УДК: 616.248+616.211-002]-056.43-022.7-0.53-08:615.37 На правах рукописи

ЖАХАНОВА БОТАГОЗ АМАНГЕЛЬДИЕВНА

Взаимосвязь

 инфекционно-аллергической

бронхиальной астмы и аллергического ринита у детей

14.00.36 – аллергология и иммунология

Автореферат

 диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Республика Казахстан

Алматы, 2010

Работа выполнена в Казахском национальном медицинском университете

им. С.Д. Асфендиярова

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор

 Шортанбаев А.А.

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор

 Цой И.Г

 кандидат медицинских наук,

 Кулимбетов А.С.

Ведущая организация: РГП НИИ кардиологии и внутренних болезней

Защита диссертации состоится 18 июня 2010 года в 14.00 часов на заседании диссертационного совета Д 09.01.01 при Казахском национальном медицинском университете им. С. Д. Асфендиярова Министерства здравоохранения Республики Казахстан по адресу: г.Алматы, ул. Толе би, 88

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Казахского национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова по адресу: 050012,

г. Алматы, ул. Богенбай батыра, 151.

Автореферат разослан “ ” мая 2010 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета,

доктор медицинских наук, профессор Куттыкужанова Г.Г.

Введение

**Актуальность проблемы:**

Бронхиальная астма детского возраста является серьезной медицинской и социальной проблемой. По распространенности, тяжести течения, сложности диагностики, терапии и реабилитации, социальным и экономическим проблемам бронхиальная астма занимает ведущее место среди «заболеваний века» и недаром названа «парадоксом ХХ столетия» [Ласица О.И., 2001; Огородова Л.М., Астафьева Н.Г., 2001; Bousquet J., 2002]. Это определяется рядом обстоятельств, среди которых можно выделить наиболее важные.

Отмечается неуклонный рост заболеваемости и смертности детей с бронхиальной астмой. Эпидемиологические исследования в Европе и других регионах мира свидетельствуют, что в течение последних 2-3 десятилетий распространенность бронхиальной астмы стремительно прогрессирует. В частности, в России частота бронхиальной астмы у детей варьирует от 5 до 15% [Локшина Э.Э., Зайцева О.В., 2006]. В Украине, по данным официальной статистики, распространенность астмы за последнее десятилетие ХХ века увеличилась в 1,6 раза [Ласица О.И., 2001]. Эпидемиологические исследования, проведенные в северных областях Казахстана согласно требованиям программы ISAAC, выявили распространенность заболевания, равную 4,6-6,0% [Жаксылыкова Г.А., 2005].

Результаты исследований, касающихся бронхиальной астмы, указывают на рост смертности, в том числе у детей. Группу риска по неблагоприятному исходу бронхиальной астмы составляют главным образом пациенты с тяжелой формой заболевания и подростки [McNairn J.D. et al, 2007; Wilson D.H. et al, 2007].

Детская астма может возникнуть в любой период, однако дебют заболевания чаще отмечается в раннем возрасте и в 50-80% случаев – у детей до 7 лет [Verbruggen S.C. et al, 2006]. Именно этот период наиболее трудный в плане верификации диагноза бронхиальной астмы. С одной стороны, возникновению бронхиальной обструкции способствуют анатомо-физиологические особенности респираторного тракта ребенка, среди которых наиболее важными являются узость дыхательных путей, преобладание вазосекреторного компонента в развитии воспалительного процесса. С другой стороны, огромный перечень патологических состояний и заболеваний, сопровождающихся синдромом бронхообструкции, кашлем и свистящим дыханием у детей раннего возраста, усложняет дифференциальную диагностику [Смоленов И.В., Смирнов Н.А., 2001].

Известно, что развитие клинической картины бронхиальной астмы протекает на фоне широкого комплекса закономерных и хорошо исследованных изменений со стороны системы иммунитета [Schroder N.W. et al, 2007; Baraldo S., 2007], причем имеется общность иммунологических нарушений у больных с аллергическим ринитом и астмой [McGeady S.J., 2004]. Последнее способствует развитию бронхиальной астмы на фоне аллергического ринита, в результате чего его относят к числу важнейших факторов риска астмы у детей [Moverare R., 2003; Gerard N.P., Gerard C., 2002].

В то же время, вопросы иммунодиагностики бронхиальной астмы у детей, аспекты прогнозирования ее развития и течения до настоящего времени остаются недостаточно изученными и фактически не используемыми в клинической практике.

Диссертация выполнена собственно инициативно

**Цель работы**

Разработка клинико-иммунологических прогностических критериев развития бронхиальной астмы у детей с аллергическим ринитом.

**Задачи**

1. Проанализировать состояние клеточного иммунитета у детей с развитием бронхиальной астмы на фоне аллергического ринита, в том числе в зависимости от степени тяжести течения заболевания.
2. Провести сравнительный анализ показателей гуморального звена иммунной системы у детей с бронхиальной астмой на фоне аллергического ринита и при неосложненном течении ринита.
3. Выявить особенности состояния неспецифических фагоцитарных механизмов иммунитета при развитии бронхиальной астмы на фоне аллергического ринита.
4. Определить особенности цитокиновой регуляции иммунной системы у детей с развитием бронхиальной астмы на фоне аллергического ринита.
5. Разработать клинико-иммунологические прогностические критерии развития бронхиальной астмы у детей с аллергическим ринитом.

**Научная новизна**

В работе впервые проведен комплексный ретроспективный и проспективный анализ состояния различных факторов системы иммунитета у детей с аллергическим ринитом в зависимости от развития у них бронхиальной астмы. Впервые определен ряд особенностей иммунных нарушений, способствующих развитию астмы, в частности, дисбаланс состава иммунокомпетентных клеток, нарастание продукции IgE, ЦИК и В работе впервые проведен комплексный ретроспективный провоспалительных цитокинов в динамике, функциональная недостаточность фагоцитарной системы.

Впервые осуществлен сравнительный и корреляционный анализ динамики клинических и иммунологических показателей в группах детей с аллергическим ринитом в зависимости от риска развития бронхиальной астмы.

**Практическая значимость**

Предложен и практически апробирован на достаточном контингенте детей способ прогнозирования развития бронхиальной астмы у детей на фоне аллергического ринита, включающий анализ клинических показателей, состояния клеточного, гуморального и неспецифического фагоцитарного иммунитета в динамике. Предложенный способ позволяет формировать рекомендации для своевременной коррекции функционального состояния иммунной системы для профилактики развития осложнений аллергического ринита, включая бронхиальную астму у детей.

**Основные положения, выносимые на защиту**

1. Показатели клеточного звена системы иммунитета, в особенности содержание Cd4+ клеток и соотношение Cd4+/Cd8+лимфоцитов у детей с высоким риском развития бронхиальной астмы на фоне аллергического ринита повышены, в динамике имеется тенденция к снижению содержания Cd8+ лимфоцитов.

2. У детей с развитием бронхиальной астмы на фоне аллергического ринита наблюдается дисбаланс показатели гуморального иммунитета, выражающийся в повышении содержания иммуноглобулинов класса M и циркулирующих иммунных комплексов на фоне снижения IgA и нормальных показателей IgG. В динамике наблюдения у детей с развитием БА отмечался рост содержания ЦИК и IgE.

3. У детей с аллергическим ринитом характерно повышение активности фагоцитарных механизмов системы иммунитета в сочетании с их функциональным дисбалансом.

4. Для аллергического ринита и бронхиальной астмы у детей характерно наличие выраженного дисбаланса регуляторных факторов иммунной системы, выражающегося в повышении содержания в крови цитокинов классов IL-4 и IL-6 в сочетании со снижением концентрации противовоспалительного цитокина IL-10.

5. Клиническим признаком бронхиальной астмы у детей с аллергическим ринитом является снижение показателей функции внешнего дыхания в динамике, иммунологическими – повышение соотношения Cd4+/Cd8+ более 2,0, повышение содержания IgE более 60 МЕ/мл и рост в динамике более чем в 2 раза, увеличение концентрации ЦИК в крови, увеличение соотношения IL-4/IL-10 более 1,5 и снижение соотношения ФЧ1/ФЧ2 до уровня менее 2,0.

**Апробация работы**

Основные научные результаты апробированы и доложены на:

1. Заседании научно-практической конференции для врачей Регионального диагностического центра г. Алматы, 29.10.2009 г.

2. VII съезде аллергологов и иммунологов СНГ. II всемирном форуме по астме и респираторной аллергии г. Санкт-Петербург (25-28 апреля 2009г).

3. Мастер класс: «Лицом к пациенту: свобода от астмы и ХОБЛ» 20 октября 2009 г.

4. Заседании научного семинара кафедры иммунологии и аллергологии КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова. 17.11.2009 г.

5. Научно-практической конференции посвященной к Всемирному дню борьбы с аллергией «Аллергия – болезнь цивилизации». Алматы, ноябрь 2009 г.

6. Заседании научно-плановой проблемной комиссии «Научные основы эпидемиологии, иммунологии инфекционных и неинфекционных процессов (этиопатогенез, диагностика, профилактика, лечение, разработка новых подходов)». 13.01.2010 г.

7. На конкурсе молодых ученых НИР КазНМУ им. С.Д.Асфендирова. Алматы, апрель, 2010г.

**Внедрение результатов работы**

Представленные в диссертации диагностические и прогностические критерии внедрены в клинических условиях в РДЦ г. Алматы.

