	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05	>0,05	
5-6 лет	10,46±0,28	10,23±0,36	10,25±0,4	10,29±0,81	10,81±0,45	10,99±0,55	10,38±0,84	<0,05	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05	
6-7 лет	10,87±0,27	10,62±0,34	10,73±0,47	10,55±0,64	11,12±0,35	10,92±0,51	11,25±0,49	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	
7-8 лет	11,15±0,31	11,14±0,40	11,27±0,57	11,07±0,53	11,17±0,51	11,04±0,69	11,29±0,73	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	
8-9 лет	11,36±0,31	11,58±0,35	11,53±0,54	11,67±0,72	11,12±0,38	11,38±0,63	10,86±0,47	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	
9-10 лет	11,31±0,26	11,34±0,37	11,5±0,46	11,03±0,59	11,26±0,38	11,1±0,42	11,7±0,65	>0,05	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05	
10-11 лет	11,48±0,25	11,39±0,38	11,24±0,53	11,65±0,54	11,54±0,36	11,67±0,52	11,34±0,49	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05	
11-12 лет	12,08±0,28	11,81±0,40	11,60±0,61	12,1±0,53	12,3±0,37	12,24±0,49	12,4±0,61	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	
12-13 лет	11,87±0,29	11,84±0,42	11,68±0,51	12,19±0,59	11,9±0,41	11,93±0,54	12,01±0,66	>0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	
13-14 лет	11,96±0,29	11,53±0,4	11,79±0,48	11,73±0,68	12,15±0,41	12,27±0,47	11,77±0,72	<0,05	>0,05	<0,05	>0,05	<0,05	
14-15 лет	11,97±0,45	12,11±0,64	11,89±0,68	12,76±0,82	11,87±0,57	11,59±0,63	12,57±1,04	>0,05	<0,05	<0,05	>0,05	<0,05	
Итого	11,35±0,1	11,19±0,13	11,07±0,15	11,38±0,22	11,51±0,13	11,5±0,16	11,52±0,19	<0,001	<0,05	<0,001	>0,05	>0,05	

**Содержание IgG в крови по периодам детства у детей с бронхиальной астмой
и другими нозологиями в зависимости от природно-техногенной химической нагрузки**

Период детства (n – число детей)	Дети всей выборки (M±m), г/дм ³	Дети с бронхиальной астмой (M±m), г/дм ³				Дети с другими нозологиями (M±m), г/дм ³				Достоверность различия между нозологиями и территориями							
		Дети всей выборки	Дети городов	Дети районов	Дети всей выборки	Дети городов	Дети районов	Дети всей выборки	Дети городов	Дети районов	Столб- цы (3–6)	Столб- цы (4–5)	Столб- цы (4–7)	Столб- цы (5–8)	Столб- цы (7–8)		
1	2	3	4	5	6	7	8				9	10	11	12	13		
3–6 лет n=496	10,49±0,18	10,25±0,24	10,26±0,28	10,24±0,44	10,82±0,26	10,75±0,32	10,93±0,38				0,001	>0,05	<0,05	0,01	>0,05		
p	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0006	0,038	0,06	>0,05				–	–	–	–	–		
7–9 лет n=541	11,27±0,17	11,34±0,24	11,39±0,3	11,27±0,38	11,19±0,24	11,17±0,3	11,2±0,36				>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05		
p	<0,0001	0,04	>0,05	0,007	<0,0001	0,001	0,006				–	–	–	–	–		
10–12 лет n=648	11,81±0,16	11,69±0,23	11,50±0,3	11,98±0,35	11,91±0,22	11,91±0,28	11,9±0,34				>0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05		
p	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05				–	–	–	–	–		
13–15 лет n=399	11,91±0,24	11,63±0,36	11,61±0,37	12,09±0,43	12,04±0,34	12,05±0,37	12,2±0,49				<0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05		
Итого n=2084	11,35±0,1	11,19±0,13	11,07±0,16	11,38±0,22	11,51±0,13	11,5±0,17	11,52±0,19				0,0007	0,023	0,0002	>0,05	>0,05		

Таблица 6

Фагоцитарная активность нейтрофилов у детей с бронхиальной астмой и другими нозологиями при различных условиях воздействия техногенных химических факторов

Группы детей	Фагоцитарная активность нейтрофилов	Дети всей выборки		Дети городов		Дети районов		Достоверность различия между территориями (p)	
		Частота отклонений показателя (M±m), %	Среднее значение (M±m), %	Частота отклонений показателя (M±m), %	Среднее значение (M±m), %	Частота отклонений показателя (M±m), %	Среднее значение (M±m), %	Частота отклонений показателя	Средние значения
Все обследованные дети (n=1509)	Ниже нормы	24,2±1,1	45,0±0,2	25,8±1,5	44,2±0,8	16,0±1,9	46,8±1,2	<0,001	<0,001
	Выше нормы	14,2±0,9		13,5±1,0		22,5±1,8		<0,001	
	Норма	61,6±1,3		60,7±1,4		61,5±2,3		>0,05	
Дети с бронхиальной астмой (n=761)	Ниже нормы	26,6±1,6	44,6±0,9	27,6±1,8	44,0±1,0	18,2±2,7	46,2±1,8	<0,001	<0,05
	Выше нормы	13,7±1,2		12,3±1,4		25,4±3,1		0,001	
	Норма	59,7±1,8		60,1±2,1		56,4±3,5		>0,05	
Дети с другими нозологиями (n=748)	Ниже нормы	21,9±1,5	45,9±0,9	25,1±1,9	44,8±1,1	15,3±2,3	48,2±1,6	<0,01	<0,001
	Выше нормы	14,4±1,2		11,9±1,4		19,8±2,5		<0,01	
	Норма	63,6±1,7		63,0±2,1		64,9±3,1		>0,05	
Достоверность различия между нозологиями (p)	Фагоцитоз ниже нормы	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	–	–
	Фагоцитоз выше нормы	>0,05		>0,05		>0,05		–	–
	Фагоцитоз в норме	>0,05		>0,05		0,1		–	–

ПРИЛОЖЕНИЕ В
Таблица 1
Оценка показателей крови, отражающих динамику иммуноаллергологического, гипоталамо-гипофизного и метаболического статуса при различных схемах лечения детей с БА

Показатели	Дети с БА контрольной группы			Дети с БА основной группы			Достоверность различия между группами	
	До лечения	После лечения	Достоверность различия до и после лечения	До лечения	После лечения	Достоверность различия до и после лечения	до лечения	после лечения
Ig E (МЕ/см ³)	261,2±48,4	219,3±44,6	>0,05	302,4±33,5	191,3±41,6	<0,0001	>0,05	>0,05
Эозинофилы (%)	6,2±1,1	4,4±0,7	0,01	6,1±0,81	3,4±0,5	<0,0001	>0,05	<0,05
Эозинофилы (10 ⁹ /дм ³)	389,5±67,8	273,1±41,4	<0,01	399,8±58,6	240,6±33,6	<0,0001	>0,05	>0,05
ТТГ (мкМЕ/см ³)	2,0±0,31	1,8±0,24	>0,05	2,2±0,21	1,5±0,15	<0,0001	>0,05	>0,05
Трийодтиронин (нг/см ³)	1,0±0,095	1,2±0,095	>0,05	0,9±0,06	1,4±0,08	<0,0001	>0,05	<0,01
Тироксин (мкг%)	6,4±0,5	7,1±0,47	>0,05	6,5±0,37	8,2±0,32	<0,0001	>0,05	<0,01
A/г к ТГ (МЕ/д/см ³)	64,0±5,4	61,0±4,2	>0,05	57,2±3,2	42,2±3,4	0,0001	>0,05	<0,0001
A/г к ТПО (МЕ/д/см ³)	11,8±1,7	10,5±1,5	>0,05	12,1±0,88	9,4±1,0	0,0001	>0,05	>0,05
АОА (%)	43,3±2,2	41,9±2,1	>0,05	47,1±1,77	37,6±1,42	<0,0001	>0,05	<0,05
МДА (мкмоль/см ³)	2,3±0,12	2,2±0,07	>0,05	2,5±0,06	2,1±0,06	<0,0001	>0,05	>0,05
АСТ (Е/дм ³)	26,8±2,3	24,8±2,1	>0,05	29,4±1,6	21,2±1,46	<0,0001	>0,05	<0,05
АЛТ (Е/дм ³)	22,2±1,7	19,4±1,6	>0,05	24,2±1,7	17,4±1,1	0,0001	>0,05	>0,05
Щел.фосфатаза (Е/дм ³)	369,7±36,3	345,0±32,7	>0,05	366,3±21,5	311,4±17,7	<0,001	>0,05	<0,05
Общий белок (г/дм ³)	73,7±1,9	74,9±1,76	>0,05	72,8±1,14	77,5±1,06	<0,0001	>0,05	<0,01
Альбумины (г/дм ³)	43,9±1,2	44,8±0,9	>0,05	44,2±0,82	48,3±0,79	<0,0001	>0,05	<0,0001
Кальций (ммоль/дм ³)	2,0±0,12	2,1±0,14	>0,05	1,9±0,08	2,4±0,08	<0,0001	>0,05	<0,0001
Железо (мкмоль/ дм ³)	13,6±1,19	14,2±1,2	>0,05	13,4±0,81	15,8±0,82	0,0001	>0,05	<0,05

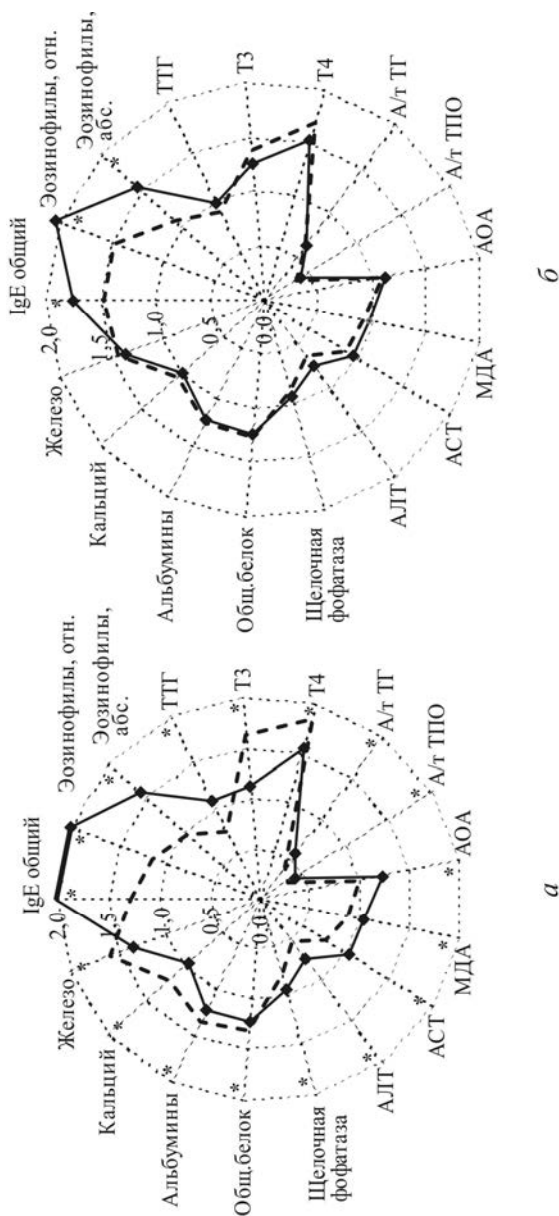


Рис. 1. Сравнительная характеристика динамики показателей крови у детей с БА в основной (а) и контрольной группе (б) до- и после лечения при различных схемах курсовой терапии:

Примечание: знак —*, обозначает достоверность различия между средними значениями показателей до и после лечения в каждой группе

