

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН
ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ**

На правах рукописи
УДК:616.248-612.014.4

АБДУЛЛАЕВА ДИЛОРАМ ТЕЛЬМАНОВНА

**ЗНАЧЕНИЕ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ В
РАЗВИТИИ И ПРОГНОЗЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ**

14.00.09 – Педиатрия

ДИССЕРТАЦИЯ

**на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

**Научный руководитель:
д.м.н., профессор Ахмедова Д.И.**

Ташкент – 2011

ОГЛАВЛЕНИЕ

	Стр.
ВВЕДЕНИЕ.....	9
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ТЕЧЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ	
1.1. Особенности течения бронхиальной астмы и дисплазии соединительной ткани у детей	10
1.2. Состояние иммунной системы у детей при бронхиальной астме.....	20
1.3. Лечение и профилактика бронхиальной астмы на современном этапе	23
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	
2.1. Общая характеристика обследованных больных	30
2.2. Методы исследования.....	31
ГЛАВА 3. ТЕЧЕНИЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ДСТ	
3.1. Клиническая характеристика бронхиальной астмы у детей с ДСТ и без ДСТ	36
3.2. Биохимические изменения у детей с бронхиальной астмой в зависимости от наличия ДСТ	45
3.3. Иммунологические изменения у детей с бронхиальной астмой в зависимости от наличия ДСТ	50
ГЛАВА 4 ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ВОБЕНЗИМА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ	59
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	70
ВЫВОДЫ.....	86
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	87
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	88

СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНОЧЕНИЙ

АЗ	– аллергические заболевания
БА	– бронхиальная астма
ГАГ	– гликозаминогликаны
ГЭР	– гастроэзофагеальный рефлюкс
ДСТ	– дисплазия соединительной ткани
ИГКС	–ингаляционный глюкокортикостероид
МФДСТ	–малые формы дисплазии соединительной ткани
НДСТ	– недифференцированные дисплазии соединительной ткани
ОП	– оксипролин
ОРВИ	– острая респираторная вирусная инфекция
ПСВ	– пиковая скорость выдоха
ПТГ	- паратиреоидного гормона
СЭТ	– системная энзимотерапия
ЭКД	– экссудативно- катаральный диатез
Ig	– иммуноглобулин

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность работы. Бронхиальная астма является одной из актуальных проблем педиатрии, что связано с большой распространенностью, высокой инвалидизацией и значительным снижением качества жизни детей [67, 73, 151], а также тенденцией к увеличению заболеваемости и летальности [133].

Распространенность бронхиальной астмы в последние десятилетия увеличилась более чем в 10 раз [99,128,131]. При этом начало заболевания сместилось на более ранний возраст, сегодня ее нередко диагностируют у детей даже первых месяцев жизни [57, 129]. Наряду с бронхиальной астмой, как взрослых, так и среди детей отмечается сочетанное поражение других органов и систем [114,132].

Сегодня особое внимание педиатров привлекают дисплазии соединительной ткани (ДСТ), которые могут проявляться как в рудиментарном виде, так и в виде пороков развития сердца, почек, бронхов, мочевыводящих путей и других органов. Изменения мышечно-хрящевого каркаса трахеобронхиальной и альвеолярной систем при ДСТ отрицательно сказываются на дренажной функции легких и стромальной устойчивости альвеол [114,141,]. Клетки соединительной ткани играют в воспалении значительную роль, поэтому принципиально важно каким образом проявляется специфическое аллергическое воспаление на фоне неполноценности соединительнотканых структур. Эти нарушения, приводящие к изменению архитектоники легочной ткани, могут усугубить течение бронхиальной астмы (БА).

В литературе достаточно подробно освещены клинико-биохимические аспекты ДСТ у взрослых. Разработаны клинико-биохимические критерии диагностики ДСТ у детей и изучены особенности пиелонефритов у детей с ДСТ [5,18,25,130].

Степень изученности проблемы. Изучению особенностей течения и лечения бронхиальной астмы на фоне ДСТ у детей посвящены единичные работы [58], чем и объясняется актуальность изучения данной проблемы. ДСТ определяется как нозологически самостоятельный синдром полигенно-мультифакторной природы, проявляющийся внешними фенотипическими признаками соединительно-тканной дисплазии в сочетании с диспластическими изменениями соединительной ткани и клинически значимой дисфункцией одного или нескольких органов [60]. Дисплазия соединительной ткани часто осложняется рецидивирующим и хроническим воспалительным процессом в дыхательной системе, желудочно-кишечном тракте, мочевыделительной системе и др. [31,58,60,87].

Большинство исследователей изучали распространенность отдельных признаков ДСТ в популяции взрослых и детей [79]. Однако частота и особенности ДСТ среди детей с различными соматическими заболеваниями, а также клиническое значение отдельных признаков ДСТ в их реализации изучены недостаточно. Не разработан алгоритм ведения детей с соматическими заболеваниями на фоне синдрома ДСТ.

Вместе с тем, в последние годы возросла частота бронхиальной астмы. Отмечается увеличение числа нетипичных, стертых форм со склонностью к торпидному течению, что нередко ведет к поздней диагностике, и инвалидизации уже в детском возрасте. Подобная трансформация клинической картины, по мнению некоторых авторов, часто отмечается на фоне различных проявлений соединительно-тканной дисплазии [12,28].

В связи вышеизложенным, изучение взаимосвязи ДСТ с бронхиальной астмой в настоящее время представляется перспективным и определяет актуальность данной проблемы и предопределяет цель и задачи настоящей работы.

Связь диссертационной работы с тематическими планами НИР.

Работа выполнена в соответствии с тематическим планом НИР Ташкентской медицинской академии, номер гос.регистрации - 01040033

Цель исследования: Определить значение дисплазии соединительной ткани в развитии и прогнозе бронхиальной астмы у детей и разработать методы лечения.

Задачи исследования:

1. Изучить особенности клинического течения бронхиальной астмы у детей с дисплазией соединительной ткани.
2. Определить значимость оксипролина и гликозаминогликанов в качестве биохимических маркеров соединительной ткани у детей с бронхиальной астмой.
3. Определить уровень кальция, магния и их взаимосвязь с биохимическими маркерами бронхиальной астмы у детей с дисплазией соединительной ткани.
4. Изучить иммунный статус у детей бронхиальной астмой с дисплазией соединительной ткани.
5. Разработать методы лечения бронхиальной астмы на фоне дисплазии соединительной ткани у детей.

Объект и предмет исследования: 84 детей в возрасте от 1 года до 15 лет, обследованные на базе 1 городской детской больницы, 4 городской клинической больницы им. И.Эргашева г.Ташкента, а также в Республиканском аллергологическом центре. Контрольную группу составили практически здоровые дети: 20 детей - в возрасте от 1-3 лет и 20 детей - в возрасте от 4- 15 лет.

Методы исследования: Клиническое наблюдение, функционально-инструментальные, биохимические, иммунологические методы и статистический анализ полученных данных.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Бронхиальная астма у детей с дисплазией соединительной ткани характеризуется более ранней манифестацией (в возрасте 1-3 лет), вегетативной окраской приступа, преобладанием ночных приступов удушья.

2. На фоне дисплазии соединительной ткани у детей с бронхиальной астмой показатели оксипролина и гликозаминогликанов остаются повышенными как в периоде обострения, так и в периоде ремиссии. Высокая корреляционная связь оксипролина и гликозаминогликанов с уровнем кальция и магния свидетельствует о значимости их в качестве биохимических маркеров бронхиальной астмы при дисплазии соединительной ткани.