Научные положения, обоснованные в диссертации, используются в преподавании предмета «Клиническая иммунология и аллергология» на кафедре клинической иммунологии и аллергологии» КазНМУ.

**Объем и структура диссертации**

Диссертация состоит из введения, 3 разделов основной части, заключения, включающего выводы и практические рекомендации, списка использованных источников из 156 наименований. Текст изложен на 104 страницах компьютерного набора, содержит 45 таблиц, 11 рисунков**.**

**Основная часть**

**Материалы и методы исследования**

В рамках работы проведено комплексное клинико-иммунологическое обследование 445 детей в возрасте от 4 до 14 лет, страдающих аллергическим ринитом и проспективное наблюдение за 218 детьми из их числа.

Распределение обследованных детей группы проспективного наблюдения в зависимости от возраста и пола представлено в таблице 1.

Таблица 1 – Распределение обследованных детей с аллергическим ринитом группы проспективного наблюдения по возрасту

|  |  |
| --- | --- |
| Возрастная группа | Число обследованных |
| всего | в т.ч. мальчиков | девочек |
| абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| 4-6 лет | 65 | 29,8 | 31 | 29,8 | 34 | 29,8 |
| 7-10 лет | 81 | 37,2 | 40 | 38,5 | 41 | 36,0 |
| 11-14 лет | 72 | 33,0 | 33 | 31,7 | 39 | 34,2 |
| Итого | 218 | 104 | 47,7 | 114 | 52,3 |
| К той или иной возрастной группе дети отнесены на момент первичного обследования |

Численность подгрупп обследованных детей группы проспективного наблюдения по возрастно-половым признакам была примерно равной. Ни одна из выделенных подгрупп по числу включенных в нее детей не была меньше 30 человек. Сроки проспективного клинического и амбулаторного наблюдения за обследованными находились в пределах от 2 лет до 6 лет (средний срок 4,5±0,2 года).

В зависимости от развития в ходе исследования у детей с аллергическим ринитом симптоматики бронхиальной астмы они были распределены на две подгруппы – без развития астмы и с ее наличием. Число детей с развитием БА на фоне аллергического ринита составляло в возрастных группах от 40,3% до 43,2%. Среди мальчиков (45,2%) оно было недостоверно выше, чем среди девочек (38,6%).

Следует указать, что данные показатели не соответствуют частоте развития астмы в популяции детей с аллергическим ринитом и были связаны с условиями подбора больных в ретроспекции.

Диагноз аллергического ринита устанавливался согласно Международному консенсусу по лечению АР (2000 г.). Клинические проявления заболевания заключались в ринорее, заложенности носа, зуде в полости носа, повторяющемся чихании. Дополнительная симптоматика в ряде случаев включала головную боль, нарушение обоняния и проявления конъюнктивита.

Диагностика бронхиальной астмы у детей основывалась на критериях ISAAC (1991 г.).

**Методы исследования**

Определялись следующие показатели системы иммунитета:

Содержание лимфоцитов, в 1 мкл, Т-лимфоциты (Cd3+), в 1 мкл; Cd4+ лимфоциты; Cd8+ лимфоциты; соотношение Cd4+/Cd8+; Cd16+ лимфоциты (методом моноклональных антител); содержание в сыворотке крови IgA, IgM, IgG; содержание иммуноглобулина (IgE, МЕ/мл), циркулирующие иммунные комплексы в сыворотке (ЦИК); процент фагоцитирующих клеток (ФАГ); фагоцитарное число (ФЧ), содержание цитокинов в сыворотке крови (IL-4, IL-6, IL-10, пг/мл).

В качестве показателей функции внешнего дыхания с помощью компьютерной спирометрии определялись: жизненная емкость легких (ЖЕЛ), форсированная ЖЕЛ (ФЖЕЛ), объём форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1), а также максимальные объёмные скорости на уровне 25%, 50% и 75% от уровня форсированной ЖЕЛ (МОС25, МОС50, МОС75).

**Основные результаты исследования и их обсуждение**

***Исходные показатели иммунной реактивности у детей с аллергическим ринитом и их влияние на риск развития бронхиальной астмы***

Исследование показателей иммунной реактивности у детей с аллергическим ринитом было проведено в зависимости от возраста и последующего развития бронхиальной астмы.

Данные, характеризующие исследованные показатели содержания иммунокомпетентных клеток в периферической крови детей с АР, представлены в таблице 2.

Таблица 2 - Показатели клеточного звена системы иммунитета у детей с АР в зависимости от возраста

|  |  |
| --- | --- |
| Показатель | Возрастная группа |
| 4-6 лет | 7-10 лет | 11-14 лет |
| контроль | дети с ринитом | контроль | дети с ринитом | контроль | дети с ринитом |
| Лимфоциты, в 1 мкл | 1628±39 | 1572± 41 | 1276±44 | 1290± 49 | 1313±40 | 1205± 42 |
| Т-лимфоциты (Cd3+), в 1 мкл | 775±16 | 728± 17\* | 713±16 | 693± 17 | 692±14 | 617± 14\* |
| Т-лимфоциты (Cd3+), % | 47,6±2,1 | 46,3± 2,5 | 55,9±2,3 | 53,7± 2,2 | 52,7±2,0 | 51,2± 2,1 |
| Cd4+, в 1 мкл | 391±11 | 415± 13 | 375±12 | 408± 14 | 369±11 | 387± 13 |
| Cd4+, % | 24,0±0,9 | 26,4± 1,1 | 29,4±1,3 | 31,6± 1,5 | 28,1±1,2 | 32,1± 1,5\* |
| Cd8+, в 1 мкл | 278±10 | 275± 11 | 254±9 | 251± 10 | 242±7 | 207± 9\* |
| Cd8+, % | 17,1±0,7 | 17,5± 0,8 | 19,9±0,7 | 19,5± 0,8 | 18,4±0,5 | 17,2± 0,5 |
| Cd4+/Cd8+ | 1,41± 0,08 | 1,51± 0,09 | 1,48± 0,09 | 1,63± 0,11 | 1,52± 0,10 | 1,87±0,13\* |
| Cd16+, в 1 мкл | 512±23 | 604± 30\* | 479±20 | 538± 25 | 435±19 | 516± 25\* |
| Cd16+ лимфоциты, % | 31,4±1,6 | 38,4± 2,2\* | 37,5±1,9 | 41,7± 2,3 | 33,1±1,5 | 42,8± 2,1\* |
|  \* - различия с показателями контрольной группы здоровых детей достоверны, p<0,05 |

При анализе парадоксальным на первый взгляд кажется выявленное увеличение абсолютного и относительного содержания Cd4+ клеток или Т-лимфоцитов хелперов. В то же время, следует указать, что оно встречается при атопиях, как и при БА, и данные изменения были более выражены при повышенном риске развития последней, что будет показано в дальнейших разделах. Достоверное превышения показателя контрольной группы было зарегистрировано только по относительному содержанию Cd4+ клеток (на 14,3%, p<0,05).

Снижение абсолютного и относительного содержания Cd8+ отмечалось только в одной возрастной группе – 11-14 лет, причем достоверное – только по абсолютному уровню клеток данной субпопуляции (на 14,5%, p<0,05). Отмечалась общая тенденция к росту соотношения Cd4+/Cd8+ клеток, но достоверные различия с контролем отмечались только в старшей группе – на 22,6% (p<0,05).

Абсолютное содержание В-лимфоцитов (Cd16+) имело общую тенденцию к превышению у детей с аллергическим ринитом над показателями контрольной группы. Его степень достигала 18,0% (p<0,05), 12,3% (p>0,05) и 18,6% (p<0,05) по абсолютным значениям и 22,2% (p<0,05), 11,1% (p>0,05) и 29,3% (p<0,05) по относительным в соответствующих возрастных группах.

Таким образом, хотя уровень отклонений от контрольных показателей в во всех возрастных подгруппах обследованных детей с АР был небольшим, все зарегистрированные тенденции были общими для всех подгрупп, что подчеркивает их закономерность.

Имелись существенные различия в показателях клеточного звена системы иммунитета у детей с нетяжелым и тяжелым течением АР. Они заключались главным образом в резком превышении числа Т-хелперов (CD4+) над Т-супрессорами (CD8+), выраженном росте иммунорегуляторного индекса у детей с тяжелым течением заболевания (рисунок 1).



Рисунок 1 - Сравнительные показатели иммунорегуляторного индекса

у детей с аллергическим ринитом

Особенности показателей гуморального звена в тех же группах обследованных детей представлены в таблице 3.

Для детей с АР была характерна также умеренная дисиммуноглобулинемия.

Таблица 3 – Показатели гуморального звена системы иммунитета у детей с аллергическим ринитом в зависимости от возраста

|  |  |
| --- | --- |
| Показатель | Возрастная группа |
| 4-6 лет | 7-10 лет | 11-14 лет |
| конт­роль | дети с ринитом | конт­роль | дети с ринитом | конт­роль | дети с ринитом |
| IgA, г/л | 1,56± 0,08 | 1,49± 0,08 | 1,61± 0,09 | 1,63± 0,10 | 1,57± 0,10 | 1,50± 0,11 |
| IgM, г/л | 1,38± 0,07 | 1,55± 0,09 | 1,43± 0,06 | 1,91± 0,09\* | 1,77± 0,07 | 2,03± 0,09\* |
| IgG, г/л | 9,83± 0,45 | 10,25± 0,52 | 10,66± 0,51 | 12,09± 0,64 | 11,98± 0,48 | 12,42± 0,55 |
| IgE, МЕ/мл | 18±2 | 35± 5\* | 23±3 | 46± 6\* | 27±5 | 51± 6\* |
| ЦИК | 0,015± 0,001 | 0,016± 0,001 | 0,018± 0,002 | 0,024± 0,002\* | 0,021± 0,002 | 0,035± 0,003\* |
|  \* - различия с показателями контрольной группы здоровых детей достоверны, p<0,05 |

Так, содержание в сыворотке крови IgA в двух из трех возрастных групп имело тенденцию к снижению. В то же время, концентрация IgM во всех подгруппах была повышена, в том числе у детей 7-10 лет и 11-14 лет – достоверно (на 33,6% и 14,7% соответственно, p<0,05 в обоих случаях).