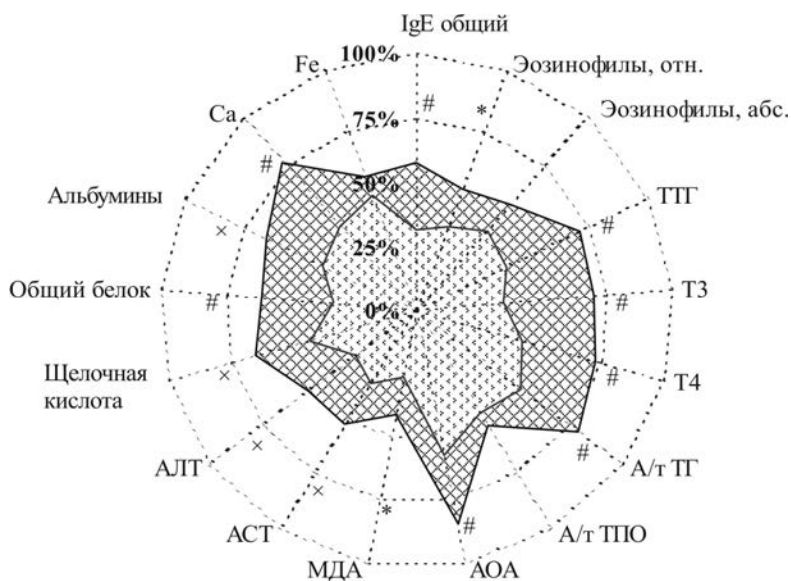


Рис. 2. Сравнительная оценка частоты положительной динамики показателей иммуноаллергологического статуса, тиреоидного гормоногенеза и биохимических маркеров клеточного метаболизма у детей с БА при различных схемах лечения:

▨ – основная группа; ▤ – контрольная группа

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Афанасьев В.В. Клиническая фармакология реамберина: пособие для врачей / В.В. Афанасьев. – СПб., 2005. – 48 с.
2. Аблесевич М.М. Выявление иммунопатологии, немедикаментозная иммунокоррекция у детей с респираторными аллергиями из экологически неблагополучных районов / М.М. Аблесевич, А.А. Тарасова // Новые технологии в педиатрии: матер. конгресса педиатров России. – М., 1995. – С. 6.
3. Авалиани С.Л. Теоретические и методические основы гигиенической оценки реальной нагрузки воздействия химических факторов окружающей среды на организм: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / С.Л. Авалиани. – М., 1995. – 42 с.
4. Влияние загрязнения окружающей среды на распространенность и течение аллергических болезней у детей / Н.В. Авдеенко [и др.] // Педиатрия. – 1990. – № 5. – С. 10–14.
5. Аверьянова Н.И. Влияние химического загрязнения окружающей среды на состояние здоровья детей: дис. ... д-ра мед. наук / Н.И. Аверьянова. – Пермь, 1996. – 333 с.
6. Микроэлементозы человека / А.П. Авцын [и др.]. – М.: Медицина, 1991. – 496 с.
7. Агаджанян Н.А. Проблемы адаптации и учение о здоровье / Н.А. Агаджанян, Р.М. Баевский, А.П. Берсенева. – М.: Рос. ун-т дружбы народов, 2006. – 281 с.
8. Тиреоидные дисфункции у детей первого года жизни / В.А. Агейкин [и др.] // Эндокринная патология и гормональная терапия у детей: матер. науч.-практ. конф. – М., 1990. – С. 11.
9. Акатова А.А. Распространенность и особенности течения аллергических заболеваний у детей в условиях экологического состояния города Перми: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.А. Акатова. – М., 1996. – 27 с.
10. Акунц В.Б. Корректирующее влияние внешней среды на течение бронхиальной астмы у детей Еревана / В.Б. Акунц // Астма. – 2003. – Т. 4. – № 1. – С. 26–33.
11. Алексеев С.В. Экология детства и проблемы сохранения здоровья ребенка в современных условиях: сб. лекций и статей / С.В. Алексеев. – М., 1995. – С. 32–36.

12. Алексеева О.Г. Аллергия к промышленным химическим соединениям / О.Г. Алексеева, Л.А. Дуева. – М., 1978. – 230 с.
13. Аллергические болезни: диагностика и лечение / Рой Петтерсон, Лесли К. Грэммер, Пол А. Гринберг; пер. с англ.; под ред. А.Г. Чучалина. – М.: Медицина; Гозтар. – 2000. – 732 с.
14. Ананенко А.А. Энергетический обмен / А.А. Ананенко, М.И. Ермолаева // Обмен веществ у детей. – М., 1983. – С. 232–272.
15. Ананченко В.Г. Признаки аутоиммунного тиреоидита у больных бронхиальной астмой / В.Г. Ананченко // Терапевт. арх. – 1997. – Т. 69. – № 12. – С. 55–56.
16. Андреева Е.И. Оздоровление детей раннего возраста, рожденных работницами химического производства и проживающих в экологически неблагоприятных условиях / Е.И. Андреева, Л.М. Уварова // Новые технологии в педиатрии: матер. конгресса педиатров России. – М., 1995. – С. 6–7.
17. Антонов В.Б. Антропогенные экологические болезни. Клиническая медицина / В.Б. Антонов. – М., 1993. – С. 71, 3, 15–19.
18. Нейроэндокринный статус подростков как критерий экологического риска / Т.П. Арбузова [и др.] // Гигиена и санитария. – 1993. – № 7. – С. 27.
19. Показатели тиреоидной функции у детей с различной соматической патологией / Е.Н. Арсеньева [и др.] // Современные проблемы педиатрии: матер. VIII съезда педиатров России. – М., 1998. – С. 61.
20. Артамонова В.Г. Эколого-гигиенический мониторинг окружающей и производственной среды при воздействии свинца и его соединений / В.Г. Артамонова, О.Г. Плющ, Т.Г. Федорова // Экологическая безопасность городов: матер. конф. – СПб., 1993. – С. 106–107.
21. Перекисное окисление липидов крови человека при воздействии малых концентраций свинца / В.Г. Артамонова [и др.] // Загрязнение окружающей среды. Проблемы токсикологии и эпидемиологии: матер. междунар. конф. – Пермь, 1993. – С. 152.
22. Баканов М.И. Система циклических нуклеотидов и гормональный статус при аллергических болезнях у детей: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / М.И. Баканов. – М., 1981. – 44 с.

23. Баканов М.И. Особенности функционального состояния щитовидной железы и коры надпочечников у детей с бронхиальной астмой / М.И. Баканов // Педиатрия. – 1994. – № 3. – С. 6–8.
24. Баканов М.И. Возрастные особенности системы циклических нуклеотидов у детей / М.И. Баканов // Клинич.-лаб. диагностика. – 1995. – № 3. – С. 20–22.
25. Баканов М.И. Изменения структурно-функциональных свойств цитомембран, процессов регуляции клеточной активности и возможные пути их коррекции при аллергических болезнях у детей / М.И. Баканов, Г.Ф. Гордеева // Педиатрия. – 1997. – № 2. – С. 67–70.
26. Баканов М.И. Структурно-функциональное состояние цитомембран и регуляция клеточного метаболизма при аллергических заболеваниях у детей / М.И. Баканов // Аллергические болезни у детей; под ред. М.Я. Студеникина, И.И. Балаболкина. – М.: Медицина, 1998 – С. 38–48.
27. Балаболкин И.И. Аллергия у детей и экология // Рос. педиатр. журнал. – 2002. – № 5. – С. 4–8.
28. Балаболкин И.И. Влияние экологических факторов на распространенность и течение аллергических болезней у детей / И.И. Балаболкин, А.А. Ефимова, Н.В. Авдеенко // Иммунология. – 1991. – № 4. – С. 34–36.
29. Балаболкин И.И. Влияние экологического неблагополучия на распространенность болезней органов дыхания / И.И. Балаболкин, А.А. Ефимова // Экология и здоровье детей. – М.: Медицина, 1998. – С. 188–205.
30. Балаболкин И.И. Аллергические заболевания у детей в районах с промышленным загрязнением / И.И. Балаболкин // Педиатрия. – 1995. – № 4. – С. 59–60.
31. Балаболкин И.И. Аллергия у детей и экология / И.И. Балаболкин // Рос. педиатр. журнал. – 2002. – № 5. – С. 4–8.
32. Балаболкин И.И. Бронхиальная астма у детей / И.И. Балаболкин. – М.: Медицина, 2003. – 318 с.
33. Балаболкин И.И. Эндокринология / И.И. Балаболкин. – М.: Универсум паблишинг, 1998. – С. 225–230.
34. Балтиньш М.Г. Сочетание и взаимосвязь нарушений функции щитовидной железы с бронхиальной астмой и другими

- аллергическими болезнями: дис. ... канд. мед. наук / М.Г. Балтиньш. – М., 1988. – 178 с.
35. Вредные химические вещества. Галоген- и кислородсодержащие органические соединения: справочное издание / А.Л. Бандман [и др.]; под ред. В.А.Филова [и др.]. – СПб.: Химия, 1994. – 688 с.
 36. Баранов А.А. Детская аллергология: руководство для врачей / А.А. Баранов, И.И. Балаболкин. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 688 с.
 37. Баранов А.А. Окружающая среда и здоровье детей / А.А. Баранов // Педиатрия. – 1994. – № 5. – С. 5–6.
 38. Баранов А.А. Состояние здоровья детей и задачи Союза педиатров России / А.А. Баранов // Педиатрия. – 1995. – № 4. – С. 7–11.
 39. Баранов А.А. Экологические и гигиенические проблемы здоровья детей и подростков /А.А. Баранов, Л.А. Щеплягина. – М., 1998. – 333 с.
 40. Баранов А.А. Детская аллергология: руководство для врачей / А.А. Баранов, И.И. Балаболкин. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 688 с.
 41. Барановский А.П. О возможности применения линейного регрессионного анализа при прогнозировании состояния здоровья в зависимости от факторов окружающей среды / А.П. Барановский // Гигиена и санитария. – 1991. – № 11. – С. 85.
 42. Основные направления научного обеспечения системы социально-гигиенического мониторинга / Е.Н. Беляев [и др.] // Гигиеническая наука и практика на рубеже XXI века: матер. IX Всерос. съезда гигиенистов и санитарных врачей. – М., 2001. – Т. 1. – С. 211–215.
 43. Беляев Е.Н. Научные основы стратегии развития санитарно-эпидемиологической службы в обеспечении здоровья населения в современных условиях: дис. ... д-ра мед. наук / Е.Н. Беляев. – М., 1996. – 55 с.
 44. Беляев Е.Н. Социально-гигиенический мониторинг: этапы совершенствования / Е.Н. Беляев, М.В. Фокин // Социально-гигиенический мониторинг: методология, региональные особенности, управленческие решения: матер. пленума / под ред. акад. Ю.А. Рахманина. – М., 2003. – С. 33–34.

45. Беляков Н.А. Динамика биохимических показателей при проведении энтеросорбции / Н.А. Беляков [и др.] // Физиология человека. – М., 1989. – Т. 15. – № 1. – С. 143–146.
46. Качество питьевой воды и аллергические заболевания у населения Тульской области / В.М. Бержец [и др.] // Иммунопатология. Аллергология. Инфектология. – М., 2002. – № 3. – С. 62–66.
47. Боев В.М. Гигиенические характеристики влияния антропогенных и природных геохимических факторов на здоровье населения Южного Урала / В.М. Боев // Гигиена и санитария. – 1998. – № 6. – С. 3–8.
48. Микроэлементы как маркеры экспозиции в гигиенической донологической диагностике в системе социально-гигиенического мониторинга детского населения / В.М. Боев [и др.] // Матер. пленума науч. совета по экологии человека и гигиене окружающей среды / под ред. акад. РАМН Ю.А. Рахманина. – М., 2003. – С. 35–37.
49. Браверманн Л.И. Болезни щитовидной железы: перевод с англ. / Л.И. Браверманн. – М.: Медицина, 2000. – 432 с.
50. Бражкин А.В. Научно-методические основы прогнозирования безопасных для здоровья населения уровней химического загрязнения окружающей среды (на примере крупного промышленного города): автореф. дис. ... д-ра мед. наук / А.В. Бражкин. – Пермь, 1998.
51. Бронхиальная астма у детей: диагностика, лечение и профилактика. Научно-практическая программа / рук. А.А. Баранов. – М., 2004. – 46 с.
52. Бурлакова Е.Б. Роль антиокислителей в физико-химических процессах регулирования размножения клеток / Е.Б. Бурлакова // Физико-химические основы авторегуляции в клетках. – М.: Наука, 1968. – С. 15–25.
53. Морфофункциональная характеристика яичников, щитовидной железы и надпочечников при экспериментальном отравлении уксусно-кислым свинцом / Т.А. Валежанина [и др.] // Медицина труда и пром. экология. – 1993. – № 10. – С. 6–8.
54. Васильев Н.А. Экология и заболевания органов дыхания / Н.А. Васильев, Н.Д. Медуница // Российский медицинский журнал. – 1997. – № 1. – С. 13–14.