3. Независимо от наличия дисплазии соединительной ткани у детей с бронхиальной астмой в острый период заболевания имеет место снижение показателей клеточного и гуморального иммунитета при повышении IgE. Дисплазия соединительной ткани обуславливает более выраженные нарушения в иммунном статусе у детей с бронхиальной астмой, проявляющиеся достоверным снижением маркеров активации лимфоцитов CD25, повышением CD38 и маркера апоптоза CD95, а также более выраженным увеличением IgE.

4. Применение препарата системной энзимотерапии Вобэнзима повышает эффективность комплексного лечения детей с бронхиальной астмой на фоне дисплазии соединительной ткани.

Научная новизна. Впервые определены клинические и фенотипические особенности, а также биохимические и иммунологические маркеры БА у детей с дисплазией соединительной ткани. Установлена корреляционная связь биохимических показателей с уровнем кальция и магния в сыворотке крови и их роль в прогнозе развития бронхиальной астмы у детей с дисплазией соединительной ткани.

Выявлено, что ДСТ усугубляет иммунологические нарушения у детей с бронхиальной астмой, проявляющиеся более выраженным увеличением IgE, дисбалансом маркеров активации лимфоцитов: снижением СД25 на фоне увеличения СД38 и СД95.

Разработан метод лечения бронхиальной астмы у детей с дисплазией соединительной ткани путем включения в комплексную терапию Вобэнзима.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Установлено что, в прогнозировании течения бронхиальной астмы у детей с дисплазией соединительной ткани целесообразно учитывать фенотипические признаки, а также биохимические маркеры оксипролин и гликоаминогликаны.

Включение в базисную терапию бронхиальной астмы у детей с дисплазией соединительной ткани системной энзимотерапии способствует повышению эффективности лечения, сокращению длительности лечения и удлинению периода ремиссии приступов бронхиальной астмой.

Реализация результатов. Результаты исследования внедрены в лечебно-диагностический процесс соматического отделения 1 городской детской больницы, детского отделения 4 городской клинической больницы им. И. Эргашева, Республиканского аллергологического центра, а также в учебный процесс на кафедре инфекционных болезней и педиатрии Ташкентской медицинской академии.

Апробация работы. Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на научно-практических конференциях: «Назарий ва клиник тиббиётнинг долзарб муаммолари» (Тошкент, 2004); «Современные проблемы диагностики, лечения и профилактики аллергических заболеваний» (Ташкент, 2006); «Педиатрия Узбекистана: Реформирование и стратегия развития» (Ташкент, 2007); «Болалар ва ўсмирларнинг саломатлигини муҳофаза қилиш миқёсидаги ютуқлар, муаммолар ва келгусидаги истикболлар» (Тошкент, 2010).

Опубликованность результатов. По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ, из них 6 журнальных статей, 4 тезиса и 1 информационное письмо.

Структура и объем диссертации. Диссертация, изложенная на 105 страницах, состоит из введения, обзора литературы, главы «Материал и методы исследования», 3-х глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Список использованной литературы включает 196 источников, в том числе 52 авторов дальнего зарубежья. Работа иллюстрирована 22 таблицами, 4 рисунками и 2 выписками из историй болезни.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ТЕЧЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

1.1. Особенности течения бронхиальной астмы и дисплазии соединительной ткани у детей

Болезни органов дыхания стабильно занимают ведущее место в структуре заболеваемости детей. Некоторые клинические формы бронхолегочной патологии определяют уровень детской заболеваемости, другие, начавшись у детей, приводят к инвалидности в зрелом возрасте. Одним из таких заболеваний является бронхиальная астма [67,73,137,151].

Проблема бронхиальной астмы (БА) в настоящее время приобрела мировое значение. Всемирная организация здравоохранения и Национальный институт здоровья США разработали рекомендательный доклад «Бронхиальная астма. Глобальная стратегия (2001,2006)». В предисловии к русской версии доклада академик А.Г. Чучалин подчеркнул, что бронхиальная астма представляет собой – самостоятельную нозологическую форму, а детская астма рассматривается как разновидность этой патологии. Бронхиальная астма у детей принадлежит к числу распространенных аллергических болезней. В последние годы во всем мире отмечается тенденция к увеличению заболеваемости БА детей и тяжелому ее течению [8,22,84,99,128,131,150,160,171].

Эпидемиологические исследования последних лет свидетельствуют о том, что бронхиальной астмой страдают от 4 до 8% населения. В детской популяции этот показатель составляет от 5 до 10 %. Распространенность БА у детей варьирует в различных странах и популяциях, однако среди хронической патологии она, безусловно, является одной из самых частых. Распространенность БА в последнее десятилетия увеличилась более чем в 10 раз [14,99,131,151,158,170,174]. При этом астма «помолодела»: заболевание начинается в более раннем возрасте: в последнее время ее нередко диагностируют у детей первых месяцев жизни [3,10,12,57,75,129].

У исследователей нет единого взгляда на прогноз развития астмы, подходов к ее диагностике в раннем возрасте. На практике нет и, по-видимому, не может быть общего согласия в вопросе, где кончается бронхит и начинается астма [7].

Согласно данным Л.В. Соколовой (1999), Геппе Н.А. и соавт. (2002), среди госпитализированных, несмотря на тщательный отбор при направлении больных в клинику, у 5 - 7% их них выявляются ошибки в диагностике: гипо- или гипердиагностика астмы. Детям с БА ставили диагнозы ларинготрахеита, рецидивирующего бронхита, хронической пневмонии, муковисцидоза, синдрома Вильямса-Кемпбелла и т.д.

БА в настоящее время рассматривается как заболевание, включающее 3 основных признака: обструкцию дыхательных путей, обратимую спонтанно или в результате применения медикаментов; повышенную к воздействию экзогенных и эндогенных факторов, чувствительность дыхательных путей; воспаление дыхательных путей.

По данным ряда авторов, среди детей, перенесших в раннем детском возрасте частые обструктивные бронхиты, к пубертатному периоду бронхиальная астма развивается у 10-50% [1,12,28,78,165].

Важную роль в рецидивировании обструктивного бронхита играет наследственность и конституциональная предрасположенность, которая способствует возникновению заболевания при вмешательстве экологических факторов на фоне измененной реактивности организма [14,19,22,25,27, 31,46,99,118,160,164].

У детей с наследственной отягощенностью, рожденных от матерей, страдающих БА или аллергическим заболеванием (АЗ), бронхиальная астма развивается чаще чем, у не имеющих эти факторы. Риск развития БА у ребенка, у которого аллергическим заболеванием страдает один из родителей, составляет 40-45%, при заболевании обоих родителей—75%. Данные многочисленных исследований свидетельствуют о том, что значимым фактором риска развития БА у ребенка является наличие АЗ у матери. Так, при наличии атопии только у матери 48% sibсов имели

проявления атопии, у 38% наблюдалась БА; при наличии атопии только у отца атопические симптомы выявлялись у 33% детей, а БА – у 25%.

Рецидивирующий характер эпизодов бронхиальной обструкции у детей раннего возраста может быть обусловлен незавершенным фагоцитозом, недостаточностью IgA, отсутствием специфического иммунитета к вирусным и бактериальным агентам, а также подавлением фагоцитарной активности некоторыми микроорганизмами. Обструктивный синдром, протекающий на фоне транзиторного иммунодефицита, который имеет место при тимомегалии, часто принимает затяжное, рецидивирующее течение. Было установлено, что у детей раннего возраста, с впервые развившемся острым обструктивным бронхитом, функциональная активность вилочковой железы, сниженная под воздействием острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ), восстанавливается в ходе комплексной терапии. Это указывает на временную тимическую недостаточность [3,6,10,29,37,39,86].