Уровень IgG имел недостоверное превышение у детей с АР, более выраженное в возрастной группе 7-10 лет (на 13,4%).

Наиболее существенные особенности имели место у обследованных с ринитом в отношении содержания IgE. Во всех подгруппах было определено достоверное превышение показателя над практически здоровыми детьми (на 94,4%, 100,0% и 88,9% соответственно, p<0,05 во всех подгруппах).

В первой возрастной подгруппе не было зарегистрировано существенных особенностей по показателю содержания ЦИК в плазме крови. Однако у детей с ринитом в старших возрастных группах данный показатель достоверно повышался и имел превышение на 33,3% - у детей 7-10 лет и на 66,7% - 11-14 лет (p<0,05 в обоих случаях).

Таким образом, видно, что для детей с АР характерными особенностями гуморального звена системы иммунитета являются такие, которые считаются многими авторами характерными для бронхиальной астмы.

В таблице 4 представлены некоторые показатели фагоцитарных механизмов иммунитета у детей с АР общей группы в зависимости от возраста.

Таблица 4 – Показатели фагоцитарного звена системы иммунитета у детей с аллергическим ринитом в зависимости от возраста

|  |  |
| --- | --- |
| Показатель | Возрастная группа |
| 4-6 лет | 7-10 лет | 11-14 лет |
| конт­роль | дети с ринитом | конт­роль | дети с ринитом | конт­роль | дети с ринитом |
| ФАГ | 26,2±1,5 | 30,5± 1,9 | 30,8±1,9 | 31,9± 2,2 | 28,5±1,6 | 32,7± 2,0 |
| ФЧ 1 | 4,3±0,2 | 5,2± 0,3\* | 4,0±0,2 | 4,6± 0,3 | 4,5±0,3 | 4,7± 0,3 |
| ФЧ 2 | 1,1±0,1 | 1,8± 0,1\*\* | 1,3±0,1 | 2,2± 0,2\* | 1,3±0,1 | 2,4± 0,2\*\* |
| \* - различия с показателями контрольной группы здоровых детей достоверны, p<0,05, \*\* - p<0,01 |

Видно, что ни в одной из выделенных подгрупп обследованных показатель числа фагоцитирующих клеток не имел достоверных различий с контрольным уровнем, хотя имел общую тенденцию к превышению, в наибольшей степени выраженную в младшей возрастной группе.

Фагоцитарное число 1 также имело направленность на повышение относительно практически здоровых детей. Для этого показателя достоверное превышение над уровнем контроля было зарегистрировано в первой возрастной подгруппе (на 20,9%, p<0,05). Особенно значительный уровень различий был выявлен по среднему уровню ФЧ 2, отражающего переваривающую способность фагоцитов. Оно во всех подгруппах было достоверно повышено, что свидетельствует о снижении этого показателя функциональной активности фагоцитирующих клеток. Различия со средним значением у здоровых детей были прямо пропорциональны возрастной группе и составили 63,6% (p<0,01), 69,2% (p<0,05) и 84,6% (p<0,01) соответственно.

Таким образом, для фагоцитарного звена иммунитета у детей с АР была наиболее характерно снижение не поглотительной, но переваривающей способности фагоцитов. Эти изменения могут являться не только последствием хронической патологии, но и, судя по наличию их у детей младшей возрастной группы, с относительно небольшой продолжительностью анамнеза заболевания – одной из возможных причин.

Зарегистрированные в группе детей с тяжелым течением АР нарушения фагоцитарного звена были существенно более выраженными и достоверными. Так, в возрастных подгруппах 4-6 лет и 11-14 лет наблюдалось достоверное превышение процента фагоцитирующих клеток над показателями контрольной группы (p<0,05), в первой из указанных групп – ФЧ 1 (p<0,05), а ФЧ 2 было высокодостоверно увеличено во всех трех возрастных подгруппах (на 127,3%, 123,1% и 146,2% соответственно, p<0,01 во всех случаях).

Таким образом, со стороны фагоцитарного звена у детей с тяжелым течением аллергического ринита отмечалась функциональная активация в сочетании с недостаточностью второго этапа реакции фагоцитоза.

В таблице 5 сведены данные, характеризующие показатели интерлейкиновой регуляции у обследованных детей.

Таблица 5 - Показатели интерлейкиновой регуляции у детей с аллергическим ринитом в зависимости от возраста

|  |  |
| --- | --- |
| Показатель | Возрастная группа |
| 4-6 лет | 7-10 лет | 11-14 лет |
| конт­роль | дети с ринитом | конт­роль | дети с ринитом | конт­роль | дети с ринитом |
| IL-4, пг/мл | 5,3±0,3 | 7,8± 0,5\* | 5,1±0,3 | 9,6± 0,7\*\* | 5,8±0,4 | 10,3± 0,7\*\* |
| IL-6, пг/мл | 7,9±0,6 | 8,8± 0,6 | 8,2±0,8 | 11,3± 1,2\* | 9,6±0,5 | 13,0± 1,4\* |
| IL-10, пг/мл | 5,8±0,3 | 5,2± 0,5 | 6,2±0,7 | 5,5± 0,4 | 6,1±0,6 | 4,9± 0,5 |
|  \* - различия с показателями контрольной группы здоровых детей достоверны, p<0,05, \*\* - p<0,01 |

Заметно, что наиболее выраженные различия с контрольной группой практически здоровых детей были выявлены по содержанию в крови провоспалительного цитокина IL-4. Даже в подгруппе 4-6 лет степень его превышения составила 47,2% (p<0,05), а в старших подгруппах была высокодостоверной – на 88,2% (7-10 лет) и 77,6% (11-14 лет), p<0,01 в обоих случаях.

Увеличение в подгруппах обследованных с ринитом отмечалось также по содержанию в крови IL-6. При этом у детей младшей возрастной группы оно было недостоверным, а в двух остальных – достигало степени достоверности (на 37,8% и 35,4% соответственно, p<0,05).

Тенденция к уменьшению содержания противовоспалительного цитокина IL-10 была зарегистрирована также во всех обследованных подгруппах. Однако выраженность ее была значительно меньшей, чем относительный рост содержания провоспалительного цитокина IL-4, и различия с контролем ни в одной из подгрупп не достигали степени достоверности.

Таким образом, оценивая в целом состояние иммунной системы у детей с аллергическим ринитом, следует указать на превышение активности систем, стимулирующих воспалительные реакции, над супрессорными. Это выражалось как на уровне особенностей состава иммунокомпетентных клеток, так и при анализе цитокиновой регуляции и явно отражалось на показателях гуморального и фагоцитарного звеньев.

***Особенности показателей системы иммунитета у детей с аллергическим ринитом при последующем развитии бронхиальной астмы***

С целью выявления особенностей иммунного статуса детей с АР, способствующих (или определяющих) развитие БА, нами в рамках ретроспективного анализа были выделены дополнительно две группы детей. В первую из них вошли дети всех трех обследованных возрастных категорий, у которых в срок от 1 года до 5 лет после первичного обследования наблюдалось развитие симптоматики БА, и был установлен соответствующий диагноз. Во вторую группу включены дети, у которых в процессе наблюдения БА не развилась. Был проведен статистический анализ каждого из исследованных иммунологических показателей в обеих группах. Результаты его представляют основное содержание нашей работы.

В таблице 6 представлены показатели содержания в крови у детей первой группы иммунокомпетентных клеток, определенные в момент первичного их обследования.

В отличие от общей группы обследованных, у детей с АР, на фоне которого впоследствии развивалась БА, отмечалось умеренное снижение абсолютного числа лимфоцитов в периферической крови, степень которого достигала 7,4% (p<0,05) в возрастной подгруппе 4-6 лет и 9,9% (p<0,05) в подгруппе 11-14 лет. Только во второй подгруппе различия с контролем по данному показателю полностью отсутствовали.

Напротив, абсолютное и относительное содержание в крови Т-лимфоцитов наиболее значительно снижалось именно в возрастной подгруппе 7-10 лет (на 14,2%, p<0,05). В остальных двух подгруппах достоверным было только уменьшение абсолютного содержания Cd3+ клеток (на 8,8% и 9,1%, p<0,05), в то время как относительные значения не имели различий с контролем.