55. Васюточкин В.М. К биохимии донозологических состояний / В.М. Васюточкин // Матер. науч. конф. по проблемам донозологической диагностики. – Л.: Наука, 1989. – С. 10–11.
56. Экологические факторы риска здоровью населения: Информационный сборник / С.А. Вековщина [и др.]; под ред. Н.В. Зайцевой. – Пермь: РИО ПГТУ, 1998. – 76 с.
57. Велданова М.В. Роль некоторых струмогенных факторов внешней среды в возникновении зобной эндемии / М.В. Велданова // Микроэлементы в медицине. – 2000. – № 1. – С. 18–25.
58. Велданова М.В. Эндемический зоб у детей и подростков: эпидемиология, этиология, патогенез / М.В. Велданова // ВИНТИ. Новости науки и техники. Сер. мед. вып. клин. эндокринол. – 2001. – № 1. – С. 3–9.
59. Величковский Б.Т. Молекулярные и клеточные механизмы защиты органов дыхания от неблагоприятного воздействия / Б.Т. Величковский // Гигиена и санитария. – 2001. – № 5. – С. 16–20.
60. Величковский Б.Т. О патогенетическом направлении изучения влияния факторов окружающей среды на здоровье населения / Б.Т. Величковский // Рос. вестник перинатологии и педиатрии. – 2003. – № 3. – С. 6–8.
61. Величковский Б.Т. Аллергические заболевания, анализ причин роста / Б.Т. Величковский // Вестник АМН СССР. 1991. – № 1. – С. 28–33.
62. Величковский Б.Т. Медицинские и социальные приоритеты охраны здоровья населения России / Б.Т. Величковский // Современные проблемы профилактической медицины, среды обитания и здоровья населения промышленных регионов России: сб. науч. тр. под общ. ред. Г.Г. Онищенко. – Екатеринбург, 2004. – С. 13–14.
63. Величковский Б.Т. Экологическая патология / Б.Т. Величковский // Здравоохранение Рос. Федерации. – 1994. – № 2. – С. 6–9.
64. Величковский Б.Т. Экологическая пульмонология / Б.Т. Величковский. – Екатеринбург, 2003. – 139 с.

65. Вельтищев Ю.Е. Экологически детерминированная патология детского возраста / Ю.Е. Вельтищев // Рос. вестник перинатологии и педиатрии. – 1996. – Т. 41. – № 2. – С. 5–12.
66. Вельтищев Ю.Е. Проблемы патологии детского возраста в аспекте нарушения структуры и функций биологических мембран / Ю.Е. Вельтищев, А.М. Капустян // Научный обзор. – М., 1992. – 60–68 с.
67. Вельтищев Ю.Е. Концепция риска болезни и безопасности здоровья ребенка / Ю.Е. Вельтищев // Рос. вестник перинатологии и педиатрии. Приложение. – Лекция 2. – 2000. – С. 84.
68. Вельтищев Ю.Е. Проблемы экопатологии детского возраста – иммунологические аспекты / Ю.Е. Вельтищев // Вопр. охр. материнства и детства. – 1992. – № 6. – С. 3–12.
69. Вельтищев Ю.Е. Становление и развитие иммунной системы у детей. Иммунная недостаточность, иммунодиатезы: лекция / Ю.Е. Вельтищев // Вестник перинатологии и педиатрии. Приложение. – М., 1996.
70. Вельтищев Ю.Е. Лечение иммунной недостаточности у детей / Ю.Е. Вельтищев, А.М. Запруднов // Рос. вест. перинатол. и педиатрии. – М., 2004. – Т. 49. – С. 29.
71. Вельтищев Ю.Е. Экопатология детского возраста / Ю.Е. Вельтищев // Педиатрия. – 1995. – № 4. – С. 26–33.
72. Вельтищев Ю.Е. Экология и здоровье детей. Химическая экопатология, лекция / Ю.Е. Вельтищев, В.В. Фокеева // Вестник перинатологии и педиатрии. Приложение. – М., 1996. – С. 28–44.
73. Региональная модель социально-гигиенического мониторинга здоровья детского населения урбанизированных и сельских территорий / Н.Н. Верещагин [и др.] // Матер. пленума науч. совета по экологии человека и гигиене окружающей среды; под ред. академика РАМН Ю.А. Рахманина. – М., 2003. – С. 59–61.
74. Виноградов Г.И. Иммунологические эффекты воздействия химических и физических факторов окружающей среды как критерий гигиенического значения: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Г.И. Виноградов. – Киев, 1978. – 38 с.
75. Иммунный статус как основа донозологической диагностики / Г.И. Виноградов [и др.] // Матер. науч. конф. по

проблемам донозологической диагностики. – Л.: Наука, 1989. – С. 11–12.

76. Методические подходы к изучению комплекса факторов окружающей среды на здоровье человека / И.Л. Винокур [и др.] // Гигиена и санитария. – 1991. – № 5. – С. 4–7.
77. Значение коррекции обмена селена на течение, исход и прогноз у больных бронхиальной астмой / А.В. Вощенко [и др.] // Экологическая патология: вопросы биохимии, фармакологии, клиники: тез. докл. Всерос. науч. конф. – Чита, 1995. – С. 223.
78. Вязникова М.Л. Клинико-иммунологические сдвиги и функция щитовидной железы при atopической бронхиальной астме у детей: дис. кан. мед. наук / М.Л. Вязникова. – М., 1997. – 184 с.
79. Влияние свинцовой интоксикации на гемокоагуляцию и радикальные процессы / С.Л. Галян [и др.] // Здоровье человека и экологические проблемы: тез. докл. зональной науч.-практ. конф. – Киров, 1991. – С. 36–37.
80. Гильденскиольд Р.С. Этапы развития современного предупредительного санитарного надзора в гигиене атмосферного воздуха / Р.С. Гильденскиольд // Теоретические основы и практические решения проблем санитарной охраны атмосферного воздуха / под ред. академика РАМН, проф. Ю.А. Рахманина. – М., 2003. – С. 190–194.
81. Гланц С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. – М.: Практика, 1998. – С. 459.
82. Голиков С.Н. Общие механизмы токсического действия / С.Н. Голиков, И.В. Саноцкий, Л.А. Тиунов. – Л.: Медицина, 1986. – 280 с.
83. Гомбоева А.Ц. Использование селена с целью антиоксидантной защиты при экспериментальном кобальтозе / А.Ц. Гомбоева, В.В. Иванов // Экологическая патология: вопросы биохимии, фармакологии, клиники: тез. докл. Всерос. науч. конф. – Чита, 1995. – С. 235–236.
84. Государственный доклад о состоянии здоровья населения Российской Федерации в 1993 г. // Здравоохран. Рос. Федерации. – 1995. – № 4. – С. 20–35.

85. Граник В.Г. Метаболизм эндогенных соединений / В.Г. Граник. – М.: Вузовская книга, 2006. – 528 с.
86. Гришкин И.Г. Состояние окружающей среды и частота заболеваний органов дыхания у детей / И.Г. Гришкин, О.И. Лекомцева // Новые технологии в педиатрии: матер. I конгресса педиатров России. – М., 1995. – С. 18.
87. Гущин И.С. Аллергический ринит / И.С. Гущин, Н.И. Ильина, С.А. Польнер. – М., 2002. – 72 с.
88. Давыдюк А.М. Методология расчета риска увеличения заболеваемости детей в дошкольных учреждениях / А.М. Давыдюк, А.А. Крюкова, Г.Д. Лосева // Матер. пленума Науч. совета по экологии человека и гигиене окружающей среды РАМН и МЗ Рос. Федерации / под ред. акад. РАМН Ю.А. Рахманина. – М., 2003. – С. 94–97.
89. Даутов Ф.Ф. Изучение связи между загрязнением окружающей среды и уровнем заболеваемости детского населения / Ф.Ф. Даутов, И.А. Яруллин // Гигиена и санитария. – 1993. – № 8. – С. 4–6.
90. Дворянинович Л.Н. Влияние соединений хрома и других химических компонентов, содержащихся в цементах и клинкерной пыли, на показатели метаболической реакции лимфоидных органов крыс / Л.Н. Дворянинович, Н.К. Лукашик, В.И. Сачек // Медицина труда и промышленная экология. – 1993. – № 1. – С. 17–20.
91. Оценка йодной недостаточности в отдельных регионах России / И.И. Дедов [и др.]. – М., 1999. – 40 с.
92. Эндемический зоб. Проблемы и решения / И.И. Дедов [и др.] // Пробл. эндокринологии. – 1992. – Т. 38. – № 3. – С. 6–15.
93. Значение определения микросомальных антител щитовидной железы у детей, проживающих в экологически неблагоприятных условиях / В.Ф. Демин [и др.] // Экопатология детского возраста: сб. лекций и статей. – М., 1995. – С. 215–218.
94. Деннис В. Биохимия чужеродных соединений / В. Деннис, Парк. – М., 1973. – 254 с.
95. Длин В.В. Роль тяжелых металлов в формировании заболеваний у детей / В.В. Длин, И.М. Османов // Рос. медицинский журнал. – 1997. – № 6. – С. 48–50.

96. Добрица В.П. Современные иммуномодуляторы для клинического применения: руководство для врачей / В.П. Добрица, Н.М. Ботерашвили, Е.В. Добрица. – СПб.: Политехника, 2001. – 250 с.
97. Доклад о свинцовом загрязнении окружающей среды Российской Федерации и его влиянии на здоровье населения // III Конгресс педиатров России. – М., 1998.
98. Долгих О.В. Медико-экологическая оценка влияния некоторых производных бензольного ряда на состояние здоровья населения: автореф. дис. ... канд. мед. наук / О.В. Долгих. – Пермь, 1997. – 23 с.
99. Домнин С.Г. Проблемы внедрения методологии оценки риска здоровью населения в Российской Федерации / С.Г. Домнин, Е.А. Селезнева // Современные проблемы профилактической медицины, среды обитания и здоровья населения промышленных регионов России: сб. науч. трудов / под общ. ред. Г.Г. Онищенко. – Екатеринбург, 2004. – С. 52–57.
100. Дорохова Н.Ф. Особенности бронхо-легочной патологии у детей в регионах экологического неблагополучия: автореф. дис. ... д-ра мед наук / Н.Ф. Дорохова. – М., 1996.
101. Дуева Л.А. Сенсибилизация к промышленным химическим аллергенам при бронхиальной астме у детей в условиях загрязнения окружающей среды / Л.А. Дуева, Ю.Л. Мизерницкий // Медицина труда и промышленная экология. – 1997. – № 2. – С. 41–44.
102. Дуева Л.А. Сенсибилизация к промышленным химическим аллергенам при бронхиальной астме у детей / Л.А. Дуева, Ю.Л. Мизерницкий // Рос. вестник перинатологии и педиатрии. – 1995. – № 1. – С. 25–28.
103. Единая государственная система экологического мониторинга (Системный проект). МПР. – Государственный институт прикладной экологии. – М., 2000. – 65 с.
104. Егорова И.П. Некоторые данные о неблагоприятном влиянии факторов окружающей среды на здоровье детей раннего возраста // Экологическая безопасность городов: матер. конф. – СПб., 1993. – С. 41–42.
105. Ежкова Т.С. Влияние свинца на состояние антиоксидательной системы и перекисного окисления липидов крови: дис. ... канд. биол. наук / Т.С. Ежкова. – Алма-Ата, 1990. – 144 с.