Диагностика БА в раннем возрасте является сложной задачей, поскольку эпизоды свистящих хрипов и кашель - наиболее частые симптомы при различных заболеваниях органов дыхания у детей первых лет жизни. Являясь достаточно распространенным патологическим состоянием во всех возрастных группах, бронхообструктивный синдром в раннем возрасте регистрируется у 10-30% детей, т.е. хотя бы один раз в жизни бронхоспазм возникает у каждого 4-го ребенка до 3-х лет [1,3,7,30,74,76,109,143].

Несмотря на успехи в выявлении этиопатогенетических факторов развития БА у детей, многие ученые сталкиваются с диспластикозависимыми изменениями соединительной ткани, которые определяют качество жизни, тяжесть состояния, прогноз ассоциированной патологии [12,25,27,31,48,67,82,109,114,118,123,136].

В последние годы внимание педиатров сосредоточено на важной, но вместе с тем недостаточно изученной проблеме – дисплазии соединительной ткани. Строение соединительной ткани хорошо изучено, все биохимические структуры идентифицированы. Успехи молекулярной генетики позволили определить тип, структуру и локализацию генов, отвечающих за синтез

различных элементов. В первую очередь это волокна соединительной ткани – коллаген, основной функцией которого является поддержание формы, и эластин, обеспечивающий способность к сокращению и расслаблению.

Соединительная ткань выполняет разнообразные жизненно важные функции, участвуя в обеспечении структуры органов и тканей, пластических и трофических процессов, постоянства внутренней среды, иммунологической и биохимической защиты [42,62,79,87,112,132,141].

Дисплазия соединительной ткани остается одной из важнейших и мало изученных проблем врожденной патологии. Несмотря на успехи ученых в изучении этой патологии, не существует единой классификации ДСТ, и нет единых подходов к лечению и реабилитации пациентов.

Термин дисплазия в переводе с греческого переводится как «отклонение в формировании». В 1958 году А.В. Русаков писал, что дисплазией в широком смысле следует называть ненормальное состояние органов и тканей, обусловленное наследственными качествами всего организма и его клеток.

Термин дисплазия широко используется специалистами, работающими в различных областях медицинских знаний. В частности, онкологи применяют этот термин для обозначения предопухолевого состояния тканей и клеток (дисплазия шейки матки). Кардиологи в последние годы исследуют аритмогенную дисплазию правого желудочка [60,61,63,79].

Существует целый ряд других терминов, обозначающих ДСТ.

Р.Г. Оганов и соавт (1994) предлагают использовать термин «дисфункция соединительной ткани», I.Hausser, Y.Frantzmann и соавт (1993) рассматривают это состояние как «малые» формы соединительнотканной дисплазии. С.М. Гавалов (1998) – как «неклассифицированные формы», а А. Bennis, B.Mehadji и соавт. (1993) – как «дисплазию соединительной ткани».

Дисплазия соединительной ткани представляет собой уникальную онтогенетическую аномалию развития организма, которая относится к числу наиболее сложных, и наименее изученных вопросов современной медицины. Под этим термином следует понимать аномалию тканевой структуры,

проявляющуюся уменьшением содержания отдельных видов коллагена или нарушением их соотношения, что приводит к снижению прочности соединительной ткани многих органов и систем. Следствие этого является расстройство гомеостаза на тканевом, органном и организменном уровнях, сопровождающееся различными морфофункциональными нарушениями висцеральных и локомоторных систем с прогрессивным течением [46,60,62,67,79,111,114,132,136,141].

Диспластические изменения соединительной ткани могут быть обусловлены неблагоприятной экологической обстановкой, неадекватным питанием, стрессами, влиявшими на организм в процессе онтогенеза.

Многообразие и сложность морфологии и функции соединительной ткани предполагают активное участие основных ее элементов в развитии многих видов патологии. Врожденную патологию соединительной ткани, проявляющуюся снижением ее прочности принято обозначать термином «дисплазия» [42,71,79,80,82,114,115].

Достаточно точных данных о распространенности синдрома ДСТ сегодня не существует. Считают, что распространенность синдрома ДСТ у лиц с диспластическими изменениями соединительнотканного каркаса сердца с внешними признаками дисплазии в популяции равна 7-8% [25,60,61,63,79].

Наследственные заболевания соединительной ткани подразделяют на дифференцированные и недифференцированные соединительнотканые дисплазии.

Дифференцированные дисплазии соединительной ткани характеризуются определенным типом наследования; отчетливо очерченной клинической картиной, в ряде случаев - установленными и достаточно хорошо изученными генными или биохимическими дефектами.

Недифференцированные ДСТ (НДСТ) распространены достаточно широко и диагностируются тогда, когда набор фенотипических признаков у пациента не укладываются в клиническую картину одной из коллагенопатий.

НДСТ – это, несомненно, не единая нозологическая единица, а генетически гетерогенная группа, которая служит основой формирования различных хронических заболеваний [5,12,25,28,31,42,43,47,58,62,71]. Степень выраженности проявлений НДСТ зависит от срока и силы мутагенного воздействия на плод, а также от степени экспрессивности и пенетрантности поврежденных генов [58,52,67, 82,111].

Если у ребенка, наряду с внешними проявлениями НДСТ имеется клинически значимая патология хотя бы одного внутреннего органа, то в таком случае говорят о синдроме НДСТ.

Лабораторным подтверждением НДСТ принято считать повышение суточной экскреции оксипролина в моче, которое отражает избыточный катаболизм коллагена, а также увеличение суточной экскреции гликозамингликанов, свидетельствующее об избыточной деградации протеогликанов межклеточного матрикса [60,62,72,79, 121,117,119,126,130].

Если дифференцированные мезенхимальные дисплазии представляют собой нозологическую единицу, раскрытую специалистами практически всесторонне, то недифференцированные ДСТ остается проблемой, требующей своего решения [43,71,79,80,82,112,114,132,141].

Причиной НДСТ принято считать мультифакториальные воздействия на плод в период его внутриутробного развития, способные вызвать дефекты генетического аппарата (полигенно-мультифакториальное воздействие). Определенные фенотипические признаки позволяют заподозрить ДСТ уже на стадии клинического осмотра. Например, снижение прочности связочного аппарата приводит к гиперподвижности суставов, кожи - к ее гиперэластичности. Существует тесная взаимосвязь между числом внешних фенотипических признаков ДСТ и частотой выявления аналогичных изменений внутренних органов [61,62,67, 71,80,112,113,141,152,162].

Из психологических особенностей личности заслуживают внимания снижение самооценки, уровня притязаний, эмоциональной устойчивости, умственной работоспособности, повышенный уровень тревожности. Часты признаки вегетативной дисфункции: головокружения, обморочные

состояния, кардиалгии, непереносимость жары и духоты [23,27,49, 53,58,72,77,82,103,112,114,115,140].

Для выявления одного из наиболее частых спутников ДСТ – вегетососудистой дистонии бывает достаточно лишь внимательно собрать анамнез и провести физикальное обследование. При таком обследовании, с нашей точки зрения, необходимы исследования, направленные на определение вегетативного тонуса, реактивности и обеспечения.

Таким образом, чем больше фенотипических признаков выявляется при осмотре, тем больше оснований ожидать патологических изменений и во внутренних органах.