Таблица 6 - Особенности исходных показателей клеточного звена системы иммунитета у детей с АР, у которых впоследствии развилась БА

|  |  |
| --- | --- |
| Показатель | Возрастная группа |
| 4-6 лет | 7-10 лет | 11-14 лет |
| контроль | дети с АР и развитием БА | контроль | дети с АР и развитием БА | контроль | дети с АР и развитием БА |
| Лимфоциты, в 1 мкл | 1628±39 | 1508± 35\* | 1276±44 | 1277± 29 | 1313±40 | 1183± 34\* |
| Т-лимфоциты (Cd3+), в 1 мкл | 775±16 | 707± 15\* | 713±16 | 612± 16\* | 692±14 | 629± 12\* |
| Т-лимфоциты (Cd3+), % | 47,6±2,1 | 46,9± 2,1 | 55,9±2,3 | 47,9± 2,0\* | 52,7±2,0 | 53,2± 1,7 |
| Cd4+, в 1 мкл | 391±11 | 447± 12\* | 375±12 | 433± 10\* | 369±11 | 415± 9\* |
| Cd4+, % | 24,0±0,9 | 29,6± 0,8\* | 29,4±1,3 | 33,9± 0,9\* | 28,1±1,2 | 35,1± 0,8\*\* |
| Cd8+, в 1 мкл | 278±10 | 190± 6\*\* | 254±9 | 188± 6\*\* | 242±7 | 168± 4\*\* |
| Cd8+, % | 17,1±0,7 | 12,6± 0,5\*\* | 19,9±0,7 | 14,7± 0,5\*\* | 18,4±0,5 | 14,2± 0,4\*\* |
| Cd4+/Cd8+ | 1,41± 0,08 | 2,35± 0,12\*\* | 1,48± 0,09 | 2,30± 0,13\*\* | 1,52± 0,10 | 2,47± 0,15\*\* |
| Cd16+, в 1 мкл | 512±23 | 651± 27\* | 479±20 | 510± 19 | 435±19 | 469± 19 |
| Cd16+ лимфоциты, % | 31,4±1,6 | 43,2± 2,0\* | 37,5±1,9 | 39,9± 1,8 | 33,1±1,5 | 39,6± 1,6\* |
| \* - различия с показателями контрольной группы здоровых детей достоверны, p<0,05, \*\* - p<0,01 |

В то же время, абсолютное содержание Cd4+ лимфоцитов было достоверно повышено в сравнении с контрольным показателями. Различия при этом были наиболее значительными в возрастной подгруппе 7-10 лет, где составляли 15,5% (p<0,05), в младшей подгруппе (4-6 лет) они находились практически на том же уровне – 14,3% (p<0,05), а в старшей – были минимальными и составили 12,5% (p<0,05). Анализ относительного показателя дал обратную картину. Поскольку содержание лимфоцитов в крови имело в средней возрастной группе минимальные различия с контролем, превышение относительного содержания Cd4+ клеток в ней было минимальным (на 15,4%, p<0,05), а в подгруппах 4-6 и 11-14 лет – более значительным (на 23,4% и 24,8%, p<0,05, p<0,01).

Абсолютное и относительное содержание Cd8+ лимфоцитов у детей с АР, у которых впоследствии развилась БА, напротив, было достоверно снижено относительно контрольной группы. Это проявлялось примерно в равной степени во всех трех возрастных подгруппах. По абсолютным значениям различия составили 31,7%, 26,0% и 30,6% соответственно (p<0,01 во всех возрастных категориях), по относительным – 26,2%, 26,0% и 22,9% (также, p<0,01).

Повышение содержания Cd4+ клеток и снижение – Cd8+ привело к значительному и высокодостоверному увеличению значений иммунорегуляторного индекса. В группах обследованных детей с АР оно составило 67,3%, 56,0% и 62,0% соответственно (p<0,01 для всех пар значений).

Кроме того, отмечалось значительное превышение абсолютного и относительного содержания в крови Cd16+ клеток у детей младшей возрастной группы (на 27,1% и 37,3% соответственно, p<0,05). Кроме этой группы отмечалось только достоверное повышение относительного содержания Cd16+ лимфоцитов в старшей возрастной группе (на 19,7%, p<0,05).

Таким образом, в целом результаты проведенного анализа показали значительно большую выраженность отклонений показателей клеточного звена системы иммунитета у детей с аллергическим ринитом, у которых впоследствии развилась бронхиальная астма, от контрольных показателей практически здоровых детей в сравнении с общей группой. При этом тенденции направленности этих отклонений по каждому конкретному показателю были одинаковыми в общей группе и выделенной подгруппе.

В таблице 7 представлены аналогичные данные, характеризующие состояние гуморального звена иммунитета.

Таблица 7 – Особенности исходных показателей гуморального звена системы иммунитета у детей с АР, у которых впоследствии развилась БА

|  |  |
| --- | --- |
| Показатель | Возрастная группа |
| 4-6 лет | 7-10 лет | 11-14 лет |
| конт­роль | дети с ринитом | конт­роль | дети с ринитом | конт­роль | дети с ринитом |
| IgA, г/л | 1,56± 0,08 | 1,45± 0,07 | 1,61± 0,09 | 1,48± 0,08 | 1,57± 0,10 | 1,41± 0,08 |
| IgM, г/л | 1,38± 0,07 | 1,42± 0,07 | 1,43± 0,06 | 1,79±0,07\* | 1,77± 0,07 | 1,93± 0,07 |
| IgG, г/л | 9,83± 0,45 | 10,56± 0,44 | 10,66± 0,51 | 12,42± 0,54\* | 11,98± 0,48 | 12,65± 0,46 |
| IgE, МЕ/мл | 18±2 | 43± 4\*\* | 23±3 | 59± 5\*\* | 27±5 | 63± 6\* |
| ЦИК | 0,015± 0,001 | 0,017± 0,001 | 0,018± 0,002 | 0,027± 0,001\* | 0,021± 0,002 | 0,040± 0,002\*\* |
| \* - различия с показателями контрольной группы здоровых детей достоверны, p<0,05, \*\* - p<0,01 |

Содержание IgA и IgG не имело существенных различий с контролем.

Уровень IgM имел достоверное превышение только в одной из возрастных подгрупп, а именно – 7-10 лет – на 25,2% (p<0,05), в остальных двух существенных различий с контролем не отмечено.

В то же время, имелись существенные особенности по уровню IgE и ЦИК в исследованных биологических средах у детей данной группы.

Превышение по обоим этим показателям было высокодостоверным во всех случаях. Так, уровень IgE в подгруппе 4-6 лет был выше, чем в контроле, на 138,9%, 7-10 лет – на 156,5% и в старшей подгруппе – на 133,3% (p<0,01 по всем парам проанализированных значений).

Не было достоверных различий по содержанию ЦИК в крови детей первой возрастной подгруппы. Во второй степень превышения среднего значения показателя над контрольным достигла 50,0% (p<0,05), в третьей подгруппе – 90,5% (p<0,01).

Таким образом, при сохранении общей направленности исследованных показателей, уровень нарушений, по крайней мере, по двум из них был более выраженным в группе детей, у которых впоследствии развилась БА.

Данные, характеризующие показатели фагоцитарного звена в сравниваемых группах детей, представлены в таблице 8.

Из представленных данных видно, что достоверные различия с контрольной группой были зарегистрированы по показателям процента фагоцитирующих клеток – в подгруппах 4-6 лет (превышение на 29,4%, p<0,05) и 11-14 лет (на 21,1%, p<0,05), фагоцитарное число 1 – в младшей подгруппе – на 16,3% (p<0,05). ФЧ 2 имело достоверное превышение над контрольным уровнем во всех возрастных подгруппах, причем более чем вдвое (на 118,2% - в младшей, 107,7% - в средней и 130,8% - в старшей, p<0,01 во всех случаях).

Таблица 8 - Особенности исходных показателей системы фагоцитоза у детей с АР, у которых впоследствии развилась БА

|  |  |
| --- | --- |
| Показатель | Возрастная группа |
| 4-6 лет | 7-10 лет | 11-14 лет |
| конт­роль | дети с ринитом | конт­роль | дети с ринитом | конт­роль | дети с ринитом |
| ФАГ | 26,2±1,5 | 33,9± 1,8\* | 30,8±1,9 | 33,1± 1,9 | 28,5±1,6 | 34,5± 1,8\* |
| ФЧ 1 | 4,3±0,2 | 5,0± 0,2\* | 4,0±0,2 | 4,3± 0,2 | 4,5±0,3 | 4,6± 0,2 |
| ФЧ 2 | 1,1±0,1 | 2,4± 0,2\*\* | 1,3±0,1 | 2,7± 0,1\*\* | 1,3±0,1 | 3,0± 0,2\*\* |
| \* - различия с показателями контрольной группы здоровых детей достоверны, p<0,05, \*\* - p<0,01 |

Таким образом, более значительными, чем в общей группе детей с АР, в подгруппе последующего развития БА были различия только по последнему показателю.

Данные, определяющие особенности показателей интерлейкиновой регуляции в выделенной группе детей, представлены в таблице 9.

Таблица 9 - Особенности исходных показателей интерлейкиновой регуляции у детей с АР, у которых впоследствии развилась БА

|  |  |
| --- | --- |
| Показатель | Возрастная группа |
| 4-6 лет | 7-10 лет | 11-14 лет |
| конт­роль | дети с ринитом | конт­роль | дети с ринитом | конт­роль | дети с ринитом |
| IL-4, пг/мл | 5,3±0,3 | 8,3± 0,9\* | 5,1±0,3 | 10,1± 1,1\* | 5,8±0,4 | 11,5± 1,4\* |
| IL-6, пг/мл | 7,9±0,6 | 8,4± 1,0 | 8,2±0,8 | 10,9± 1,3 | 9,6±0,5 | 12,2± 1,3 |
| IL-10, пг/мл | 5,8±0,3 | 5,1± 0,6 | 6,2±0,7 | 5,2± 0,5 | 6,1±0,6 | 4,3± 0,5\* |
| \* - различия с показателями контрольной группы здоровых детей достоверны, p<0,05, \*\* - p<0,01 |

Как и в общей группе обследованных с аллергическим ринитом, наиболее существенные и достоверные различия по концентрации исследованных цитокинов отмечались в отношении уровня провоспалительного интерлейкина-4. Степень превышения по данному показателю в анализируемой группе составила 56,6% (p<0,05) – в подгруппе 4-6 лет, 98,0% (p<0,05) в подгруппе 7-10 лет и 98,3% (p<0,05) – 11-14 лет. В то же время, более значительное, чем в общей группе, хотя и недостоверное превышение было зарегистрировано и в отношении содержания IL-6 (в средней и старшей возрастных подгруппах – на 32,9% и 27,1% соответственно).