106. Ефимова А.А. Экология и здоровье детей / А.А. Ефимова // Педиатрия. – 1995. – № 4. – С. 49–50.
107. Ершов Ю.А. Механизм токсического действия неорганических соединений / Ю.А. Ершов, Т.В. Плетнева. – М.: Медицина, 1989. – 272 с.
108. Жукова Т.В. Адаптационные реакции организма как критерий регламентации химических загрязнений окружающей среды / Т.В. Жукова // Гигиена и санитария. – 1997. – № 6. – С. 66–68.
109. Зайцева Н.В. Диагностика и коррекция экологически обусловленных состояний у детей / Н.В. Зайцева // Региональные проблемы: матер. пленума: Экологически обусловленные заболевания человека: методологические проблемы и пути их решения / под ред. Ю.А. Рахманина. – М., 2000. – С. 3–5.
110. Выявление особенностей йоддефицитных состояний в условиях воздействия экологических факторов малой интенсивности / Н.В. Зайцева [и др.] // Вестник РАМН. – 2001. – № 6. – С. 39–45.
111. Зайцева Н.В. Некоторые методические подходы к оценке и снижению экопатогенного риска химических нагрузок для здоровья населения/ Н.В. Зайцева // Мониторинг окружающей среды и возмещение экономического ущерба здоровью: матер. I Межд. конф. – Пермь, 1994. – С. 10–11.
112. Зайцева Н.В. Территориальный кадастр йоддефицитных заболеваний у населения Пермской области в условиях природно-техногенного воздействия химических факторов / Н.В. Зайцева. – Пермь, 2002. – С. 82.
113. Зайцева Н.В. Экология и здоровье детей Пермского региона / Н.В. Зайцева, Н.И. Аверьянова, И.П. Корюкина. – Пермь: Звезда, 1997. – 146 с.
114. Оценка воздействия одноатомных спиртов жирного ряда на здоровье по клинико-лабораторным показателям (на примере детского населения Пермской области) / Н.В. Зайцева [и др.] // Матер. пленума Науч. совета по экологии человека и гигиене окружающей среды РАМН и МЗ Российской Федерации / под ред. акад. РАМН Ю.А. Рахманина. – М., 2003. – С. 123–126.

115. Медико-экологические аспекты здоровья населения Пермской области / Н.В. Зайцева [и др.] // «Перспективы развития естественных наук на Западном Урале», «Экология»: тр. межд. науч. конф. – Пермь: Изд-во Пермского университета, 1996. – Т. 2. – С. 158–159.
116. Оценка риска для здоровья населения от стационарных источников загрязнения атмосферного воздуха в г. Перми / Н.В. Зайцева [и др.] // Окружающая среда. Оценка риска для здоровья. Опыт применения методологии оценки риска в России. – Вып. 3. – Пермь: График-Дизайн, 1998. – С. 3–38; Научно-методические аспекты управления риском здоровью населения на территориях с повышенной антропогенной нагрузкой / Н.В. Зайцева [и др.] // Современные проблемы профилактической медицины, среды обитания и здоровья населения промышленных регионов России: сб. науч. трудов / под общ. ред. Г.Г. Онищенко. – Екатеринбург, 2004. – С. 36–41.
117. Землянова М.А. Научное обоснование структурно-функциональной модели обеспечения гигиенической безопасности населения в условиях природно-техногенного воздействия химических факторов: автореф. ... д-ра мед. наук / М.А. Землянова. – М., 2002. – С. 108.
118. Латентная сенсбилизация / А.В. Зурочка [и др.]. – Челябинск: Изд-во ЧГМА, 2005. – 181 с.
119. Исаев Л.И. Воздействие на организм человека опасных и вредных экологических факторов. Метрологические аспекты: в 2 томах / Л.И. Исаев. – М.: ПАИМС, 1997. – 512 с.
120. Измеров Н.Ф. Основы управления риском ущерба здоровью в медицине / Н.Ф. Измеров, Э.И. Денисов, Н.Н. Молодкина // Медицина труда и промышленная экология. – 1998. – № 3. – С. 1–9; Йегер Л. Клиническая иммунология и аллергология: в 3 томах / Л. Йегер. – М.: Медицина. – 1990. – Т. 1. – 528 с.
121. Гигиеническая профилактика: проблемы и решения / Н.Ф. Измеров [и др.] // Вестник РАМН. – 1995. – № 8. – С. 37–40.
122. Илек Я.Ю. Влияние дисфункции щитовидной железы на клинические проявления, иммуногенетические параметры и иммунологическую реактивность у детей с аллерги-

- ческим диатезом и их матерей / Я.Ю. Илек // Нижегород. мед. журнал. – 1999. – № 2. – С. 8–13.
123. Каганов С.Ю. Современные проблемы пульмонологии детского возраста / С.Ю. Каганов // Пульмонология. – 1992. – № 2. – С. 6–12.
124. Каганов С.Ю. Бронхиальная астма у детей / С.Ю. Каганов. – М.: Медицина, 1999. – 366 с.
125. Каганов С.Ю. Проблема экологически обусловленных болезней легких у детей / С.Ю. Каганов // Рос. вестник перинатологии и педиатрии. – 1996. – Т. 41. – № 4. – С. 9–13.
126. Аллергические болезни легких у детей как проблема экопатологии / С.Ю. Каганов [и др.] // Новые технологии в педиатрии: матер. конгресса педиатров России. – М., 1995. – С. 27–28.
127. Казначеев В.П. Донозологическая характеристика в практике массовых обследований населения / В.П. Казначеев, Р.М. Баевский, Н.П. Берсенева. – М.: Медицина, 1980. – 207 с.
128. Иммунологические особенности бронхиальной астмы у детей / Н.М. Калинина [и др.] // Медицинская иммунология. – 2001. – Т. 3. – № 2. – С. 163.
129. Кандрор В.И. Аутоиммунные заболевания щитовидной железы / В.И. Кандрор // Пробл. эндокринол. – 2002. – Т. 48. – № 1. – С. 45–48.
130. Калью П.И. Сущность системного подхода и его применение в области здравоохранения / П.И. Калью. – М., 1975.
131. Капра Ф. Системное управление в 90-е годы. Проблемы теории и практики управления / Ф. Капра. – 1991. – № 4. – С. 5–9.
132. Капцов В.А. Проблемы экологически обусловленной заболеваемости/ В.А. Капцов, В.Б. Панкова // Гигиена и санитария. – 2001. – № 5. – С. 21–25.
133. Караулов А.В. Клиническая иммунология / А.В. Караулов. – М.: Медицинское информационное агентство, 1999. – 604 с.
134. Караулов А.В. Иммуноterapia респираторных заболеваний / А.В. Караулов, В.Ф. Ликов. – М., 2004. – С. 13–15.
135. Карпушкина А.В. Эффективность ингаляционной противовоспалительной терапии при бронхиальной астме у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.В. Карпушкина. – М., 1997.

136. Картышова Н.В. Аутоиммунный тиреоидит у детей и подростков, проживающих в Пермском регионе: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н.В. Картышова. – Самара, 2003. – 21 с.
137. Бронхиальная астма у детей на современном этапе / Т.К. Касаткина [и др.] // Int. J. Immunorehabil. – 2002. – Т 1. – № 1. – С. 53.
138. Клинические рекомендации Российской Ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению аутоиммунного тиреоидита у детей / Э.П. Касаткина [и др.] // Клиническая тиреодология. – 2003. – Т. 1. – № 1. – С. 26–27.
139. Информационное письмо № 8 Комитета здравоохранения г. Москва / Э.П. Касаткина [и др.]. – М., 2000.
140. Касаткина Э.П. Диффузный нетоксический зоб. Вопросы классификации и терминологии / Э.П. Касаткина // Пробл. эндокринологии. – 2001. – Т. 47. – № 4. – С. 3–6.
141. Касаткина Э.П. Аутоиммунный тиреоидит у детей / Э.П. Касаткина, Д.Е. Шилин // Современные концепции клинической эндокринологии: матер. Третьего Московского городского съезда эндокринологов; 5–6 апреля 2002 г. – М., 2002. – 129–137 с.
142. Касохов А.Б. Нарушение иммунобиологической реактивности в условиях загрязнения окружающей среды тяжелыми металлами / А.Б. Касохов // Рос. вестник перинатологии и педиатрии. – 1999. – Т. 44. – № 5. – С. 37.
143. Опыт проведения курсов биопрофилактики для детей, проживающих на экологически неблагоприятных территориях Свердловской области / Б.А. Кацнельсон [и др.] // Современные проблемы профилактической медицины, среды обитания и здоровья населения промышленных регионов России. – Екатеринбург, 2004. – С. 143–147.
144. Оценка риска как инструмент социально-гигиенического мониторинга / Б.А. Кацнельсон [и др.]. – Екатеринбург: Изд-во АМБ, 2001.
145. Кельцев В.А. Биоритмы щитовидной железы, коры надпочечников, гипофиза и их клиническое значение у детей, больных ревматизмом / В.А. Кельцев, И.П. Королук // Вопросы охраны материнства и детства. – 1985. – № 11. – С. 30–32.

146. Климанская Е.В. Состояние гастроудоденального и респираторного тракта у детей в районах мегаполиса с различным антропогенным загрязнением. Возможности формирования сочетанной патологии / Е.В. Климанская, Ф.С. Возжаева, В.Х. Соссюра. – М.: ММА, 1998. – 32 с.
147. Климанская Е.В. Состояние органов дыхания и сочетанное поражение их с верхними отделами пищеварительного тракта у детей, проживающих в экологически неблагоприятных регионах / Е.В. Климанская, Ф.С. Возжаева // Тез. докл. III Конгресса педиатров России. – М., 1998. – С. 29.
148. Клиническая иммунология и аллергология / Л. Йегер; пер. с нем. – М., 1990. – Т. 1. – С. 107–141.
149. Клиническое руководство по лабораторным тестам / под ред. проф. Норберта У. Тица; пер. с англ.; под ред. В.В. Меньшикова. – М.: ЮНИМЕД-пресс, 2003. – 960 с.
150. Клиническая иммунология и аллергология / под ред. Г. Лолора-младшего [и др.]. – М.: Практика, 2000. – 806 с.
151. Клиническая иммунология и аллергология: в 3 томах Т. 1 / под ред. Л. Йегера. – М.: Медицина. – 1990. – 528 с.
152. Кобринский Б.А. Медико-экологический мониторинг как основа профилактики хронической патологии у детей / Б.А. Кобринский // Рос. вестник перинатологии и педиатрии. – 1994. – Т. 39. – № 5. – С. 2–5.
153. Ковзель Е.Ф. Распространенность бронхиальной астмы в северо-западном регионе России / Е.Ф. Ковзель, В.А. Медик // Астма. – 2003. – Т. 4. – № 1. – С. 34–38.
154. Коломийцева М.Г. Микроэлементы в медицине / М.Г. Коломийцева, Р.Д. Габович. – М., 1997.
155. Эндокринные механизмы рецидивирования бронхиальной обструкции при частых респираторных инфекциях у детей первых трех лет жизни / В.К. Колтухов [и др.] // Болезни органов дыхания: матер. V Национального конгресса. – М., 1995. – № 1471.
156. Коновалов О.Е. Факторы риска и частота заболеваний у детей, проживающих на территории техногенного загрязнения / О.Е. Коновалов, О.В. Мойсеюк, В.Г. Артемов // Здравоохр. Рос. Федерации. – 2000. – № 3. – С. 23–24.
157. Консенсус. Аутоиммунный тиреоидит у детей. – М., 2002.