К клинико-морфологическим проявлениям ДСТ относятся:

- Скелетные изменения: астеническое телосложение, долихостеномелия (непропорционально длинные конечности), арахнодактилия (длинные тонкие пальцы), различные виды деформации грудной клетки, сколиозы, кифозы и лордозы позвоночника, синдром «прямой спины», плоскостопие и др. Эти изменения связаны с нарушением строения хряща и задержкой созревания эпифизарной зоны роста, что проявляется удлинением трубчатых костей. В основе деформаций грудной клетки лежит неполноценность реберных хрящей.
- Изменения со стороны кожи: гиперэластичность, истончение, склонность к травматизации и образованию келоидных рубцов или шрамов в виде «папиросной бумаги».
- Изменения со стороны мышечной системы: уменьшение мышечной массы, в том числе сердечной и глазодвигательной мускулатуры, что приводит к снижению сократительной способности миокарда и миопии.
- Патология суставов: чрезмерная подвижность (гипермобильность), склонность к вывихам и подвывихам, обусловленная слабостью связочного аппарата [25,27,46,58,62,71,80,112,132,141].
- Патология органа зрения: одно из самых частых проявлений ДСТ, представлено миопией различной степени, дислокацией хрусталика,

увеличением длины глазного яблока, плоской роговицей, синдромом голубых склер.

- Поражения сердечно-сосудистой системы весьма разнообразны и нередко определяют прогноз. Обычно диагностируются анатомические изменения клапанов сердца: дилатация фиброзных колец и пролапсы, аномальные хорды, расширение восходящего отдела аорты и легочной артерии с последующим формированием мешотчатой аневризмы. Кроме того, деформации грудной клетки и позвоночника приводят к развитию различных типов торакодиафрагмального сердца [60,61,63,79].
- Поражение сосудов проявляется аневризматическими расширениями артерий среднего и мелкого калибра и – очень часто – варикозным расширением вен нижних конечностей.
- Бронхолегочные поражения касаются как бронхиального дерева, так и альвеол. Чаще всего диагностируются бронхоэктазы, простая и кистозная гипоплазия, буллезная эмфизема и спонтанный пневмоторакс [19,31,42,43,46,47,58,67,110,112,113,114,119,132,140,141].
- Поражение со стороны ЖКТ у детей часто выражается в микроаномалиях желчного пузыря, нервно-эмоциональных расстройствах и астено-невротических реакциях, отмечается склонность к воспалительным заболеваниям желудка и кишечника, нередко осложняющимися перфорациями и кровотечениями; отмечаются дискинезия желчевыводящих путей (23%), перетяжки желчного пузыря (13%), дуоденогастральный рефлюкс (9%), гастроэзофагальный рефлюкс (7%), ячеистый желчный пузырь(3%). Морфофункциональные изменения органов проявляются частыми дисбактериозами (у каждого третьего ребенка); ($p < 0,05$), рецидивирующими глистными инвазиями (7,5%), пищевой аллергией (5,5%, [5,12,27,42,44, 69,70,87,111,132,141].
- К патологии почек относят нефроптоз и реноваскулярные изменения.

Список можно продолжить и дальше. Например, ранний кариес и генерализованный пародонтоз стоматологи также стали объяснять с позиций нарушения фибриногенеза. Трудно сказать, какая система окажется наиболее

заинтересованной. Ситуация крайне отягощается патологическим функционированием вегетативной нервной системы, развитием функциональных нарушений и присоединением вторичной, но ассоциированной с ДСТ, патологии [46,58,67,112,113].

Наряду с выраженными синдромными вариантами существует множество стертых, переходных форм ДСТ, существенно изменяющих клинику и прогноз ассоциированных с ДСТ заболеваний внутренних органов.

Бронхолегочные поражения при ДСТ характеризуются как генетически обусловленными нарушениями архитектоники легочной ткани, ведущими к формированию прогрессирующей и буллезной эмфиземы, поликистозу легких, бронхоэктазов, гипоплазии легких [42,43,47,58,67,112,114,132].

В условиях постоянной физической нагрузки к органу дыхания к соединительнотканым белкам – коллагену и эластину – предъявляются особые требования. Именно эти белки определяют стабильность и податливость для выполнения основной функции газообмена.

Российскими учеными было выявлено, что малые формы дисплазии соединительной ткани (МФДСТ) чаще встречаются в группе пациентов с хроническими и рецидивирующими заболеваниями бронхолегочной системы [58,67,114,141].

Из множества причин формирования индивидуальных особенностей течения БА особого внимания заслуживает дисплазия соединительной ткани, в связи с ее широкой распространенностью [113,114,119], и закономерным негативным влиянием предшествующих диспластикозависимых изменений на течение ассоциированной патологии [111,119,140].

У больных на фоне ДСТ отмечаются преимущественно проксимальный характер бронхообструкции.

При дисплазии соединительной ткани генетически предопределенное снижение стромальной устойчивости бронхов и альвеол приводит к повышению растяжимости и нарушению архитектоники легочной ткани, в результате чего у детей с признаками ДСТ часто диагностируются различные варианты пороков развития легких.

Системность поражения при ДСТ определяется повсеместным распространением соединительной ткани в организме, а фенотипические и органые изменения зависят от того, какой вид соединительной ткани преимущественно неполноценен.

В раннем возрасте могут быть выявлены признаки слабости соединительнотканых структур опорно-двигательного и связочного аппарата: паховые и пупочные грыжи, дисплазия тазобедренных суставов, вывихи и подвывихи других крупных суставов, косолапость, плоскостопие [25,31,43,46,67,110,112,132,140,141].

Жалобы, предъявляемые пациентами с ДСТ, могут быть многообразны. Больные отмечают головокружение, слабость, утомляемость, головные боли, шум в ушах, потемнение в глазах, обмороки при перемене положения, плохую переносимость нагрузок, непереносимость жары, духоты, эмоциональную лабильность, одышку, боли в грудной клетке, сердцебиение, ощущение перебоев в сердце. Часто у детей наблюдаются нарушение сна, боли в животе, лабильность аппетита, нарушение зрения, повышенная кровоточивость и боли в конечностях [23,49,58,77,82,115].

К фенотипическим признакам, которые формируют современные представления о ДСТ, относятся стигмы дизэмбриогенеза: патология зрения, скелета и суставов, кожи и мышц, сосудов.

Наиболее часто диагностируются следующие стигмы: эпикант, готическое небо, гипертелоризм, широкая переносица, оттопыренные уши, приросшие мочки, низкое расположение ушей, маленькие уши, сандалевидная щель, арахнодактилия, долихостеномегалия, аномалии прикуса. При осмотре кожных покровов отмечается: кожа тонкая, морщинистая, выражена венозная сеть, в большом количестве пигментные пятна, родинки, рубцы, стрии, грыжи, а также гиперрастяжимость кожи. Частыми клиническими признаками ДСТ со стороны костно-суставной системы у детей является искривление носовой перегородки, асимметрия передней поверхности грудной клетки, плоская, килевидная, воронкообразная грудная клетка, ямка на груди, остеохондроз, нарушения

осанки, нестабильность шейного отдела позвоночника, кифоз, сколиоз, привычные вывихи, «прямая спина», гипермобильность суставов, дисплазия тазобедренных суставов, вальгусные стопы, плоскостопие [51,79,82,112,132].

Наиболее частыми проявлениями генетически детерминированного несовершенства развития соединительной ткани в детском возрасте является дисплазия соединительной ткани сердца.

К первому классу были отнесены ДСТ сердца, связанные с распознаваемыми синдромами или, иными словами, дифференцированные ДСТ, в том числе и различные мукополисахаридозы.

Ко второму классу были отнесены так называемые «изолированные» аномалии соединительнотканного каркаса сердца [60,61,63,79].

Среди таких аномалий были названы изолированный клапанный пролапс, комбинированный клапанный пролапс, изолированная аортальная регургитация, выбухание аортального кольца, аневризма легочной артерии.