Уровень противовоспалительного цитокина IL-10 снижался в младшей и средней подгруппах – недостоверно, а в старшей – достоверно по отношению к контрольной группе практически здоровых детей (на 29,5%, p<0,05).

Таким образом, при одинаковой направленности тенденций показателей иммунной реактивности в общей группе детей с АР и в выделенной группе развития БА, в последней они были более выраженными (причем по всем проанализированным компонентам иммунитета) и достоверными.

***Динамика показателей иммунной системы у детей с аллергическим ринитом и ее взаимосвязь с риском развития бронхиальной астмы***

В рамках исследования был проведен анализ динамики показателей клеточных, гуморальных, фагоцитарных механизмов системы иммунитета и интерлейкиновой регуляции в зависимости от распределения их по группам – развития бронхиальной астмы или отсутствия прогрессирования нарушений бронхиальной проводимости. Повторное комплексное обследование было проведено в срок через 1 год после первичного обследования.

Данные, характеризующие динамику показателей клеточного звена иммунной системы через 1 год после первичного обследования у детей в группе последующего развития бронхиальной астмы, представлены в таблице 10.

Из представленных данных следует, что снижение абсолютного содержания лимфоцитов в периферической крови имелось только в младшей подгруппе (на 10,7%, p<0,05), а Cd3+ клеток – напротив, только в старшей (на 12,2%, p<0,05). Относительное содержание Т-лимфоцитов достоверно не менялось.

Таблица 10 - Показатели клеточного звена системы иммунитета у детей с АР (группа развития БА) через 1 год после первичного обследования

|  |  |
| --- | --- |
| Показатель | Возрастная группа |
| 4-6 лет | 7-10 лет | 11-14 лет |
| конт­роль | дети с АР и разви­тием БА | конт­роль | дети с АР и разви­тием БА | конт­роль | дети с АР и разви­тием БА |
| Лимфоциты, в 1 мкл | 1628±39 | 1454± 40\* | 1276±44 | 1353± 35 | 1313±40 | 1248± 33 |
| Т-лимфоциты (Cd3+), в 1 мкл | 775±16 | 739± 14 | 713±16 | 678± 12 | 692±14 | 607± 13\* |
| Т-лимфоциты (Cd3+), % | 47,6±2,1 | 50,8± 2,1 | 55,9±2,3 | 50,1± 2,4 | 52,7±2,0 | 48,7± 2,4 |
| Cd4+, в 1 мкл | 391±11 | 442± 13\* | 375±12 | 429± 12\* | 369±11 | 388± 11 |
| Cd4+, % | 24,0±0,9 | 30,4± 1,1\* | 29,4±1,3 | 31,7± 1,1 | 28,1±1,2 | 31,1± 1,3 |
| Cd8+, в 1 мкл | 278±10 | 224± 9\* | 254±9 | 203± 7\* | 242±7 | 166± 7\*\* |
| Cd8+, % | 17,1±0,7 | 15,4± 0,6 | 19,9±0,7 | 15,0± 0,9\* | 18,4±0,5 | 13,3± 0,6\*\* |
| Cd4+/Cd8+ | 1,41± 0,08 | 1,97± 0,08\* | 1,48± 0,09 | 2,11± 0,07\* | 1,52± 0,10 | 2,34±0,10\*\* |
| Cd16+, в 1 мкл | 512±23 | 625± 29\* | 479±20 | 568± 26\* | 435±19 | 519± 18\* |
| Cd16+, % | 31,4±1,6 | 43,0± 1,8\*\* | 37,5±1,9 | 42,0± 2,1 | 33,1±1,5 | 41,6± 2,0\* |
| \* - различия с показателями контрольной группы здоровых детей достоверны, p<0,05 |

Отмечалось лишь умеренное (хотя и достоверное в младшей и средней возрастных группах) превышение абсолютного содержания Cd4+ клеток над контрольным показателем, составившее 13,1% и 14,4% соответственно (p<0,05). Относительное количество этих же клеток достоверно повышалось только в первой из выделенных возрастных подгрупп (на 26,6%, p<0,05). Таким образом, в динамике у детей со склонностью к развитию БА нами была отмечена тенденция не к росту, а к относительному снижению содержания клеток с хелперным фенотипом.

По количеству Cd8+ клеток в периферической крови также следует сделать заключение о его снижении в динамике. Уровни их абсолютного содержания был ниже, чем контрольные показатели, во всех подгруппах, и различия составили, соответственно, 19,4%, 20,1% и 31,4% (p<0,05, p<0,05, p<0,01). Относительное содержание клеток-супрессоров было достоверно снижено в двух последних подгруппах, где различия с контролем составили 24,6% и 27,8% (p<0,05, p<0,01). Во всех подгруппах сохранялось значимое превышение соотношения Cd4+/Cd8+, степень которого составила 40,3% (4-6 лет), 43,1% (7-10 лет) и 53,2% (11-14 лет) (p<0,05, p<0,05, p<0,01). Однако заметно, что абсолютный уровень и различия с контролем данного показателя в динамике снизились.

Абсолютное содержание в крови Cd16+ на этом этапе исследования имело достоверное превышение во всех возрастных подгруппах (на 22,0%, 18,5% и 19,3% соответственно, p<0,05 во всех случаях). Относительный уровень этого показателя имел достоверные различия с контрольным только у детей 4-6 лет (превышение на 36,7%, p<0,05) и 11-14 лет (на 25,5%, p<0,05).

Таким образом, в динамике через 1 год у детей подгруппы развития БА отмечалось относительное снижение содержания в крови Т-лимфоцитов с хелперным и супрессорным фенотипом, уменьшение иммунорегуляторного индекса (остающегося, тем не менее, достоверно более высоким, чем в контроле), умеренное увеличение содержания В-лимфоцитов (только в старших возрастных группах).

Данные, характеризующие состояние гуморальных механизмов иммунной реактивности у обследованных детей группы развития БА в динамике через 1 год, представлены в таблице 11.

Таблица 11 - Показатели гуморального звена системы иммунитета у детей с аллергическим ринитом (группа развития БА) через 1 год после первичного обследования

|  |  |
| --- | --- |
| Показатель | Возрастная группа |
| 4-6 лет | 7-10 лет | 11-14 лет |
| конт­роль | дети с АР и разви­тием БА | конт­роль | дети с АР и разви­тием БА | конт­роль | дети с АР и разви­тием БА |
| IgA, г/л | 1,56± 0,08 | 1,26± 0,04\* | 1,61± 0,09 | 1,52± 0,04 | 1,57± 0,10 | 1,46± 0,05 |
| IgM, г/л | 1,38± 0,07 | 1,76± 0,05\* | 1,43± 0,06 | 2,10±0,06\*\* | 1,77± 0,07 | 2,36±0,09\*\* |
| IgG, г/л | 9,83± 0,45 | 10,54± 0,56 | 10,66± 0,51 | 12,84±0,64\* | 11,98± 0,48 | 11,72± 0,64 |
| IgE, МЕ/мл | 18±2 | 75± 6\*\* | 23±3 | 133± 14\*\* | 27±5 | 167± 21\*\* |
| ЦИК | 0,015± 0,001 | 0,020± 0,001\* | 0,018± 0,002 | 0,040± 0,002\*\* | 0,021± 0,002 | 0,049± 0,004\*\* |
| \* - различия с показателями контрольной группы здоровых детей достоверны, p<0,05 |

Снижение концентрации IgA в крови детей с АР, отмеченное в младшей возрастной группе, имелось главным образом у тех из них, у кого впоследствии отмечалось развитие БА. Различия по данному показателю с контролем составили 19,1% (p<0,05).

Во всех подгруппах отмечалось выраженное и достоверное превышение содержания IgM над контрольным (на 27,3%, 46,9% и 33,6%, p<0,05, p<0,01, p<0,01). Этот показатель оставался наиболее существенным признаком атопической патологии верхних и нижних дыхательных путей среди содержания в крови иммуноглобулинов основных классов.

Кроме того, было выявлено более умеренное, но достоверное повышение концентрации в крови IgG у детей возрастной группы 7-10 лет (на 20,4%, p<0,05).

Наиболее значительное и достоверное превышение было зарегистрировано у детей группы с развитием бронхиальной астмы по содержанию IgE (уровень его составил 314,8% - в младшей возрастной категории, 477,8% - в средней и 518,9% - в старшей, p<0,01 во всех случаях).

Впервые среди исследованных групп было отмечено достоверное превышение содержания ЦИК в крови у детей младшей возрастной категории (на 36,3%, p<0,05), а в средней и старшей подгруппах оно было высокодостоверным (на 124,1% и 131,2% соответственно, p<0,01).