158. Кравец Е.Б. Состояние здоровья детей и подростков с патологией щитовидной железы / Е.Б. Кравец, Н.Д. Грацианова, О.А. Олейник // Рос. педиат. журнал. – 2000. – № 1. – С. 14–16.
159. Консенсус. Эндемический зоб у детей: терминология, диагностика, профилактика и лечение // Проблемы эндокринологии. – 1999. – № 2. – С. 36–41.
160. Корнева Е.А. Гормоны и иммунная система / Е.А. Корнева, Э.К. Шхинек. – Л.: Наука, 1988. – 251 с.
161. Корюкина И.П. Современное лечение аллергических заболеваний у детей / И.П. Корюкина, И.И. Балаболкин, С.А. Еникеева. – М.–Пермь, 1998. – 157 с.
162. Особенности и современная диагностика аллергических заболеваний у детей / И.П. Корюкина [и др.]. – Пермь, 1997. – 124 с.
163. Костинов М.П. Иммунокоррекция в педиатрии: практическое руководство для врачей / М.П. Костинов; – изд. 2-е, доп. – М.: Медицина для всех, 2001. – 240 с.
164. Кравец Е.Б. Состояние здоровья детей и подростков с патологией щитовидной железы / Е.Б. Кравец, Н.Д. Грацианова, О.А. Олейник // Российский педиатрический журнал. – 2000. – № 1. – С. 14–16.
165. Крамаренко В.Ф. Токсикологическая химия / В.Ф. Крамаренко. – Киев.: Высшая школа, 1989. – 447 с.
166. Динамика зубной эндемии среди детей Чувашской республики / В.М. Краснов [и др.] // Тез. докл. V Конгресса педиатров России. – М., 1999. – 196 с.
167. Кривоногова Т.С. Уровень гормонов гипофиза, надпочечников и щитовидной железы у рожениц, страдающих аллергией и их потомства / Т.С. Кривоногова, Л.А. Матвеева, Ю.Б. Лишманов // Педиатрия. – 1989. – № 6. – С. 11–13.
168. Иммунофармакология микроэлементов / А.В. Кудрин [и др.]. – КМК, 2000. – 535 с.
169. Кузнецова Н.А. Организация системы социально-гигиенического мониторинга / Н.А. Кузнецова, Г.Д. Минин // Матер. IX Всерос. съезда гигиенистов и санитарных врачей: Гигиеническая наука и практика на рубеже XXI века. – М., 2001. – Т. 1. – С. 269–273.

170. Кузьмин С.В. Итоги и перспективы деятельности Екатеринбургского медицинского научного центра профилактики и охраны здоровья рабочих предприятий (К 75-летию организации) / С.В. Кузьмин // Современные проблемы профилактической медицины, среды обитания и здоровья населения промышленных регионов России. – Екатеринбург, 2004. – С. 6–7.
171. Курлянский Б.А. Особенности выявления причин экологически обусловленных заболеваний у детей / Б.А. Курлянский // Гигиена и санитария. – 2001. – № 5. – С. 45–46.
172. Кустов В.В. Некоторые аспекты адаптации к антропогенным химическим соединениям в прикладной экологии человека / В.В. Кустов, А.Н. Разумов // Аэрокосмическая и экологическая медицина, 1992. – № 3. – С. 37–41.
173. Кучинская Э.А. Использование тимогена в комплексе с L-тироксинами для лечения детей больных аутоиммунным тиреоидитом Хашимото/ Э.А. Кучинская // Иммунопатология, аллергология и инфектология. – 2000. – № 2. – С. 16–20.
174. Кучма В.Г. Теория и практика гигиены детей и подростков на рубеже тысячелетия / В.Г. Кучма. – М., 2001.
175. Кучма В.Р. Показатели здоровья детей и подростков в современной системе социально-гигиенического мониторинга // В.Г. Кучма // Матер. пленума Науч. совета по экологии человека и гигиене окружающей среды РАМН и МЗ Российской Федерации / под ред. акад. РАМН Ю.А. Рахманина. – М., 2003. – С. 465–467.
176. Куценко С.А. Основы токсикологии / С.А. Куценко. – СПб., 2002. – 389 с.
177. Лабораторные методы исследования в клинике: справочник / под ред. В.В. Меньшикова. – М.: Медицина, 1987. – 366 с.
178. Лаврова А.В. Биологическая роль цинка в норме и при заболеваниях/ А.В. Лаврова // Рос. педиатр. журн. – 2000. – № 3. – С. 42–47.
179. Вредные вещества в промышленности: справочник в 3 томах / под ред. Н.В. Лазарева, И.Д. Гадаскиной. – Л.: Химия, 1977.
180. Ландышев Ю.С. Результаты комплексного исследования эндокринной системы у больных бронхиальной астмой // Новое в этиологии, патогенезе, клинике, лечении и профи-

- лактике бронхиальной астмы / под ред. Г.Б. Федосеева. – Л., 1985. – С. 41–44.
181. Ландышев Ю.С. Бронхиальная астма (нейроэндокринная система, иммунитет, клиника, диагностика, лечение) / Ю.С. Ландышев. – М.: Медицина, 2006. – 280 с.
 182. Ланин Д.В. Адренергические механизмы в регуляции функций фагоцитирующих клеток глюкокортикоидами и тироксином: дис. канд. мед. наук / Д.В. Ланин; УрО Рос. АН. – М., 2001. – 194 с.
 183. Лишшак К. Нейроэндокринная регуляция адаптационной деятельности / К. Лишшак. – Будапешт, 1967.
 184. Левин Ю.М. Проблемы эндоэкологии / Ю.М. Левин. – М.: Врач, 1994. – № 5. – С. 51–53.
 185. Левченко И.А. Субклинический гипотиреоз / И.А. Левченко, В.В. Фадеев // Пробл. эндокринологии. – 2002. – Т. 48. – № 2. – С. 13–22.
 186. Леганькова Т.И. Клиническое значение дефицита цинка для матери и ребенка / Т.И. Леганькова // Рос. пед. журнал. – 2002. – № 5. – С. 61–63.
 187. Лившиц Е.М. Биохимические анализы в клинике: справочник / Е.М. Лившиц, В.И. Сидельникова. – М., 1998. – 302 с.
 188. Экология и состояние здоровья детей сельской местности, эндемичной по зобу / Л.А. Лисенкова [и др.] // Педиатрия. – 1991. – № 12. – С. 44–47.
 189. Клиническая иммунология и аллергология / Г. Лолор-младший [и др.]. – М.: Практика, 2000. – 806 с.
 190. Лубянова И.П. Сравнительная эффективность сукцимера, унитиола, депеницилламина в лечении микросатурнизма: автореф. дис. ... канд. мед. наук / И.П. Лубянова. – Киев, 1979. – 28 с.
 191. Луус Л.В. Распространенность бронхиальной астмы среди детей, проживающих в Московском регионе / Л.В. Луус, Н.И. Ильина, И.В. Лысыкова // Сб. трудов II Нац. конгресса РААКИ. – М., 1998. – С. 510.
 192. Магаева С.В. Нейроиммунология / С.В. Магаева, С.Г. Морозов. – М.: ГУ НИИ биомедицинской химии, 2005. – 158 с.
 193. Физическое развитие детей в экологически неблагоприятном регионе / М.А. Мамырбаева [и др.] // Здоровье и образование:

- матер. Междунар. науч.-практ. конф. – Пермь – Анталия, 2003. – С. 176.
194. Маршалл В.Д. Клиническая биохимия / В.Д. Маршалл. – М., 1999. – 376 с.
 195. Масюк В.С. Состояние иммунной системы у детей в районе экологического неблагополучия / В.С. Масюк // Рос. педиатрический журнал. – М., 2003. – № 4. – С. 52–55.
 196. Маторова Н.И. Контроль донозологических изменений здоровья в системе социально-гигиенического мониторинга / Н.И. Маторова, Н.В. Ефимов // Матер. Пленума Науч. совета по экологии человека и гигиене окружающей среды РАМН и МЗ РФ: Социально-гигиенический мониторинг: методология, региональные особенности, управленческие решения / под ред. акад. РАМН Ю.А. Рахманина. – М., 2003. – С. 248–250.
 197. Масликова И.Н. Иммунные нарушения и их коррекция у больных гипотиреозом: дис. канд. мед. наук / И.Н. Масликова. – М., 2002. – 175 с.
 198. Махмуджанова К.А. Характеристика иммунологических сдвигов и клинические проявления аллергии у детей с нарушенной функцией щитовидной железы / К.А. Махмуджанова // Педиатрия. – 1990. – № 12. – С. 38–42.
 199. Медико-экологическая реабилитация и профилактика экпатологии детей: методические рекомендации. Часть 1. – М.–Пермь, 1994. – 32 с.
 200. Меньщикова Н.В. Морфофункциональное состояние сегментарных бронхов и щитовидной железы у больных бронхиальной астмой: автореф. дис. канд. мед. наук / Н.В. Меньщикова. – М., 1997. – 25 с.
 201. Мизерницкий Ю.Л. Значение экологических факторов при бронхиальной астме у детей: дис. ... д-ра мед. наук / Ю.Л. Мизерницкий. – М., 1998.
 202. Мизерницкий Ю.Л. Значение экологических факторов при бронхиальной астме у детей / Ю.Л. Мизерницкий // Рос. Вестник перинатологии и педиатрии, 2002. – № 6. – С. 56–62.
 203. Экологические проблемы бронхолегочных заболеваний в промышленном городе / Ю.Л. Мизерницкий [и др.] // Пульмонология. – 1994. – Приложение 1139.

204. Распространенность аллергических заболеваний у подростков / Э.К. Минкайлов [и др.] // Пульмонология. – 2005. – № 1 – С. 28–31.
205. Москалев Ю.И. Минеральный обмен / Ю.И. Москалев. – М.: Медицина, 1985. – 288 с.
206. Мудрый И.В. Тяжелые металлы в системе «почва-растение-человек» (обзор) / И.В. Мудрый // Гигиена и санитария. – 1997. – № 1. – С. 14–17.
207. Насолодин В.В. Биодоступность микроэлементов и взаимодействие их в процессе обмена в организме (обзор) / В.В. Насолодин, В.А. Дворкин, С.Д. Куркова // Гигиена и санитария. – 1994. – № 9. – С. 12–15.
208. Нежданова М.В. Влияние свинца окружающей среды на уровень дельта-аминолевулиновой кислоты в моче у детей / М.В. Нежданова // Состояние окружающей среды и здоровья детей в регионах проживания финно-угорских народов: матер. конф. – Ижевск, 1995. – С. 83–84.
209. Нестерова Т.Л. Основные принципы выбора приоритетных загрязняющих веществ при анализе критических экотоксикологических ситуаций / Т.Л. Нестерова // Гигиена и санитария. – 1993. – № 1. – С. 66–67.
210. Неудахин Е.В. Некоторые вопросы адаптации детского организма при действии неблагоприятных факторов окружающей среды / Е.В. Неудахин // Школа здоровья. – Т. 2. – № 1. – С. 19–24.
211. Оценка риска воздействия окружающей среды на здоровье человека / С.М. Новиков [и др.]. – М., 1998. – 146 с.
212. Новоселова О.А. Единая государственная система экологического мониторинга России, возможности интеграции в международные эколого-информационные системы / О.А. Новоселова // Экологический мониторинг: проблемы создания и развития единой государственной системы экологического мониторинга (ЕГСЭМ): тез. докл. Всерос. науч.-практ. конф. – М., 1996. – С. 8–9.
213. Новоселова О.А. Системы экологического мониторинга в России. Результаты проекта ТАСИС/ О.А. Новоселова. – Калуга, 2000. – 68 с.

214. Эффективность профилактики йодной недостаточности в Москве на примере Юго-Западного административного округа / Г.Ф. Окминян [и др.] // Проблемы эндокринологии, 2003. – Т. 2. – № 4. – С. 33–36.
215. Онищенко Г.Г. Современные проблемы ведения и совершенствования социально-гигиенического мониторинга / Г.Г. Онищенко // Социально-гигиенический мониторинг: методология, региональные особенности, управленческие решения: матер. пленума / под ред. акад. Ю.А. Рахманина. – М., 2003. – С. 6–15.
216. Перечень приоритетных показателей для выявления изменений состояния здоровья детского населения при вредном воздействии ряда химических факторов среды обитания: метод. рекомендации МЗ России / Г.Г. Онищенко [и др.]. – М., 2000. – 39 с.
217. Орел В.И. Экология и проблемы реабилитации в педиатрии / В.И. Орел, Л.В. Красавина, О.Д. Ивановская // Экология детства: социальные и медицинские проблемы. – СПб., 1994. – С. 47–48.
218. Основные показатели иммунограммы детей и взрослых Пермской области / под ред. Б.А. Бахметьева с соавт. – Пермь, 2002. – 35 с.
219. Паттерсон Р. Аллергические болезни: диагностика и лечение / Рой Паттерсон, Лесли К. Грэммер, Пол А. Гринбергер; пер. с англ. под ред. А.Г. Чучалина. – М., Медицина: Гэотар. – 2000. – С. 732.
220. Перечень приоритетных показателей для выявления изменений состояния здоровья детского населения при вредном воздействии ряда химических факторов среды обитания: метод. рекомендации МЗ России. – М., 2000. – С. 30.
221. Пермская область: отрасли, регионы, города / под общ. ред. М.Д. Шарыгина. – Пермь, 1997. – 262 с.
222. Петеркова В.А. Болезни эндокринной системы / В.А. Петеркова // Затяжные и хронические болезни у детей / под ред. М.Я. Студеникина. – М.: Медицина, 1998. – С. 416–435.
223. Петрова Т.И. Влияние экологических факторов на формирование аллергических заболеваний у детей / Т.И. Петрова, В.Б. Гервазиева // Сб. трудов Нац. конгресса РААКИ. – М., 1998. – С. 517.