Бронхолегочные изменения при синдроме ДСТ представлены гипоплазией легких, поликистозом легких, гипервентиляционным синдромом, спонтанным пневмотораксом. По данным некоторых авторов, фенотипические проявления синдрома ДСТ часто сочетаются с аномалиями бронхиального дерева – трахеобронхомегалией, трахеобронхиальной дискинезией, трахеобронхомаляцией, аномалиями ветвления [25,31,47,58,67,110,112,113].

Обобщая данные литературы, следует отметить, что многообразие проявлений синдрома ДСТ позволяет диагностировать эту форму патологии на ранних этапах развития ребенка.

Выявление фенотипических признаков и клинических симптомов дисплазии соединительной ткани будет способствовать выбору правильной тактики лечения бронхиальной астмы у детей.

1. 2. Состояние иммунной системы детей при бронхиальной астме

В настоящее время экспериментально и клинически доказано, что БА - иммунозависимое заболевание, в патогенезе которого большое значение

имеют нарушения как клеточного, так и гуморального звена иммунной системы, а также изменения местного иммунитета [46, 59, 65, 93, 100, 108, 153, 173, 191].

Запуск иммунологических механизмов, лежащих в основе развития болезни, возможен только при наличии атопии. Нормальное функционирование иммунной системы строится на балансе Th1 и Th2, основанном на равноценной продукции их регуляторных цитокинов, поэтому избыточная активация какого-либо из типов Т-хелперных клонов может направить иммунный ответ по одному из альтернативных вариантов, а хроническая несбалансированность их активации приводит к развитию иммунной патологии [10, 22, 29, 39, 64, 83, 96, 97, 101, 102, 118, 154, 156, 162, 163, 194].

В результате проведенных исследований было выяснено, что при БА имеет место дисбаланс в системе Т-хелперных лимфоцитов, с преобладанием субпопуляции Т-хелперов 2-го типа и относительным снижением активности Т-хелперов 1-го типа [64, 96, 97, 154]. В последние годы стало очевидным, что Т-лимфоциты управляют развитием аллергического воспаления путем секреции Th2-цитокинов, приводящим к аккумуляции в очаге воспаления других воспалительных клеток – нейтрофилов, эозинофилов, тучных клеток. Было выявлено, что дефект CD4⁺ Т-клеток обусловлен анергией Th1 и Th2 [39,101,194]. Активированные Т-клетки независимо от их специфичности легко проникают через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), что является важной составной частью пускового механизма патологических реакций в ЦНС [29,64,83,173].

В настоящий момент именно Т-хелперам 2-го типа отводится ключевая роль в возникновении и поддержании хронического аллергического воспаления, развитии бронхиальной гиперреактивности и приступов бронхиальной астмы. Снижение функциональной активности в сторону Т-хелперов 1-го типа сопровождается гиперпродукцией интерлейкина-4 и снижением уровня γ -интерферона [57,89, 91,93,106,142,156].

По данным многих авторов, при БА у детей в период астматического приступа уровень ИЛ-4 в плазме крови достоверно выше, чем в межприступном периоде. Во время обострения заболевания у всех обследованных больных отмечается снижение продукции γ -интерферона лейкоцитами периферической крови [29, 39, 57, 64, 83, 91, 97, 99, 118, 156, 163, 184].

В последние годы было доказано, что нарушение процессов апоптоза может играть определенную роль в развитии воспаления дыхательных путей при атопической БА [39,118,155,188].

Известно, что рецептор Т-лимфоцитов Fas/Apo-1 после взаимодействия с лигандом индуцирует апоптоз. Однако было установлено, что у больных БА существует избирательная устойчивость активированных Т-клеток к Fas – индуцированному апоптозу [154,156,162,193].

Морфофункциональная незрелость иммунных механизмов у детей раннего возраста обуславливает не только функциональные иммунодефициты, но и раннее развитие иммунопатологических реакций при воздействии антигенных раздражителей на систему иммунитета, особенно на первом году жизни [3,7,8,10,86,89,96,101,102].

При анализе иммунологических показателей детей в возрасте от 1 года до 3 лет выявлены абсолютный лимфоцитоз, достоверно высокие абсолютные показатели Т- и В-лимфоцитов и достоверно низкие показатели IgA и IgG, т.е. у детей с тимомегалией раннего возраста наблюдается более значимое снижение функциональной активности В-лимфоцитов [39,99,102].

Наличие атопии доказывается обнаружением повышенных уровней общего IgE, антигеноспецифических IgE положительными кожными пробами с экзогенными аллергенами. В развитии атопии существенное значение имеют генетические факторы. Обнаруживаемая у пробандов с атопией и их родственников склонность к повышению уровня IgE в сыворотке крови свидетельствует о генетической детерминированности IgE-ответа. [97,101],

Современные литературные данные не оставляют сомнения в тесной взаимосвязи между состоянием иммунной системы и синдромом ДСТ.

В настоящее время среди возможных причин снижения уровня Т-лимфоцитов рассматривается механизм их поражения по типу апоптоза. Недостаточность проявления апоптоза отражается на процессах морфогенеза, элиминации клеток с генетическими поломками, становлении аутоотолерантности и проявляется в форме разного рода дефектов развития, аутоиммунных процессов и злокачественных опухолей [108, 154, 156, 162].

Применительно к инфекционной патологии, обусловленной бактериальными патогенами, апоптоз выполняет функцию защиты макроорганизма. Гибель инфицированных клеток с последующей элиминацией разрушенных клеток и микроорганизмов клетками иммунной системы позволяет предотвратить распространение инфекционного процесса [50,108,118,142].

Увеличение количества CD95-клеток может отражать не только пролиферацию, но и неспособность клеток запускать программу клеточной гибели при действии факторов, вызывающих апоптоз в норме. Избыточный апоптоз лимфоцитов приводит к срыву защитных механизмов организма [57,99,157,162].

Характерной особенностью функции иммунной системы детей 2-6 лет является высокая пролиферативная активность лимфоцитов, при этом фракция недифференцированных лимфоцитов более многочисленная, чем у взрослых. Именно в этом возрасте происходит переориентация иммунного ответа на инфекционные агенты с преобладанием Th2-пути ответа, свойственного плодам, новорожденным и детям первых месяцев жизни, на Th1-ответ, типичный для инфекционного процесса у взрослых [57,89,93,102,106,156].

1.3. Лечение и профилактика бронхиальной астмы на современном этапе

Лечение и профилактика БА - комплексная задача, которая требует адекватности и преемственности на разных этапах оказания медицинской помощи. Сегодня еще не все аспекты диагностики и лечения БА можно

считать достаточно изученными. Основная цель лечения больных БА – устранение любых ограничений в повседневной деятельности пациента и обеспечение минимальной выраженности симптомов болезни [9,15,18,20,152]. Достижение этой цели возможно лишь в том случае, если лечебные мероприятия эффективно противодействуют реализации триггерных механизмов, приводящих к возникновению бронхообструкции (физическая нагрузка, вдыхание холодного воздуха и т.д.). При этом желательно, чтобы потребность больного в использовании бронхолитических средств и нежелательные эффекты от проводимой терапии свелись к минимуму.

Прогноз БА и качество жизни больного, его самочувствие и уровень активности напрямую зависят от эффективности противоастматической терапии [9,18,35,38,41,52,54,73,76,109,112,114,123].

Проводимое в настоящее время у детей лечение с БА, направлено на достижение клинко-функциональной ремиссии болезни, обеспечения нормального развития ребенка и должного качества жизни. Для этого применяют «ступенчатый» подход. При использовании такого подхода интенсивность терапии возрастает по мере увеличения степени тяжести астмы. Цель этого подхода состоит в достижении контроля астмы с применением наименьшего количества препаратов.