Таким образом, через 1 год был зарегистрирован существенный рост уровня характерных нарушений гуморального звена системы иммунитета у детей в группе последующего развития БА.

Аналогичной динамикой характеризовались исследованные показатели фагоцитарного звена иммунной системы (таблица 12).

Таблица 12 - Показатели системы фагоцитоза у детей с аллергическим ринитом (группа развития БА) через 1 год после первичного обследования

|  |  |
| --- | --- |
| Показатель | Возрастная группа |
| 4-6 лет | 7-10 лет | 11-14 лет |
| конт­роль | дети с АР и разви­тием БА | конт­роль | дети с АР и разви­тием БА | конт­роль | дети с АР и разви­тием БА |
| ФАГ | 26,2±1,5 | 32,5± 1,9\* | 30,8±1,9 | 35,4± 1,7 | 28,5±1,6 | 36,6± 1,6\* |
| ФЧ 1 | 4,3±0,2 | 4,9± 0,3 | 4,0±0,2 | 4,5± 0,2 | 4,5±0,3 | 4,7± 0,2 |
| ФЧ 2 | 1,1±0,1 | 2,4± 0,1\*\* | 1,3±0,1 | 3,1± 0,1\*\* | 1,3±0,1 | 3,3± 0,2\*\* |
| \* - различия с показателями контрольной группы здоровых детей достоверны, p<0,05, \*\* - p<0,01 |

Процент фагоцитирующих клеток был достоверно повышен в младшей и старшей подгруппах (на 23,9% и 28,4%, p<0,05 в обоих случаях).

Уровень ФЧ 1 повышался только в первой и второй возрастных подгруппах, причем недостоверно. В то же время, ФЧ 2 имело высокодостоверное превышение над контрольными показателями (на 117,2% в младшей подгруппе, 141,0% - в средней и 154,7% - в старшей, p<0,01 во всех случаях), что свидетельствует о прогрессирующем снижении функциональной активности фагоцитов у детей с развитием БА.

Данные, характеризующие состояние интерлейкиновой регуляции у детей с аллергическим ринитом при повторном обследовании через 1 год, представлены в таблице 13.

Таблица 13 - Показатели интерлейкиновой регуляции иммунитета у детей с АР (группа развития БА) через 1 год после первичного обследования

|  |  |
| --- | --- |
| Показатель | Возрастная группа |
| 4-6 лет | 7-10 лет | 11-14 лет |
| конт­роль | дети с АР и разви­тием БА | конт­роль | дети с АР и разви­тием БА | конт­роль | дети с АР и разви­тием БА |
| IL-4, пг/мл | 5,3±0,3 | 9,1± 0,7\* | 5,1±0,3 | 11,5± 1,1\* | 5,8±0,4 | 12,2± 1,4\* |
| IL-6, пг/мл | 7,9±0,6 | 10,1± 1,0 | 8,2±0,8 | 14,1± 1,3\* | 9,6±0,5 | 16,6± 1,7\* |
| IL-10, пг/мл | 5,8±0,3 | 4,8± 0,6 | 6,2±0,7 | 4,9± 0,6 | 6,1±0,6 | 4,2± 0,4\* |
| \* - различия с показателями контрольной группы здоровых детей достоверны, p<0,05, \*\* - p<0,01 |

Среди всех групп и сроков обследования у детей с аллергическим ринитом и развитием бронхиальной астмы через 1 год наблюдались наиболее выраженные отклонения показателей интерлейкиновой регуляции.

Так, превышение содержания провоспалительного цитокина IL-4 в крови составило в младшей возрастной группе 70,9%, в средней – 124,8%, а в старшей – 109,6% (p<0,05 по отношению к контрольно группе во всех парах показателей).

Достоверное превышение было зарегистрировано и по уровню концентрации в крови IL-6. причем более выраженное, чем в общей группе обследованных детей через 1 год после исходного обследования, однако, только в средней и старшей возрастных группах (на 71,5% и 72,8% соответственно).

В отличие от исходного уровня и показателей общей группы обследованных детей, в подгруппах последующего развития БА было зарегистрировано достоверное снижение содержания противовоспалительного цитокина IL-10. В возрастной группе 4-6 лет его степень составила 17,4% (p>0,05), 7-10 лет - 21,1% и 11-14 лет – 31,1% (p<0,05 в двух последних случаях).

Таким образом, анализируя в целом данные, полученные при исследовании показателей иммунной системы в группах детей с развитием БА через 1 год следует указать на тот факт, что по большинству параметров (гуморального, фагоцитарного звена, интерлейкинового метаболизма) степень исходно имевшихся нарушений увеличивалась, и только относительное содержание субпопуляций Т-лимфоцитов имело тенденцию к нормализации за счет снижения содержания как Cd4+, так и Cd8+ клеток.

***Клинические корреляции иммунологических особенностей у детей с развитием бронхиальной астмы на фоне аллергического ринита***

В составе комплексного обследования детей наблюдаемых групп нами было проведено исследование функции внешнего дыхания (ФВД) в динамике путем проведения спирографии в исходном состоянии, через 1 год и в срок установления диагноза бронхиальной астмы в соответствующих подгруппах.

Средние значения показателей ФВД, полученные при обследовании детей контрольной группы, во всех случаях были приняты за 100%, поэтому мы не представляем их при анализе соответствующих данных.

В таблице 14 представлены показатели ФВД детей по возрастным подгруппам основной группы в процентном представлении относительно контроля в исходном периоде.

Таблица 14 - Показатели ФВД у детей с аллергическим ринитом основной группы по возрастным подгруппам и в зависимости от последующего развития бронхиальной астмы при исходном обследовании

|  |  |
| --- | --- |
| Показатель | Возрастная группа |
| 4-6 лет | 7-10 лет | 11-14 лет |
| развитие астмы | без развития астмы | развитие астмы | без развития астмы | развитие астмы | без развития астмы |
| ЖЕЛ, % | 94,6±3,8 | 95,2±4,1 | 94,8±2,7 | 97,0±2,9 | 91,9±3,7 | 95,3±2,5 |
| ФЖЕЛ, % | 99,6±3,2 | 100,2± 4,7 | 97,4±3,3 | 98,5±3,4 | 96,7±3,5 | 96,4±3,1 |
| ОФВ1, % | 92,7±4,0 | 96,5±3,9 | 91,9±3,8 | 93,7±3,7 | 92,1±3,4 | 94,6±2,8 |
| МОС25, % | 96,3±3,7 | 97,2±3,4 | 93,8±4,6 | 96,3±4,6 | 91,7±2,9 | 96,6±3,3 |
| МОС50, % | 94,1±3,5 | 101,6± 4,1 | 94,5±4,1 | 97,0±4,3 | 93,4±4,3 | 97,1±2,9 |
| МОС75, % | 92,8±2,9 | 94,8±3,5 | 92,8±3,5 | 94,2±2,5 | 92,9±2,7 | 95,0±2,6 |

У детей с АР в исходный период исследования не было зарегистрировано существенных различий показателей ФВД ни с контрольной группой, ни между подгруппами в зависимости от развития БА впоследствии. В 95% случаев все исследованные показатели во всех подгруппах оставались в пределах нормы.

В то же время, корреляционный анализ уровня некоторых иммунологических показателей и параметров, характеризующих ФВД, позволил определить наличие достоверных связей, позволяющих сделать предварительные выводы о наличии влияния иммунологических показателей на состояние респираторной функции (таблица 15).

Таблица 15 - Корреляции (r) показателей ФВД и некоторых иммунологических параметров в срок первичного обследования детей с АР в зависимости от последующего развития БА

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показатели иммунной системы | ФЖЕЛ | ОФВ1 |
| развитие астмы | без развития астмы | развитие астмы | без развития астмы |
| Содержание Cd4+  | -0,17 | -0,12 | -0,14 | 0,07 |
| Соотношение Cd4+/ Cd8+ | -0,13 | -0,11 | -0,25\* | -0,13 |
| Содержание IgM | 0,03 | -0,08 | -0,15 | -0,09 |
| Содержание IgE | -0,23 | -0,16 | -0,41\* | -0,22 |
| Содержание ЦИК | -0,18 | -0,09 | -0,26\* | -0,28\* |
| Фагоцитарное число 2 | -0,12 | -0,14 | -0,17 | -0,06 |
| Соотношение ФЧ1/ФЧ2 | 0,12 | 0,09 | 0,19 | 0,22 |
| Содержание IL-4 | -0,21 | -0,15 | -0,28\* | -0,24 |
| Содержание IL-10 | 0,12 | 0,10 | 0,30\* | 0,19 |
| \*- показатели корреляции достоверны, p<0,05 |

При его проведении мы не учитывали возрастных групп обследованных детей, основываясь на постулате о единстве патогенеза бронхиальной астмы в детском возрасте.

Заметно, что объемные показатели функции внешнего дыхания не имели достоверных корреляционных связей с исследованными параметрами иммунной системы.

Однако ряд достоверных корреляций был выявлен в парах скоростного показателя ФВД (ОФВ1) и иммунологических параметров. Их значения четко соответствовали направленности отклонений соответствующих показателей иммунной реактивности. Так, наиболее достоверные коэффициенты корреляции были зарегистрированы в парах ОФВ1 – содержание IgE, ОФВ1 – содержание IL-4 и ОФВ1 – IL-10 (p<0,05 во всех случаях).

Через 1 год в подгруппах детей с последующим развитием БА была зарегистрирована тенденция к снижению скоростных показателей ФВД (таблица 16).