224. Петунина Н.А. Клиника, диагностика и лечение аутоиммунного тиреоидита / Н.А. Петунина // Пробл. эндокринологии. – 2002. – Т. 48. – № 6. – С. 16–21.
225. Плигина Е.В. Клинико-гигиеническая оценка микроэлементного статуса детей с ДНЗ: автореф. дис. канд. мед. наук / Е.В. Плигина. – М., 2004. – 25 с.
226. Экологическая эпидемиология: принципы, методы, применение / Л.И. Привалова [и др.]. – Екатеринбург, 2005. – 276 с.
227. Развитие методологии эколого-эпидемиологических исследований и оценки риска для здоровья населения / Л.И. Привалова [и др.] // Современные проблемы профилактической медицины, среды обитания и здоровья населения промышленных регионов России: сб. науч. трудов / под общ. ред. Г.Г. Онищенко. – Екатеринбург, 2004. – С. 59–62.
228. Проблема обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения // Г.Г. Онищенко [и др.]. – М., 2000. – Ч. 1.
229. Пыков М.И. Детская ультразвуковая диагностика / под ред. М.И. Пыкова, К.В. Ватолина. – М., 2001. – С. 556–590.
230. Рахманин Ю.А. Перспективные научно-методические направления решения проблемы экологии человека и гигиены окружающей среды / Ю.А. Рахманин // Современные проблемы профилактической медицины, среды обитания и здоровья населения промышленных регионов России: сб. науч. трудов / под общ. ред. Г.Г. Онищенко. – Екатеринбург, 2004. – С. 21.
231. Рахманин Ю.А. Научные проблемы совершенствования социально-гигиенического мониторинга / Ю.А. Рахманин, С.М. Новиков, Н.В. Русаков // Социально-гигиенический мониторинг: методология, региональные особенности, управленческие решения: матер. пленума / под ред. акад. Ю.А. Рахманина. – М., 2003. – С. 15–20.
232. Рахманин Ю.А. Методологические проблемы диагностики и профилактики заболеваний, связанных с воздействием факторов окружающей среды / Ю.А. Рахманин, Г.И. Румянцев, С.М. Новиков // Гигиена и санитария. – 2001. – № 5. – С. 3–7.
233. Ревич Б.А. Биомониторинг тяжелых металлов и других химических элементов у населения промышленных городов / Б.А. Ревич // Окружающая среда и здоровье. Наука и практика: докл. II Межд. симпозиума ученых СССР-ЕЭС. – М., 1991. – С. 18–32.

234. Ревич Б.А. Здоровье населения и химическое загрязнение окружающей среды в России / Б.А. Ревич. – М., 1994.
235. Ревич Б.А. Научные основы гигиенических исследований окружающей среды городов с использованием геохимических методов: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Б.А. Ревич. – М., 1992. – 48 с.
236. Ревич Б.А. О специфических особенностях эпидемиологического изучения экологически обусловленных заболеваний // Б.А. Ревич. – М., 2000. – С. 15.
237. Ревич Б.А. Состояние здоровья детского населения г. Москвы в связи с загрязнением атмосферного воздуха / Б.А. Ревич // Экологические исследования в г. Москве и Московской области. – М., ИНИОН. – 1990. – С. 95–108.
238. Ревич Б.А. Химические элементы в волосах человека как индикатор воздействия загрязнения производственной и окружающей среды/ Б.А. Ревич // Гигиена и санитария. – 1990. – № 3. – С. 55–59.
239. Ревич Б.А. Свинец: его экологическое значение и опасность для здоровья детей / Б.А. Ревич, В.В. Худoley // Фонд «Поддержка общественных инициатив». Агентство США по международному развитию. – М., 1996.
240. Ревич Б.А. Экологическая эпидемиология: учебник для высших учебных заведений / Б.А. Ревич, С.Л. Авалиани, Г.И. Тихонова; под ред. Б.А. Ревича. – М.: Академия, 2004. – 384 с.
241. Региональные проблемы здоровья населения России / под ред. В.Д. Белякова. – М., 1993. – 334 с.
242. Римарчук Г.В. Патоморфоз хронического гастродуоденита у детей в индустриальном городе / Г.В. Римарчук [и др.] // Рос. педиатрический журнал. – М.: Медицина, 2003. – № 1. – С. 56.
243. Романцов М.Г. Новый антиоксидант для педиатрической практики – 1,5 % раствор реамберина / М.Г. Романцов. – СПб., 2000. – С. 136.
244. Роцин А.В. Металлы, гигиенические аспекты оценки и оздоровления окружающей среды / А.В. Роцин. – М., 1983. – С. 7–14.
245. Рудницкий С.В. Функция щитовидной железы при аллергическом диатезе / С.В. Рудницкий // Вятский мед. вестник. – 2000. – № 2. – С. 13–15.

246. Савченков М.Ф. Йод и здоровье населения Сибири // М.Ф. Савченков, В.Г. Селятитцкая, С.И. Колесников. – Новосибирск: Наука, 2003. – С. 286.
247. Свириденко Н.Ю. Контроль программы профилактики заболеваний, обусловленных дефицитом йода, путем всеобщего йодирования соли: МУ 2.3.7. 1064–01 / Н.Ю. Свириденко, Г.А. Герасимов, И.В. Свяховская. – М., 2001. – 28 с.
248. Святкина О.Б. Патогенетическое значение структурно-функциональных изменений мембран и иммуно-компетентных клеток и возможности их коррекции при atopической бронхиальной астме у детей: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / О.Б. Святкина. – М., 1987. – 40 с.
249. Использование ксидифона – препарата фосфонового ряда при atopической бронхиальной астме у детей / О.Б. Святкина [и др.] // Рос. вест. перинатол. и педиатрии. – 1993. – Т. 38. – № 5. – С. 27–29.
250. Семенова Н.В. Особенности нарушения иммунного статуса при сочетании бронхиальной астмы и аутоиммунного тиреоидита и подходы к иммунокоррекции / Н.В. Семенова // Пульмонология. – 1997. – № 4. – С. 19–22.
251. О некоторых методологических проблемах донозологической гигиенической диагностики / Г.И. Сидоренко [и др.] // Гигиена и санитария. – № 7. – 1993. – С. 60–64.
252. Сидорова О.Д. Морфология щитовидной железы при сенсibilизации и анафилаксии: автореф. дис. ... канд. мед. наук / О.Д. Сидорова. – Кемерово, 2000. – 26 с.
253. Скальный А.В. Микроэлементозы человека: гигиеническая диагностика и коррекция / А.В. Скальный // Микроэлементы в медицине. – 2000. – Т. 1. – С. 2–8, 17–25.
254. Скальный А.В. Диагностика, профилактика и лечение отравлений свинцом / А.В. Скальный, А.Т. Быков, Б.В. Лимин. – М., 2002. – С. 14–23.
255. Скальный А.В. Эколого-физиологические аспекты применения макро- и микроэлементов в восстановительной медицине / А.В. Скальный, А.Т. Быков. – Оренбург, 2003. – 199 с.
256. Смирнов И.Е. Механизмы формирования аллергических реакций / И.Е. Смирнов // Детская аллергология; под ред. А.А. Баранова, И.И. Балаболкина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – С. 32–104.

257. Смирнов И.Е. Медиаторы аллергических реакций / И.Е. Смирнов // Аллергические болезни у детей; под ред. М.Я. Студеникина, И.И. Балаболкина. – М.: Медицина, 1998. – С. 48–70.
258. Современные методы в биохимии / под ред. В.Н. Ореховича. – М.: Медицина, 1997. – С. 66–68.
259. Соколов Е.Н. Клиническая иммунология / Е.Н. Соколов. – М.: Медицина, 1998. – 266 с.
260. Сорокина А.А. Влияние комплексообразователей на поведение марганца, меди, железа и свинца в организме при хронической свинцовой интоксикации: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.А. Сорокина. – Донецк, 1972. – 28 с.
261. Геохимические исследования для цепей экологической оценки урбанизированных территорий: проект МАБ-11 / Е.П. Сорокина [и др.]. – М.: Ин-т географии АН СССР, 1985. – С. 3–20.
262. Состояние и охрана окружающей среды Пермской области в 2002 году: сборник информационных материалов. – Пермь, 2003. – С. 3–4, 132–136.
263. Состояние и охрана окружающей среды Пермской области в 2004 году: сборник информационных материалов. – Пермь, 2005. – 201 с.
264. Старкова Н.Т. Клиническая эндокринология: руководство / Н.Т. Старкова. – СПб., 2002. – С. 122–176.
265. Старкова Н.Т. Структурные изменения щитовидной железы / Н.Т. Старкова // Пробл. эндокринологии. – 2002. – Т. 48. – № 1. – С. 3–6.
266. Стефани Д.В. Иммунология и иммунопатология детского возраста / Д.В. Стефани, Ю.Е. Вельтищев. – М.: Медицина, 1996. – С. 384.
267. Студеникин М.Я. Современные тенденции в состоянии здоровья детей / М.Я. Студеникин // Педиатрия. – 1994. – С. 15–18.
268. Студеникин М.Я. Аллергические болезни у детей / М.Я. Студеникин, И.И. Балаболкин. – М.: Медицина, 1998. – 347 с.
269. Студеникин М.Я. Экология и здоровье детей / М.Я. Студеникин, А.А. Ефимова. – М.: Медицина, 1998. – С. 337–355.
270. Сапелкина Л.В. Болезни эндокринных желез / Л.В. Сапелкина, В.М. Скрипкина, Л.А. Цивильская // Справочник педиатра. – М.: Медицина. – 1984. – С. 686.

271. Сыромятников Д.Б. Биохимические нормы в педиатрии: практический справочник / Д.Б. Сыромятников. – СПб.: Сотис, 1994. – 91 с.
272. Терещенко И.В. Эндемический зоб в экологически загрязненной местности: методическое пособие / И.В. Терещенко. – Пермь, 1996. – 12 с.
273. Терещенко И.В. Патогенез, диагностика и лечение субклинического гипотиреоза / И.В. Терещенко // Клиническая медицина. – 2000. – № 9. – С. 8–12.
274. Ткачева Р.И. Особенности формирования состояния здоровья населения в условиях антропогенноизмененной окружающей среды (на примере Краснодарского края): автореф. дис. ... канд. мед. наук / Р.И. Ткачева. – М., 1994. – 19 с.
275. Способ диагностики эндогенной интоксикации / А.А. Тогайбаев [и др.] // Лабораторное дело. – 1988. – № 9. – С. 22–24.
276. Трофимов В.И. О некоторых нарушениях механизмов гормональной регуляции у больных бронхиальной астмой / В.И. Трофимов, Н.Л. Вишневская // Терапевтический архив. – 1989. – № 5. – С. 89 – 91.
277. Уланова М.А. Состояние местной иммунной системы при острых респираторных и аллергических болезнях у детей: дис. канд. ... мед. наук / М.А. Уланова. – 1982.
278. Урюпов О.Ю. Механизм противотоксического действия цинка / О.Ю. Урюпов, Э.Н. Сумина // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1985. – № 5. – С. 578–580.
279. Утенина В.В. Особенности иммунного статуса детей с тиреоидной гиперплазией / В.В. Утенина, А.И. Смолягин, Е.В. Попова // Сб. трудов Нац. конгресса РААКИ. – М., 1998. – С. 523.
280. Утенина В.В. Диффузный нетоксический зоб у детей (проблемы и решение): автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В.В. Утенина. – Оренбург, 1999. – 42 с.
281. Фадеев В.В. Аутоиммунный тиреоидит. Первый шаг к консенсусу / В.В. Фадеев, Г.А. Мельниченко, Г.А. Герасимов // Пробл. эндокринол. – 2001. – Т. 47. – № 4. – С. 7–13.
282. Фадеев В.В. Заболевания щитовидной железы в регионе легкого йодного дефицита (эпидемиология, диагностика, лечение) / В.В. Фадеев. – М.: ВИДАР, 2005. – 240 с.