В последние годы основное внимание уделяется патогенетическому лечению больных БА [2,9,14, 16,18,20,21, 34,35,47,49,54,55,65,73,77,81,126].

Базисная терапия БА у детей ставит целью достижение клинко-функциональной ремиссии за счет снятия аллергического воспаления дыхательных путей и предупреждение его возникновения [30,46, 107,109,144,169].

По данным зарубежных исследователей, регулярный прием салбутамола и фенотерола сопровождается возрастанием бронхиальной гиперреактивности. Имеются доказательства того, что регулярное применение салбутамола приводит к увеличению частоты эпизодов астмы

физического усилия и увеличение выраженности воспаления в дыхательных путях [26,33,34,37,38,45,107,131,138].

Наиболее эффективным путем введения лекарственных препаратов при БА, в том числе и β -2 агонистов, признан ингаляционный. Важными преимуществами этого пути является возможность непосредственной доставки лекарственных препаратов к органу-мишени и минимизация нежелательных эффектов. Из известных в настоящее время средств доставки наиболее часто используются дозированные аэрозольные ингаляторы, реже дозированные порошковые ингаляторы и небулайзеры. Пероральные β -2 агонисты в виде таблеток или сиропов применяются крайне редко, главным образом как дополнительное средство при частых ночных симптомах БА и невысокой потребности в ингаляционных короткодействующих β -2 агонистов у больных, получающих высокие дозы ингаляционного глюкокортикоида [33,35,107,131,149,154,194].

Частое регулярное применение ингаляционных β -2 агонистов может привести к развитию толерантности к ним. Накопление АМФ способствует переходу рецептора в неактивное состояние [73,107,131,149,154].

Серьезные сомнения в безопасности ингаляционных β -агонистов возникли в 60-х годах XX столетия, когда в ряде стран, в том числе Великобритании, Австралии, Новой Зеландии разразилась «эпидемия смерти» среди больных БА. Высказывалось предположение о связи между терапией симпатомиметиками и увеличением смертности вследствие БА.

В то же время связь между высокодозной терапией β -2 агонистами и увеличением смертности от БА достоверно доказать не удастся, поскольку больные с более тяжелой плохо контролируемой БА чаще прибегают к помощи высоких доз β -2 агонистов и, напротив, реже к помощи эффективных противовоспалительных лекарственных средств. Кроме того, высокие дозы β -2 агонистов маскируют признаки нарастающего фатального обострения БА [74,127,131,134,136,138].

В настоящее время при лечении БА применяются ингаляционные глюкокортикостероиды, которые обладают высокой терапевтической

эффективностью, их применение уменьшает тяжесть течения болезни и улучшает качество жизни больных.

Есть научно обоснованные доказательства целесообразности комбинированного применения ИГКС и бронходилататоров. Кортикостероиды усиливают экспрессию β -2 рецепторов и уменьшают потенциальную десенсибилизацию, в то же время как пролонгированные β -2 агонисты увеличивают чувствительность кортикостероидных рецепторов к ИГКС [12,13,15,21, 35, 48,107,131,149].

Сравнительно редко в настоящее время используются комбинированные противовоспалительные препараты (антастман, теофедрин, бронхолитин и др.). При их назначении следует учитывать переносимость каждого медикаментозного средства, входящего в их состав.

На сегодняшний день имеются веские доказательства преимущества симбикорта перед более высокими дозами будесонида и сугетида при терапии БА у взрослых и детей.

В последние годы в лечении БА у детей широкое использование получили антилейкотриеновые препараты (зафирлукаст натрия, монтелукаст натрия), обладающие противовоспалительным эффектом и оказывающие бронхотективное действие в отношении бронхоспазма, вызываемого причинно-значимым аллергеном, физической нагрузкой или вдыханием холодного воздуха [17,20,21,26,96].

В литературе имеются сообщения о терапевтической эффективности при вирус-индуцированной БА бронхомунала, рибомунила, ИРС-19 [11,16, 24,32,33, 39,51,52,86,90,93,96,134,139].

Внутривенное введение эуфиллина должно рассматриваться как резервное мероприятие для тех пациентов с острой тяжелой астмой, у которых прием β -2 агонистов через небулайзеров оказывается недостаточно эффективным. Это ограничение обусловлено высоким риском возникновения побочных реакций (сердечно-сосудистые и желудочно-кишечные расстройства, возбуждение ЦНС). Длительное применение теофиллина требует мониторинга его концентрации в крови.

Принципиально новым шагом в современной фармакотерапии БА является создание комбинированных препаратов, обладающих выраженным противовоспалительным и длительным бронхолитическим действием. Речь идет о комбинации ингаляционных кортикостероидов и длительно действующих β -агонистов. В настоящее время существуют два таких препарата: серетид, содержащий флутиказон или сальметерон и симбикорт, имеющей в своем составе будесонид и фарматерол.[73, 131, 149, 187, 189, 192, 196].

Сегодня в медицине широко применяется системная энзимотерапия. Наиболее перспективным препаратом для системной энзимотерапии является Вобэнзим [49, 58, 60, 81, 82, 111, 124, 125]. Вобэнзим представляет собой комбинацию из высокоактивных энзимов растительного и животного происхождения. Вобэнзим ("Mucos Pharma", Германия) содержит: панкреатина 100 мг, папаина 60 мг, бромелаина 45 мг, трипсина 24 мг, химотрипсина 1 мг, амилазы 10 мг, липазы 10 мг, рутозида 50 мг.

Вобэнзим зарегистрирован Минздравом Узбекистана и внесен в Государственный реестр лекарственных средств (Регистрационное удостоверение Б-250-95 №19999, от 30.12.1999г.).

Вобэнзиму присуще фибринолитическое, иммуномодулирующее, анальгетическое, противоотечное и противовоспалительное действие. Под влиянием СЭТ активизируется фагоцитоз, увеличивается активность Т-лимфоцитов, натуральных киллеров, цитотоксическая активность лимфоцитов, улучшаются реологические свойства крови, восстанавливается микроциркуляция. В препаратах системной энзимотерапии все компоненты подобраны так, чтобы их действие взаимно дополняло друг друга и потенцировалось для получения требуемого эффекта.

Способность энзимов подавлять экспрессию цитокиновых рецепторов на клетках-мишенях, поддерживая тем самым их оптимальную концентрацию, является одним из регуляторных механизмов, препятствующих реализации провоспалительных эффектов цитокинов на системном уровне.

Применение Вобэнзима у детей с БА и сопутствующим синдромом вторичной иммунной недостаточности, способствовало к значительному улучшению клинико-функциональных показателей и параметров иммунного статуса [58,60,81,82,111,124,125].

Бромелаин представляет собой высокомолекулярный гликопротеид, содержащийся в наибольшем количестве в соке зеленых плодов ананаса. Бромелаин обладает противовоспалительным, иммунокорригирующим действием. При пероральном применении уменьшает воспаление и отек, ускоряет процессы репарации тканей.

Папаин является монотиоловой цистеиновой эндопротеазой. Папаин обладает большей способностью к расщеплению белков, чем большинством протеаз животного и бактериального происхождения.

Энзимные препараты способствуют физиологическому ходу воспалительного процесса, предотвращая при этом его патологическое развитие. Этим предупреждается развитие хронических рецидивирующих воспалительных процессов, нередко индуцирующих аутоиммунные заболевания.