Таблица 16 - Показатели ФВД у детей с аллергическим ринитом основной группы при обследовании через 1 год

|  |  |
| --- | --- |
| Показатель | Возрастная группа |
| 4-6 лет | 7-10 лет | 11-14 лет |
| развитие астмы | без развития астмы | развитие астмы | без развития астмы | развитие астмы | без развития астмы |
| ЖЕЛ, % | 93,9±2,6 | 96,1±3,7 | 93,5±3,1 | 95,3±3,1 | 92,0±3,3 | 94,1±3,7 |
| ФЖЕЛ, % | 97,2±3,1 | 98,6±3,4 | 96,2±4,0 | 96,4±3,7 | 94,7±2,8 | 96,2±4,0 |
| ОФВ1, % | 90,8±3,7 | 94,2±2,7 | 89,7±2,6 | 94,0±2,9 | 88,2±3,4 | 93,8±3,3 |
| МОС25, % | 91,7±3,4 | 96,3±3,0 | 88,4±3,6 | 94,7±3,2 | 86,4±4,1 | 95,1±2,7 |
| МОС50, % | 93,0±3,2 | 100,4± 3,8 | 86,2±3,8 | 95,8±3,6 | 83,7±4,5 | 94,6±3,2 |
| МОС75, % | 92,4±3,0 | 95,9±2,6 | 88,8±3,2 | 93,0±3,1 | 87,0±3,8 | 95,8±3,4 |

Видно, что и при данном обследовании выраженного снижения средних показателей ФВД ни в одной из обследованных подгрупп не было, но тенденция к их уменьшению в подгруппах последующего развития астмы прослеживалась.

При этом показатели корреляции при повторном анализе в срок обследования 1 год после первичного увеличились и сделались более достоверными только в основной группе детей, у которых развилась БА (таблица 17).

Таблица 17 - Корреляции показателей ФВД и некоторых иммунологических параметров через 1 год после первичного обследования детей с аллергическим ринитом в зависимости от последующего развития бронхиальной астмы

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показатели иммунной системы | ФЖЕЛ | ОФВ1 |
| развитие астмы | без развития астмы | развитие астмы | без развития астмы |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Содержание Cd4+  | -0,21 | -0,13 | -0,28\* | -0,20 |
| Соотношение Cd4+/ Cd8+ | -0,17 | -0,11 | -0,21 | -0,14 |
| Содержание IgM | -0,26\* | -0,18 | -0,40\* | -0,22 |
| Содержание IgE | -0,30\* | -0,21 | -0,56\*\* | -0,31\* |
| Содержание ЦИК | -0,27\* | -0,20 | -0,35\* | -0,14 |
| ФЧ 2 | -0,18 | -0,13 | -0,30\* | -0,12 |
| Соотношение ФЧ1/ФЧ2 | 0,23 | 0,08 | 0,37\* | 0,20 |
| Содержание IL-4 | -0,24 | -0,12 | -0,29\* | -0,26\* |
| Содержание IL-10 | 0,19 | 0,14 | 0,33\* | 0,28\* |
| \*- показатели корреляции достоверны, p<0,05, \*\* - p<0,01 |

Обращает на себя внимание тот факт, что наименьший уровень корреляционных связей был зарегистрирован между показателями ФВД и уровнем соотношения Cd4+/Cd8+. Это может быть связано с относительно умеренным прямым влиянием показателей клеточного звена системы иммунитета на состояние функции внешнего дыхания у детей с атопической респираторной патологией.

Таким образом, комплекс полученных данных клинико-лабораторного исследования позволил нам сделать выводы о наличии иммунологических предикторов развития бронхиальной астмы у детей с аллергическим ринитом, определить ряд граничных показателей клеточного, гуморального, фагоцитарного звеньев иммунной системы и цитокиновой регуляции, могущих служить прогностическими критериями.

**Заключение**

1. Основными особенностями показателей клеточного звена системы иммунитета у детей с развитием бронхиальной астмы на фоне аллергического ринита в ранние сроки являются: относительное повышение содержания Cd4+ лимфоцитов в периферической крови свыше 30%, снижение Cd8+ лимфоцитов, увеличение иммунорегуляторного индекса выше 2,0 и повышение числа Cd16+ клеток, прогрессирующие в динамике наблюдения. У детей с тяжелым течением ринита наблюдается более выраженная степень нарушений исследованных показателей иммунной системы.

2. Среди изменений гуморальных факторов иммунитета характерными для детей с аллергическим ринитом, у которых развилась бронхиальная астма, являются: повышение содержания IgM в крови до 2,0 г/л и более, прогрессирующее увеличение показателя IgE, повышение содержания ЦИК, в возрастных группах старше 7 лет достигающее 1,5 раза от показателей контрольной группы.

3. У детей с бронхиальной астмы на фоне аллергического ринита наблюдались изменения со стороны фагоцитарного звена системы иммунитета, заключающиеся в увеличении фагоцитоза на фоне значительного снижения переваривающей и элиминационной функции клеток, что выражалось в повышении фагоцитарного числа 2 и снижении соотношения ФЧ1/ФЧ2 до уровня 2,0-2,5 в разных возрастных группах.

4. Со стороны цитокиновой регуляции у детей с развитием бронхиальной астмы на фоне аллергического ринита отмечается повышение содержания в крови IL-4 выше 8,0 пг/мл (4-6 лет) и 10 пг/мл (7 лет и старше), с одновременным повышением IL-6 и снижением IL-10 ниже 5,0 пг/мл, с развитием данных тенденций в динамике клинического наблюдения.

5. Клиническими признаками бронхиальной астмы у детей с аллергическим ринитом является его тяжелое течение и снижение показателей функции внешнего дыхания в динамике, иммунологическими – повышение соотношения Cd4+/Cd8+ более 2,0, повышение содержания IgE более 60 МЕ/мл и рост в динамике более чем в 2 раза, увеличение концентрации ЦИК в крови, увеличение соотношения IL-4/IL-10 более 1,5 и снижение соотношения ФЧ1/ФЧ2 до уровня менее 2,0.

**Практические рекомендации**

1. Наиболее адекватными подходами к иммунологическому прогнозированию развития бронхиальной астмы на фоне аллергического ринита является анализ показателей гуморального звена системы иммунитета и цитокиновой регуляции.

2. В качестве критериев гуморального звена иммунитета, определяющих высокий риск развития бронхиальной астмы у детей с аллергическим ринитом, рекомендуется использовать: прогрессирующее на протяжении 6-12 мес. повышение содержания в крови IgM, прогрессирующее увеличение концентрации IgE, повышение содержания ЦИК в крови более, чем на 100% относительно среднего возрастного показателя здоровых лиц.

3. В качестве критериев цитокиновой регуляции, определяющих высокий риск развития бронхиальной астмы у детей с аллергическим ринитом, рекомендуется использовать: повышение содержания IL-4 в крови более чем на 100% относительно здоровых детей, а также в сочетании с повышением концентрации IL-6, снижение соотношения IL-4/IL-10 более чем на 50% от нормативного.

**Список опубликованных работ по теме диссертации**

1. «Обобщающая характеристика заболеваемости аллергического ринита и бронхиальной астмой детского населения Республики Казахстан» (статья) Журнал «Вестник КазНМУ» (внутривузовый) №4 (18)2002г стр.129-134 Шортанбаев А. А.Камалиев М.А

2. Аллергиялық риниті бар балаларда қолқа демікпесінің дамуына әсер ететін гуморальды факторлар өзгерісінің динамикалық рөлі» (статья) Журнал «Денсаулық» (Республиканский) №8 200930 - 31 бет Шортанбаев А. А Жубантурлиева А.

3. Клинико-иммунологические особенности у детей с аллергическим ринитом развивающейся бронхиальной астмой» (статья) Журнал «Медицина»(Республиканский)№7 2009 Стр.28-31 Шортанбаев А. А., Бекенова З.И.

4. «Особенности баланса цитокинов у детей с аллергическим ринитом их прогностическая значимость »(тезисы) Аллергология и иммунология» (Международный сборник тезисов) ISSN 1562-3637 том 10, №2 апрель 2009, стр. 195 Шортанбаев А. А.

5. «Динамика показателей клеточного иммунитета у детей, больных аллергическим ринитом, с последующим развитием бронхиальной астмы» (тезисы) «Аллергология и иммунология» (Международный сборник тезисов) ISSN 1562-3637 том 10, №2 апрель 2009, стр195 Шортанбаев А. А., Бекенова З.И

1. «Особенности гуморального иммунитета детей с аллергическим ринитом в разных возрастных группах» (тезисы) *International journal on immunorehabilitation (Международный журнал по иммунореабилитации)*

*ISSN 1562-3629 сентябрь 2009 том 11 №1* Шортанбаев А. А., Жубантурлиева А. Б.

1. «Корреляционная связь клинических и иммунологических параметров у детей с развитием бронхиальной астмы на фоне аллергического ринита» (тезисы) *International journal on immunorehabilitation (Международный журнал по иммунореабилитации)ISSN 1562-3629 сентябрь 2009 том 11 №1* Шортанбаев А. А., Жубантурлиева А. Б.
2. Предпатент о выдаче инновационного патента Республики Казахстан на изобретение «Способ прогнозирования риска развития бронхиальной астмы у детей с аллергическими ринитами» №2010/020.1 от 17 февраля.
3. «Динамика функциональных показателей у детей с развитием бронхиальной астмы на фоне аллергического ринита» (статья) Журнал. – Здоровье и болезнь. - 2009., №9 (85). – с. 105-108. А.А. Шортанбаев, А.Б. Жубантурлиева

**Жаханова Ботагөз Амангелді қызы**

**Балалардағы жұқпалы аллергиялық бронх демікпесімен аллергиялық риниттің өзара байланысы**

**14. 00. 36. – аллергология және иммунология мамандығы**

**Тұжырым**

**Мақсаты**

Аллергиялық риниті бар балаларда бронх демікпесі дамуынынң клинико-иммунологиялық болжам өлшемдерін анықтау болып табылады.