283. Федосеев Г.Б. Бронхиальная астма / Г.Б. Федосеев, Г.П. Хлопотова. – М., 1988. – 272 с.
284. Филина Н.Ю. Изменения антиоксидантной активности и перекисного окисления липидов при эндемическом зобе у детей. Оптимизация тактики лечения: автореф. дис. канд. мед. наук / Н.Ю. Филина. – М., 2003. – 26 с.
285. Филов В.А. Вредные химические вещества. Неорганические соединения I–IV групп: справочник / В.А. Филов. – Л.: Химия, 1977.
286. Флетчер Р. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины / Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер. – М.: Медиасфера, 1998. – 348 с.
287. Фокеева В.В. Роль химических антропогенов в экопатологии детского возраста / В.В. Фокеева // Экопатология детского возраста: сб. лекций и статей. – М., 1995. – С. 60–66.
288. Хрипач Л.В. Роль свободнорадикального окисления в повреждении генома факторами окружающей среды / Л.В. Хрипач, Ю.А. Ревазова, Ю.А. Рахманин // Вестник РАМН. – 2004. – № 3. – С. 16.
289. Хром и его соединения: МРПТХВ. – М., 1984. – № 68. – 42 с.
290. Худзик Л.Б. Заболеваемость органов дыхания у детей из зон экологического риска / Л.Б. Худзик, Л.С. Иванова, Б.С. Петлина // Новые технологии в педиатрии: матер. I конгр. педиатров России. – М., 1995. – С. 71.
291. Цывенкова Л.А. Клиническое значение морфо-функционального состояния щитовидной железы при хронических заболеваниях у детей (на модели гастродуоденита и бронхиальной астмы): дис. ... канд. мед. наук / Л.А. Цывенкова. – М., 2004. – 195 с.
292. Червинская Т.А. Иммуноterapia при бронхиальной астме: обзор / Т.А. Червинская // Иммунология. – 1993. – № 6. – С. 4–7.
293. Черешнев В.А. Развитие медико-профилактического направления в структуре Средне-Уральского научного центра РАМН и правительства Свердловской области / В.А. Черешнев, С.В. Кузьмин, Б.И. Никонов // Современные проблемы профилактической медицины, среды обитания и здоровья населения промышленных регионов России: сб. науч. тр. – Екатеринбург, 2004. – С. 32–33.

294. Черняева Т.К. Гигиеническая оценка накопления тяжелых металлов в организме детей 7–10 лет крупного промышленного города: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Т.К. Черняева. – Н. Новгород, 1995. – 25 с.
295. Содержание тяжелых металлов в волосах детей в промышленном городе / Т.К. Черняева [и др.] // Гигиена и санитария. – 1997. – № 3. – С. 26–27.
296. Чураков А.Н. Распространенность бронхиальной астмы и аллергических ринитов у детей в условиях экологического неблагополучия/ А.Н. Чураков, Л.П. Матвеева, М.К. Ермакова // Астма: матер. XVII Всемирного конгр. по астме. – 2003. – Т. 4. – № 1. – С. 88.
297. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма / А.Г. Чучалин. – М.: Медицина, 1995. – 160 с.
298. Иммунокоррекция при интоксикации тяжелыми металлами / Л.Ф. Шабанова [и др.] // Матер. межд. симпоз. – СПб., 1994. – С. 158.
299. Шандала М.Г. Гигиеническое и экологическое нормирование: методологические подходы и пути интеграции / М.Г. Шандала, А.И. Кондрусев, Е.Н. Беляев // Гигиена и санитария. – 1992. – № 4. – С. 19–24.
300. Шарапова О.В. Всероссийская диспансеризация: основные тенденции в состоянии здоровья детей / О.В. Шарапова, А.Д. Царегородцев, Б.А. Кобринский // Рос. вестник перинатологии и педиатрии. – М.: МедиаСфера, 2004. – Т. 49. – № 1. – С. 56–60.
301. Шашина Т.А. Совершенствование системы социально-гигиенического мониторинга на основе методологии оценки риска / Т.А. Шашина // Матер. пленума науч. совета по экологии человека и гигиене окружающей среды РАМН и МЗ Российской Федерации; под ред. академика РАМН Ю.А. Рахманина. – М., 2003. – С. 457–459.
302. Шилин Д.Е. Об унификации диагностики зоба у детей и подростков: внедрение в отечественную практику международных нормативов объема щитовидной железы (ВОЗ, 1997 г.) / Д.Е. Шилин // Актуальные вопросы детской и подростковой эндокринологии. – М., 1999. – С. 64–73.

303. Антитиреоидные аутоиммунные реакции и гиперпролактинемия при аллергических заболеваниях у детей и подростков / Д.Е. Шилин [и др.] // Пробл. эндокринол. – 2002. – Т. 48. – № 3. – 18 с.
304. Экологические проблемы педиатрии: сб. лекций для врачей / Л.А. Щеплягина [и др.]; под ред. Л.А. Щеплягиной. – М., 1997. – 160 с.
305. Щеплягина Л.А. Йоддефицитные состояния у детей: сб. лекций / Л.А. Щеплягина, Г.В. Римарчук, Т.Г. Хамаганова. – М.: Педиатрическое образование, 1998. – С. 5–10.
306. Щеплягина Л.А. Проблемы йодной профилактики в современных условиях / Л.А. Щеплягина // Гигиена и санитария. – 2000. – № 5. – С. 49–51.
307. Щеплягина Л.А. Особенности состояния здоровья детей, проживающих в условиях сочетанного неблагоприятного воздействия йодной недостаточности и промышленного загрязнения окружающей среды / Л.А. Щеплягина // М.Я. Студеникин, А.А. Ефимова. Экология и здоровье детей. – М., Медицина, 1998. – С. 384.
308. Экологические факторы риска здоровью населения / под ред. Н.В. Зайцевой. – Пермь, 1998. – С. 3–5.
309. Экология и здоровье ребенка / под ред. А.А. Баранова. – М., 1995. – 264 с.
310. Экопатология детского возраста: сб. лекций и статей / под ред. В.Н. Ярыгина [и др.]. – М., 1998.
311. Эюбова А.А. Экологические аспекты аллергических заболеваний у детей города Баку / А.А. Эюбова [и др.] // Аллергология и иммунология: матер. V Съезда иммунологов и аллергологов СНГ. – 2003. – Т. 4. – № 2. – С. 161.
312. Юдаев М.А. Биохимия гормонов и гормональной регуляции / М.А. Юдаев. – М.: Наука, 2001. – 379 с.
313. Показатели антиоксидантного статуса: развитие проблемы донозологической диагностики / Т.В. Юдина [и др.]; под ред. Ю.А. Рахманина // Экологически обусловленные заболевания человека: методологические проблемы и пути их решения: матер. пленума. – М., 2000. – С. 7–8.

314. Критериальные показатели антиоксидантного статуса в проблеме донозологической диагностики / Т.В. Юдина [и др.] // Гигиена и санитария. – 2000. – № 5. – С. 61–63.
315. Юсупов Г.А. Изменение эндокринного статуса у детей с бронхиальной астмой / Г.А. Юсупов // Педиатрия. – 1991. – № 8. – С. 23–26.
316. Ямпольская Ю.А. Физическое развитие и адаптационные возможности современных школьников / Ю.А. Ямпольская // Рос. педиатр. журнал. – 1998. – № 1. – С. 9–11.
317. Петеркова В.А. Эндокринные заболевания у детей / М.Я. Студеникин. Хронические заболевания у детей. – М.: Медицина, 1998. – С. 436–470.
318. Хаитов Р.М. Экологическая иммунология / Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин, Х.И. Истамов. – М.: ВНИРО, 1995. – 219 с.
319. Фурман Е.Г. Применение комплекса малоинвазивных диагностических технологий при бронхиальной астме у детей: возрастные аспекты, мониторинг и лечение: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Е.Г. Фурман. – Пермь, 2006. – 43 с.
320. Brines R. Neuroendocrineimmunology today / R. Brines // J. Immunol. today. – 1994. – Vol. 15. – № 11. – P. 503.
321. Neuroendocrine regulation of mucosal immunity / J. Bienenstock [et al.] // Immunol. Invest. – 1989. – Vol. 18. – № 1–4. – P. 69–76.
322. Consins R. Absorption, transport, hepatic metabolism of copper and zinc. Special reference to metallothionein and ceruloplasmin / R. Consins // Physical. Rev. – 1985. – Vol. 65. – № 2. – P. 239–309.
323. Delange F., Benker G., Caron Ph. [et al.] // Eur. J. Endocrinol. – 1997. – Vol. 136. – P. 180–187.
324. Flanagan R.J. Guidelines for the interpretation of analytical toxicology results and unit or measurement conversion factors / R.J. Flanagan // Annals of Clinical Biochemistry. – 1998. – 35. – P. 261–267.
325. Keiding L.M. Respiratory illnesses in children and air pollution in Copenhagen / L.M. Keiding, A.K. Rindel, D. Kronborg // Archives of Environmental Health. – 1995. – 50 (3). – P. 200–206.
326. Schwartz J. Blood lead, hearing thresholds and neurobehavioral development in children and youth / J. Schwartz, D. Otto // Arch. Environ. Health. – 1987. – 42. – P. 153–159.

327. WHO: Indicators for Assessing Iodine Deficiency Disorders and their Control Programmes: Report of a Joint WHO /Unicef/ JCCIDD Consultation. September, 1993. – Geneva, 1993.
328. WHO. Health and Environmental in Sustainable Development. – Geneva, 1997.
329. Air RISC Health Effects Notebook for Hazardous Air Pollutants Air Risk Information Support Center (Air RISC) EPA's Air RISC hotline is (919) 541-0888/ December, 1994.
330. Allergy and asthma. Diagnostics Clinical Information // Manual of pediatric Allergy-Sweden. – 1998.
331. Bates D., Sitzo R. // Environ. Res. – 1987. – Vol. 43. – P. 241–244.
332. Bearer-CF. Environmental health hazard: how children are different from adult / CF Bearer // Future-Child., 1995. Summer-Fall. 5 (2): 11–26.
333. Bowers T.S. Assessing the Relationship Between Environmental Lead Concentrations and Adult Blood Lead Levels / T.S. Bowers, B.D. Beck, Y.S. Karam // Risk Analysis. –1994. – Vol. 14. – № 2. – P. 183–189.
334. Brunekreef B. Asthma, rhinitis and air pollution: is traffic to blame? B. Brunekreef, J. Sunyer // Eur. Respir. J. – Jun. 2003. – 21. – P. 913–915.
335. Buxton M.J. Country-specific cost-effectiveness of early intervention with budesonide in mild asthma / M.J. Buxton, S.D. Sullivan, L.F.Andersson [et al.] // Eur. Respir. J. – Oct 2004. – 24. – P. 568–574.
336. CalEPA. Preliminary endangerment assessment guidance manual (A guidance manual for evaluating hazardous substance release sites). State of California // Environmental Protection Agency. – 1994.
337. Consins R. Absorption, transport, hepatic metabolism of copper and zinc. Special reference to metallothionein and ceruloplasmin / R. Consins // Physical. Rev. – 1985. – № 2. – P. 239–309.
338. Coombs R.R. Immunopathological mechanisms / R.R. Coombs // Proc. Roy. Soc. Med. – 1974. – Vol. 64. – № 10. – P. 525–528.
339. Cullinan P. The prevention of occupational asthma/ P. Cullinan, S. Tarlo, B. Nemery // Eur. Respir. J. – Nov 2003. – № 22. – P. 853–860.