Кроме того, полиферментные системы как пищеварительный агент (прежде всего, папаин и бромелаин) активны в толстой кишке. Тем самым обеспечивается глубокий протеолиз белков и гликопротеидов, что, по-видимому, лишает условно-патогенные (и патогенные) микробы-аумиксотрофы факторов роста и пищевых субстратов, в то время как неприхотливые компоненты нормальной, сбалансированной микробиоценотической системы кишечника (например, микробы-сахаролитики) не нуждаются в белках для своей жизнедеятельности.

В заключение необходимо отметить, что в последнее время внимание специалистов привлекает проблема диагностики и клинической оценки соединительнотканых дисплазий. Среди ДСТ принято различать дифференцированные, связанные с известными генными дефектами, и недифференцированные, имеющие полигенно-мультифакториальную природу. Рост агрессивности внешней среды приводит к увеличению НСТД.

Получены данные о высокой частоте внешних фенотипических признаков НДСТ в сочетании с изменениями морфологии и функции сердца и других внутренних органов. В основе ДСТ лежит молекулярная патология, приводящая в изменению структуры и функции СТ, реализующейся в чрезвычайной гетерогенности фенотипических и висцеральных проявлений, которые часто осложняются рецидивирующими хроническими воспалительными процессами верхних дыхательных путей, легких, ЖКТ, почек, кожных покровов и др. Учитывая то обстоятельство, что при ДСТ практически всегда речь идёт о системном дефекте соединительной ткани и наследственной или врождённой ферментопатии, несомненно, перспективным направлением в терапии ДСТ является использование системной энзимотерапии, в частности препарата Вобэнзим. [60,81,82,124,125]. Применение данного препарата обосновано высокой эффективностью его при лечении иммунодефицитных состояний, характерных при ДСТ, а также вегетативных дисфункций, сопровождающихся снижением антиоксидантной активности крови.

Резюме по главе

Таким образом, анализ литературных источников показал, что изучение частоты и особенностей ДСТ среди детей с различными соматическими заболеваниями, а также клиническое значение отдельных признаков ДСТ в их реализации изучены недостаточно. Не разработан алгоритм ведения детей с соматическими заболеваниями на фоне синдрома ДСТ.

Вместе с тем, в последние годы число таких заболеваний как БА, хронический гастродуоденит и хронический пиелонефрит значительно возросло. А с учетом того, что распространенность БА в последние десятилетие увеличилось более чем в 10 раз взаимосвязи ДСТ с бронхиальной астмой и разработка комплексного лечения детей с БА, имеющих ДСТ, представляется весьма перспективным, что и определило актуальность данных исследований.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для решения поставленных задач в течение 2002-2007 гг. на кафедре детских болезней первого ТашГосМИ, (ныне Ташкентская медицинская академия), в городской детской клинической больнице, 4 городской детской больнице им. И.Эргашева, институте иммунологии АН РУз нами было проведено обследование 124 детей в возрасте от 12 месяцев до 15 лет.

2.1.Общая характеристика обследованных больных

Клиническое обследование включало сбор анамнестических данных, в том, числе акушерского анамнеза матери, наследственного предрасположения к аллергическим заболеваниям, анамнез жизни ребенка, данных о перенесенных заболеваниях, сроках и характере начала заболевания, общим состоянием. Диагноз ставился на основании жалоб, результатов объективного осмотра, лабораторных и рентгенологических методов исследования. При постановке диагноза бронхиальной астмы использовали классификацию, по тяжести, представленную в GINA (2002, 2006). Дети были включены в исследование методом случайного отбора. Характеристика обследованных детей, по полу и возрасту представлена в таблице 2.1.

Таблица 2.1

Распределение детей по полу и возрасту, абс.(%)

Дети с БА	Мальчики	Девочки	12 мес.-3 лет	4-15 лет
С ДСТ, n= 54	35 (64%)	19 (35,1%)	30 (55,5%)	24 (44,4%)
Без ДСТ, n= 30	18 (60%)	12(40%)	8 (26,6%)	22 (73,3%)

Детей с БА на фоне ДСТ было =54, без ДСТ = 30. Контрольную группу составили 40 условно здоровых детей сопоставимого возраста. Как видно, из таблицы, в общей группе преобладали дети до 3-х лет -38 (45,2%), а в группе

сравнения-дети старше 3-х лет 46 (54,7%). В обеих группах было больше мальчиков.

С целью изучения роли ДСТ в структуре заболеваемости бронхиальной астмой детей и ее влияния на течение болезни, мы провели ретроспективный анализ 399 историй болезни детей, находившихся на стационарном лечении в период с 2002 по 2007 гг. В ходе анализа обращено внимание на возраст матерей, течение беременности и родов, преморбидный фон детей, продолжительность болезни от первого дня заболевания, наличие осложнений, характера лечения, лабораторные данные.

Изучение историй болезни и карт развития ребенка показали, что практические врачи при наличии явной клиники БА не ставили диагноз детям до трех летнего возраста.

2.2. Методы исследования

Всем детям, наряду с общими клиническими анализами, были проведены исследования иммунологического статуса и биохимические исследования. У детей старше 5 лет применяли инструментальные методы исследования (пикфлоуметрия). У детей до 5 летнего возраста газовый состав крови определяли методом пульсоксиметрии.

Биохимические исследования включали определение свободного и связанного оксипролина по методу М.А. Осадчука., В.М. Капустина., (1987), и гликозаминогликанов по методу К.Д. Рыбаковой и Н.А.Кузьмичевой (1984); определение уровня Са и Mg в сыворотке крови.

В работе использован принцип окисления оксипролина хлорамином Б или окисления с парадиметиламинобензальдегидом. Одним из самых тонких биохимических маркеров активности пролиферативных процессов в соединительной ткани является белковосвязанный оксипролин.

Реактивы и оборудование. (1) 7% раствор хлорамина Б или Т готовят непосредственно перед употреблением. (2) Ацетатно-цитратный буфер рН 6,0; растворяют в воде 57 г ацетата натрия, 5,5 г лимонной кислоты, 37,5 г трехзамещенного лимоннокислого натрия, 385 мл изопропилового спирта, и

доводят дистиллированной водой объем раствора до 1 л. Непосредственно перед использованием раствор хлорамина Т и ацетатно-цитратный буфер смешивают в соотношении 1:4. (3) Концентрированная HCl. (4) 6 н. NaOH. (5) 6 н. HCl. (6) Изопропиловый спирт. (7) Абсолютный этанол. (8) Реактив Эрлиха : 2 г п-диметиламинобензоальдегида растворяют в 3 мл 57% хлорной кислоты. Перед определением ОП 3 объема раствора (8) смешивают с 13 объемами изопропилового спирта. (9) стандартный раствор оксипролина: 100 мг растворяют в 1 л 0,001 н. HCl. Из (100 мкг/мл) готовят его рабочие концентрации: 5, 10, 15, 20, 25, 50, 100 мкг/мл. (10) Стеклянные колбы 50 мл с обратным холодильником. (11) Спектрофотометр.

Определение гликозаминогликанов в моче. Принцип метода основан на реакции преципитации, которая происходит между гликозаминогликанами и ацетилтриметиламмонием бромистым. Реактивы: (1) 2,5% водный раствор цитавлона, (2) 6 н раствор соляной кислоты, (3) основной стандартный раствор глюкуроновой кислоты, (4) рабочий стандартный раствор готовят из основного стандартного раствора глюкуроновой кислоты: 10 мл основного стандартного раствора доводят до 50 мл дистиллированной водой. 1 мл этого раствора содержит 0,02 глюкуроновой кислоты. Специальное оборудование: фотоэлектроколориметр. Ход определения. Перед анализом 10-15 мл мочи фильтруют через бумажный фильтр, доводят рН до 5-6 н раствором соляной кислоты. Берут 6 мл профильтрованной мочи и прибавляют 0,2 мл 2,5% водного раствора цитавлона, перемешивают встряхиванием и оставляют на 30 мин. при комнатной температуре. Измеряют на ФЭКе при длине волны 400-440 нм (синий светофильтр) в кюветах с рабочим расстоянием 0,5 против профильтрованной мочи. Расчет производят по калибровочному графику.