**Міндеттері**

1. **А**ллергиялық ринит көрінісінде бронх демікпесі дамыған балалардың ауру ағымының ауырлығына байланысты жасушалық иммунитеттің қалпын жүйелеу.
2. Асқынбаған аллергиялық ринит көрінісінде бронх демікпесі бар балалардың иммунды жүйесіндегі гуморальды тізбектік көрсеткіштерінің салыстырмалы талдауын өткізу.
3. Аллергиялық ринит көрінісінде бронх демікпесі дамуында иммунитетті өзіндік емес фагоцит тетігінің ерекшелігін анықтау.
4. Аллергиялық ринит көрінісінде бронх демікпесі дамыған балларда иммунды жүйедегі цитокинді реттегіш ерекшеліктерін анықтау.
5. Аллергиялық риниті бар балаларда бронх демікпесі дамуының клинико-иммунологиялық болжау критерийлерін жетілдіру.

**Зерттеу нысандары мен әдістері**

 Жұмыс барысында 4-14 жас аралығындағы 445 балаға кешенді клинико-иммунологиялық бақылау өткізілді, оның ішінде аллергичлық ринитпен ауыратын 218 бала нақты әрі қарай зерттеуге алынды.

 Зерттеуге алынған балалар жасы бойынша және жынысы бойынша топталды.

 Жастық-жыныстық белгілер бойынша балалар саны бірдей болды. Бақылауға алынған балалар клиникалық және амбулаторлық қадағалауда 2 және 6 жыл арасында зерттелді.

 Аллергиялық ринитпен ауырған балаларда бронх демікпесінің клиникалық көріністерінің болуына байланысты тағы 2 топқа бөлінді: бронх демікпесі дамыған балалар және бронх демікпесі дамымыған балалар.

 Анықтау барысында иммунитет жүйесінің көрсеткіштері: 1мкл көлеміндегі лимфоциттер саны, яғни Т-лимфоциттер (СД3+), СД4+ - лимфоциттері, СД8+ - лимфоциттері, СД4+/СД8+ қатынасы, (моноклональды антиденелер әдісімен) СД16+ - лимфоциттері, қан сарысуындағы иммуноглобулиндер (IgА, IgМ, IgG) және IgЕ – нің ХБ/мл, қан сарысуындағы айналымды иммунды кешендер (АИК), фагоциттік жасуша пайызы (ФЖП), фагоцитарлық сан (ФС), қан сарысундағы цитокиндер саны (IL -4, IL – 6, IL – 10 пг/мл) анықталды.

Компьютерлік спирометрия көмегімен сыртқы тыныс функциясының сапалық көрсеткіші ретінде өкпенің тіршілік сыйымдылығы, жеделдетілген өкпенің өмірлік сыйымдылығы, 1 – ші секундта жеделдетілген дем шығару көлемі, сонымен қатар, жеделдетілген өкпенің тіршілік сыйымдылығының (ӨТС1) деңгейіне МКЖ25, МКЖ50, МКЖ75 қарағанда, деңгейіндегі ең үлкен көлем 25%, 50%, 75% жылдамдығы анықталды.

**Нәтижелер мен ғылыми жаңалықтары**

Бронх демікпесі дамуына тәуелді аллергиялық риниті бар балалардың иммунды жүйесіндегі әртүрлі факторлардың жайы бұл жұмыста алғаш рет кешенді түрде өткенді шолынып, оның кең талдауы жасалынды.

Бронх демікпесі дамуына ықпал ететін иммунды бұзылыстар қатары анықталды, ол иммунды-компетентті жасушалардың құрамының теңгерімсіздігі, АИК, IgЕ – ұлғаюы және қабынулық цитокиндер динамикасының кешенді өткенді шолатын талдауы, фагоцитоз жүйесінің функциональды тапшылығы алғаш рет жүргізілді.

Бронх демікпесі қаупін төндіретін аллергиялық риниті бар балалардың жастық тобында клиникалық және иммунологиялық көрсеткіштерінің салыстырмалы және өзара байланысының талдуы алғаш рет өткізілді.

Аллергиялық риниті бар балаларда бронх демікпесі дамуының қаупін төндіретін иммунды өзгерістер мен сыртқы тыныс алу функцияларының өзара байланысының болжау критерийлері өңделіп жасалынды.

**Практикалық маңыздылығы**

Жеткілікті балалар контингентінде аллергиялық ринит көрінісінде балаларда бронх демікпесі дамуының болжау тәсілі ұсынылып, талқыланды. Оған клиникалық көрсеткіштерін талдау, жасушалық, гуморальды, өзіндік емес фагоцитоз иммунитетінің жай күйі енгізілді. Ұсынылған тәсіл асқынған аллергиялық риниттің, сонымен қатар, балаларда бронх демікпесінің алдын алуының дер кезіндегі иммунды жүйе функциясын түзетуіне мүмкіндік беретін нұсқауды қалыптастырды.

**Қолданылу саласы**

Балалардағы аллергиялық ринит пен бронх демікпесінің алдын алуында, функционалды диагностика саласында, аллергология, иммунология саласында қолданылады.

**Botagoz Amangeldievna Zhakhanova**

**Interrelationship of infectious allergic bronchial asthma and allergic rhinitis at the children**

**14.00.36 - allergology and immunology.**

 **SUMMARY**

**Aim**

Elaboration of clinic immunologic prognostic criteria and course of bronchial asthma at the children with allergic rhinitis.

**Tasks of investigation**

1. To analyze the balance of cellular immunity at the children with course of rhinitis including and depending on the extent of severity in the course of disease.

2.To conduct a comparative analysis of indexes of humorral link of immune system at the children with bronchial asthma at the background of allergic rhinitis and not compicated course of rhinitis.

3. To reveal peculiarities of balance of nonspecific phagocytar mechanisms of immunity in the course of bronchial asthma at the background of allergic rhinitis.

4. To identify peculiarities of cytokin regulain of immune system at the children in the course of bronchial asthma at the background of allergic rhinitis.

5. To elaborate clinical immunologic prognostic criteria of the progress of bronchial asthma prognosis at the children with allergic rhinitis.

**Materials investigation**

Complex and clinical immunological examination of 445 children at the age of 4 to 14 old suffering from allergic rhinitis and prospective observation of 218 children from their number have been conducted within the framework.

Numbers of subgroups of examined children of the group of prospective observation were within from 2 to 6 years old (the average term 4,5±0,2 years). Depending on the progress in the course of investigation at the children with allergic rhinitis of study of symptoms of bronchial asthma they were divided up in two subgroups without progress of asthma and with its presence.

**Methods of investigation**

The following indexes were being diagnosed: the amount of lymphocytes, in I mcl, T – lymphocytes (CD3+), in 1 mcl; CD 4+ lymphocytes, CD 8+ lymphocytes; the ratio CD4+/CD8+; CD16+ lymphocytes (with the method of monoclonal antitels); the amount in blood serum (Ig A, Ig M, Ig G;) the amount of immune – globulins (IgE, IE/ml), circulating immune complexes in serum (CIC) the percent of phagocytaric cells (PHAH); phagocytic number (PH N), the amount of cytokins in serum blood. As a quality of indexes of the function of outer breathing, with help of computer spirometer there have been determined the vital capacity of lungs (VCL), intensive VCL (IVCL), the capacity of intensive exhalation for the first second (CIE) and also there art maximum volume speeds at the level 25%, 50%, 75% from the level of intensive VCL (MCL 25, MCL 50, VCL 75).

**Outcomes and their scientific novelty**

In the work for the first the complex retrospective and prospective analyze of the state of different factors of the immune system at the children with allergic rhinitis depending on their progress of bronchial asthma has been conducted. For the first time the number of peculiarities of immune infringements aiding the progress of asthma, specifically the disbalance of compound of immune competent cells, the growth of production IgE, CIC has been determined and in the work for the first time the complex retrospective analyze of pro inflammatory cytokins in dynamics, functional incompetence of phagocytaric system has been conducted. For the first time the comparative and correlative analyze of dynamics of clinical and immune indexes in groups of children with allergic rhinitis depending on the risk of the progress of bronchial asthma has been carried out.

For the first time the prognostic criteria of the progress of bronchial asthma at the background of allergic rhinitis at the children by means of correlation of the function of outer breathing and immunologic alteration in blood has been developed.

**Practical significance**

The method of prognosis of the progress of bronchial asthma at the children at the background of allergic rhinitis including the analyze of clinical indexes. The balance of the cellular humoral and nonspecific phagocytar immunity in dynamics has been offered and practically approved on the sufficient contingent of children. The offered method makes it possible for forming recommendations for timely correction of the functional balance of immune system for prophylaxis of the progress of after- effects of allergic rhinitis including bronchial asthma at the children.

**The area of application**

In prophylaxis of bronchial asthma and allergical rhinitis, at the children and also in immunology and allergology.