340. Cullinan P. Asthma in children: environmental factors / P. Cullinan, A.J. Taylor // *Bmj*. –1994. – 308. – (6944): 1585–1586.
341. D'Amato G. Environmental risk factors (outdoor air pollution and climatic changes) and increased trend of respiratory allergy / G. D'Amato, G. Liccardi, M. D'Amato // *J. Investig Allergol Clin Immunol. Review*. – May-Jun. – 2000. – 10 (3). – P. 123–8.
342. D'Amato G. Outdoor air pollution, climate and allergic respiratory diseases: evidence of a link / G. D'Amato // *Clin Exp Allergy*. – Oct. – 2002. – 32 (10). – P. 1391.
343. Del Maestro R.F. An approach to free radicals in medicine and biology/ R.F. Del Maestro // *Acta Physiol. Scand*. – 1980. – Suppl. – 492. – P. 153–168.
344. Devalia J.L., Riznak C., Davies R.J. // *Respir. Med*. – 1994. – Vol. 88 – P. 317–331.
345. Devalia J.L. Does Air Pollution Enhance the Airway Response to Allergen / J.L. Devalia, J.H Wang, C. Rusznak et al. // *ICJ News*. – 1994. – № 6/3. – P. 80 –84.
346. DTSC. Default exposure parameters. Chapter 1. In Supplemental guidance for human health multimedia risk assessment hazardous waste sites and permitted facilities. – July, 1992.
347. Elliott L. Ecological associations between asthma prevalence and potential exposure to farming / L. Elliott, K. Yeatts, D. Loomis // *Eur. Respir. J*. – Dec. – 2004. – 24. – P. 938–941.
348. Environmental Pathology // *Biotechnol. Newswatch*. – 1995. – № 17. – P. 13.
349. Environmental Toxicology and Ecotoxicology. Copenhagen. – 1986. – 56 p.
350. Esser A. The action of chelating agents and local anesthetics on the terminal stades of immune-hemolysis / A. Esser // *Mol. Immunol*. – 1979. – Vol. 10. – № 8. – P. 943–948.
351. Evangelisti M. Chemical hazard evaluation: the use of factual health and safety databanks / M. Evangelisti, R. Bolognesi, R. Rabboni, D. Udolini// *Sci. Total. Environ*. – 1994. – Vol. 153. – № 3. – P. 211–217.
352. Evans G.W. Clinical and biochemical manifestation of zinc deficiency in human subjects / G.W. Evans // *J.Am. Coll. Nutr*. – 1985. – Vol. 4. – № 1. – P. 180–187.

353. Galán A. Short-term effects of air pollution on daily asthma emergency room admissions / A. Galán, A. Tobías, J.R. Banegas, E. Aránguez // *Eur. Respir. J.* – Nov. – 2003. – 22. – P. 802–808.
354. Gautrin D. Controversies in epidemiology of occupational asthma / D. Gautrin, A.J. Newman-Taylor, H. Nordman, J.L. Malo // *Eur. Respir. J.* – Sep. – 2003. – 22. – P. 551–559.
355. Guidelines on studies in environmental epidemiology, WHO. – Geneva, 1983.
356. Guo YL, Lin YC, Sung FC, Huang SL, Ko YC, Lai JS, Su HJ, Shaw CK, Lin RS, Dockery DW. Climate, traffic-related air pollutants, and asthma prevalence in middle-school children in Taiwan / Y.L. Guo, Y.C. Lin, F.C. Sung [et al.] // *Environ Health Perspect.* – Dec. – 1999. – 107 (12). – P. 1001–6.
357. Horiwiltz F.D. // *Environ. Hlth Perspect.* – 1991. – Vol. 95 – P. 35–38.
358. Huff J. Chemicals and cancer in humans: first evidence in experimental animals / J. Huff // *Environmental Health Perspectives.* – 1993. – Vol. 100. – P. 201–210.
359. IRIS – Integrated Risk Information System.: <http://www.epa.gov/...>, National Center for Environmental Assessment, Office of Research and Development, Washington, DC. – 1999.
360. Jarabek A.M. Interspecies extrapolation based on mechanistic determinants of chemical disposition/ A.M. Jarabek// *Human Eco. Risk Assess.* – 1995. – Vol. 1. – № 5. – P. 641–662.
361. Juniper E.F. Relationship between quality of life and clinical status in asthma: a factor analysis/ E.F. Juniper, M.E. Wisniewski, F.M. Cox. Et al. // *Eur. Respir.* – J.-Feb. – 2004. – 23. – P. 287–291.
362. Kamps A.W.A., Roorda R.J., Kimpen J.L.L., Overgoor-van de Groes A.W., and all. Impact of nurse-led outpatient management of children with asthma on healthcare resource utilisation and costs/ A.W.A. Kamps, R.J. Roorda, J.L.L. Kimpen // *Eur. Respir. J.* – Feb. – 2004. – 23. – P. 304–309.
363. Kharash V. Trace metals in Health and disease/ V. Kharash // N.Y.: Raven Press, 1979. – 315 p.
364. Kraft D. Umweltkronheit Allergy / D. Kraft, O. Schliner // *Lab.aktuell.* – 1993. – 3. – P. 5–9.

365. Last J.M. (Ed.) A Dictionary of epidemiology / J.M. Last // Third edition Oxford University Press. – New York, 1995. – 180 p.
366. Lee Y-L. Climate, traffic-related air pollutants and allergic rhinitis prevalence in middle-school children in Taiwan / Y-L. Lee, C-K. Shaw, H-J. Su et al // Eur. Respir. J. – Jun. – 2003. – 2. – P. 964–970.
367. Mapp C.E. The role of genetic factors in occupational asthma / C.E. Mapp // Eur. Respir. J. – Jul. – 2003. – 22. – P. 173–178.
368. Martel J. Effect of cadmium on membrane potential in isolated rat hepatocytes/ J. Martel, M. Marion, F. Denizenu // Toxicol. – 1990. – 60. – P. 161–172.
369. McKone T.E. Estimation human exposure through multiple pathways from air, water and soil / T.E. McKone, J.I. Daniels // Regul. Toxicol. and Pharmacol. – 1991. – 13. – P. 36–61.
370. Meggs W. Environ. Health Perspect / W. Meggs. – 1995. – Vol. 103. – № 1. – P. 54–55.
371. Mlot C. A clear View of Why Plants Make Haze / C. Mlot // Science. – May. – 1995. – Vol. 268.
372. Monet J.P. Anticiper la pollution / J.P. Monet., Ch. Muhlmann // Face risque. – 1995. – № 3188. – P. 31–32, 37–38.
373. Needleman H.L. Low level lead exposure and the IQ of children: a meta analysis of modern studies / H.L. Needleman, C. Gatsonis // Journal of American Medical Association. – 1990. – Vol. 263. – P. 673–678.
374. Nelson, D.J. Effects of cadmium, lead, and zinc on macrophage-mediated cytotoxicity toward tumor cells / D.J. Nelson, L. Kiremidjian-Schumacher, G. Stotzky // Environ. Res. – 1982. – 28. – P. 154–163.
375. Nicolai T. Urban traffic and pollutant exposure related to respiratory outcomes and atopy in a large sample of children / T. Nicolai, D.Carr, S.K. Weiland et al. // Eur. Respir. J. – Jun. – 2003. – 21. – P. 956–963.
376. Norseth T. Environmental pollution around nickel smelters in the Kola Peninsula (Russia) / T. Norseth // Sci. Total. Environm. – 1994. – Vol. 148. – № 2–3. – P. 103–108.
377. Norseth T. The carcinogenicity of chromium and its salts / T. Norseth // Br. J. Ind. Med. – 1986. – 43. – P. 649–651.
378. Ott W.R. Total human exposure / W.R. Ott // Environm. Sci. Technol. – 1985. – Vol. 19. – № 10. – P. 880–886.

379. Phillip R.B. Environmental hazard and human health/ R.B. Phillip // CRC Press. – Boca Raton. – 1995.
380. Pope C.A. Respiratory disease associated with community air pollution and the steel mill in Utah Valley / C.A. Pope // Amer. Public Health. – 79. – P. 623–628.
381. Principles for Evaluating Health Risk from Chemicals During Infancy and Early Childhood. The need for a Special Approach. (Environmental Health Criteria 59, WHO). – Geneva, 1986.
382. Renal Effects in children living in the vicinity of a lead smelter / A.M. Bernard, A. Vyckcil, H. Roels, J. Kriz, et al // Environ Res. – 1995. – 68. – № 2. – P. 91–92.
383. Revich B.A. Lead in hair and urine of children and adults from industrialized areas / B.A. Revich Arch Environ Health. – 1994. – 49/1. – P. 59–62.
384. Salameh P.R. Respiratory symptoms in children and exposure to pesticides / P.R. Salameh, I. Baldi, P. Brochard et al. // Eur. Respir.-J. – Sep 2003. – 22. – P. 507–512.
385. Simic M., Mihajlovic M., Andjelkovic Z., Milutinovic D. // 7 Kongres Privatne Medicine. – Belgrad, 1995. – P. 112–113.
386. Viegi G., Baldacci S. // Eur. Respir. Monogr. – 2002. – Vol. 7. – Monogr. 21. – P. 1–16.
387. Ware J. Respiratory and irritant health effects of ambient volatile organic compounds. The Kanawha County Health Study / J. Ware, J.D. Spengler, L. Neas et al. // American Journal of Epidemiology. – 1993. – № 137. –P. 1287–1301.
388. Wesolowski J. Методы оценки риска / J. Wesolowski // Семинары по эпидемиологии окружающей среды. Национальные интегрированные программы по окружающей среде и здоровью для стран Центральной и Восточной Европы / под ред.: М. Krzyzanovski. – М.: Международный институт оценки риска здоровью, 1996. – С. 58–64.
389. Wesolowski J. Применение биологических маркеров при оценке экспозиции / J. Wesolowski // Семинары по эпидемиологии окружающей среды. Национальные интегрированные программы по окружающей среде и здоровью для стран Центральной и Восточной Европы / под ред.: М. Krzyzanovski. – М: Международный институт оценки риска здоровью, 1996. – С. 134–152.

390. WHO. Evaluation and Use of Epidemiological Evidence for Environmental Health Risk Assessment. Guideline Document. – Copenhagen, 2000.
391. Wixcon B.G. Guidelines for lead in soil. Proposal of society for Environmental Geochemistry and Health / B.G. Wixcon, B.E. Davies // Environm. Sci. Technol. – 1994. – Vol. 28. – № 1. – 278 p.
392. Wood L.G. Biomarkers of lipid peroxidation, airway inflammation and asthma / L.G. Wood, P.G. Gibson, M.L. Garg // Eur. Respir. J. – Jan. – 2003. – 21. – P. 177–186.
393. Zalkin H., Tappel A.L., Lordan J.P. Studies of the mechanism of vitamin E. Action / Selent and tocopherol inhibition of lipid peroxidation in the chilck/ L.G. Wood, P.G. Gibson, M.L. Garg // Apch. Biochem. and Biophys. – 1960. – Vol. 91, № 1. – P. 117–129.
394. Zoller H. Langrietargetebnisse nach ballastoffreicher reductionsdiet / H. Zoller, W. Gross, S. Schmidt [et al.] // Med. Welt. – 1986. – Vol. 37. – № 28. – P. 916–918.
395. Zimmermann M.B, Molinari L., Spehl M. [et al.] // IDD Newslett. – 2001. – P. 12.

Научное издание

Н.В. Зайцева, М.А. Землянова, А.А. Акатова

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ, КЛИНИЧЕСКИЕ
И КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ
РАЗВИТИЯ И ТЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ
У ДЕТЕЙ С ЭНДЕМИЧЕСКИМ ЗОБОМ
В РЕГИОНЕ ТЕХНОГЕННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ
ХИМИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ

Монография

Корректор *И.Н. Жеганина*

Подписано в печать 14.06.07. Формат 60×90/16.
Набор компьютерный. Усл. печ. л. 17,0.
Тираж 100 экз. Заказ № ???/2007.

ИД «Пресстайм»
Адрес: 614025, г. Пермь, ул. Героев Хасана, 105