Определение кальция и магния в сыворотке крови. В сыворотке крови определяли содержания кальция (референтные значения 2,5-2,87 ммоль/л), магния (референтные значения 1,0-1,5 ммоль/л) с использованием реагентов фирмы «Human» на биохимическом анализаторе «Humalyzer Junior» (Германия).

Иммунологический метод. Оценка иммунного статуса у больных включала изучение клеточного и гуморального иммунитета. Содержание Т-лимфоцитов определяли методом непрямого розеткообразования с использованием моноклональных антител. Принцип метода заключается в образовании розеток, состоящих из центрально расположенного лимфоцита с рецепторами к моноклональным антителам (мАТ) и прикрепленных к нему эритроцитов, предварительно нагруженных моноклональными антителами. Фенотип иммунокомпетентных клеток определяли с помощью моноклональных антител (производства Института иммунологии, Москва, Россия) по методу М.В. Залялиевой (Институт иммунологии АН РУЗ).

Диагностикумы для определения Т-лимфоцитов, Т-хелперов и Т-супрессоров представляют собой фиксированные частицы: эритроциты, покрытые моноклональными антителами против CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ антигенов, а также против CD25⁺, CD38⁺.

Для определения В-лимфоцитов использовали эритроциты, покрытые антителами к CD20⁺ антигенам. Для естественных киллеров – диагностикум с мАТ к CD16⁺, а также CD95⁺ – к фактору апоптоза.

Для приготовления тест-системы использовали формализированные эритроциты, нагруженные соответствующими моноклональными антителами к дифференцированным маркерам с помощью хлорида хрома. Для этого эритроциты дважды отмывали физраствором, готовили 50% взвесь. После инкубации (5 минут при комнатной температуре), сенсibilизированные эритроциты трижды отмывали 0,9% физраствором, содержащим нормальную 0,01% кроличью сыворотку. Диагностикум доводили до 100 млн эритроцитов в 1 мл. Абсолютные показатели измерялись количеством клеток/мкл., относительные - в процентах.

Функциональное состояние В – системы иммунитета оценивали путем определения сывороточных иммуноглобулинов основных классов IgA, IgM, IgG и с помощью набора моноспецифических сывороток против IgA, IgM, IgG общепринятым методом радиальной иммунодиффузии в геле по Манчини (1969).

Аллергологическое обследование включало определение уровня общего IgE в сыворотке крови иммуноферментным методом с помощью набора ООО «Хеми-Медика» (Москва, РФ).

На поверхность лунок полистириловых микрострипов нанесены моноклональные антитела IgE человека. После двукратного разведения референс-реагента (калиброваны) исследуемые образцы сывороток вносили в лунки планшетов и инкубировали 30 минут при комнатной температуре на шейкере (встряхиватель). После инкубации планшеты трижды отмывали фосфатно-солевым буферным раствором и содержанием детергента твин-20. Далее в лунки вносили анти-IgE – конъюгат моноклональных антител с пероксидазой хрена в рабочем разведении, инкубировали планшет 30 минут на шейкере при комнатной температуре. Затем проводили 5-кратную отмывку фосфорно-солевым буфером. Реакции проявляли внесением в лунки субстратной смеси ТМБ, калибровали 10-20 минут при комнатной температуре. Реакцию останавливали добавлением в каждую лунку 5% раствора серной кислоты. Оптическую плотность измеряли на иммуноферментном анализаторе Мультискан при длине волны 450 нм. Содержание калибровочной кривой определяли в соответствии с калибровочной кривой титрование контрольного образца.

Метод пикфлоуметрии. Для проведения теста ребенка ставили в вертикальное положение, процедуру выдоха проводили трижды, и брали среднее значение и записывали его в специальную таблицу. Полученные данные сравнивали с должными величинами, соответствующими возрасту, полу и росту обследуемого, или индивидуальной наилучшей величиной пиковой скорости выдоха (ПСВ). Величину ПСВ выражали в (л/мин.). Полученные результаты интерпретировали следующим образом: ПСВ > 80% от должной величины – норма; ПСВ = 50-80% от должной величины – пациент нуждается в динамическом наблюдении врачом; ПСВ < 50% от должной величины – резкое снижение, больному необходима госпитализация.

Для контроля эффективности лечения бронхиальной астмы, были разработаны специальные зоны (зеленая, желтая, красная). В соответствии с этими зонами устанавливали нижние границы значения, равные 80 и 60% от должного значения ПСВ. Для каждого ребенка рассчитывали зону.

Зеленая зона-показатель нормы-астма под контролем. Физическая активность и сон не нарушены, симптомы болезни минимальны или отсутствуют. $PEF > 80\%$ должных или лучших индивидуальных показателей. Суточный разброс показателей не превышает 20%. При сохранении стабильного состояния в течение не менее 3 мес. может ставиться вопрос об отмене или уменьшении объема терапии.

Желтая зона-сигнал «Внимание»! Появляются клинические симптомы астмы в виде кашля, свистящих хрипов, одышки (особенно ночью), тяжести в груди. Снижается активность, нарушается сон. $PEF - 50-80\%$ от должных или лучших индивидуальных значений с суточным разбросом 20-30%. Переход в желтую зону указывает на начинающееся или развившееся обострение. В этой клинической ситуации необходим прием препаратов в соответствии с назначениями врача, при необходимости усиление базисной терапии.

Красная-зона сигнал «тревоги». У детей симптомы астмы присутствуют в покое, а при нагрузке усиливается, выражаясь в виде кашля, одышки с участием в дыхании вспомогательной мускулатуры. Отмечается выраженное ухудшение состояния. Показатель ПСВ ниже 50% должных или лучших индивидуальных значений с суточным разбросом более 30%. Необходим прием препаратов для экстренной помощи (согласно рекомендованному врачом плану), незамедлительное обращение за медицинской помощью. Переход в красную зону свидетельствует о необходимости пересмотра плана медикаментозной терапии.

Метод пульсооксиметрии. Пульсооксиметр «Мицар Пульс», применяется для неинвазивного определения насыщения кислородом артериальной крови и частоты пульса путем измерения отношения коэффициентов амплитудной модуляции этих сигналов, прошедших через пульсирующую кровь в ткани человека. По степени показателей сатурации

можно судить о степени тяжести, нарушений окислительно-восстановительных реакций, метаболизма, приводящего к ацидозу, алкалозу, что является неблагоприятным прогнозом для больного с БА.

У детей раннего возраста для определения степени тяжести применяли пульсоксиметром. Показатели сатурации расценивались следующим образом: при PO_2 выше 95% - легкая степень тяжести; от 91-95% - средняя степень; ниже 91% - тяжелая степень.

Базисная терапия включала ингаляционные глюкокортикоиды, ингаляционные короткодействующие β_2 -адреномиметики, антихолинергические препараты, симптоматические средства.

Эффективность терапии оценивали на основании клинических данных (длительность основных симптомов, улучшение самочувствия ребенка, длительность периода ремиссии), лабораторных и инструментальных показателей.

Наблюдение за детьми основной группы проводили ежедневно до выписки из стационара, далее через 1 месяц и через 1 год, при необходимости каждый месяц. Помимо оценки клинических данных (жалобы со стороны родителей, данные анамнеза и объективного осмотра), изучались показатели иммунологического статуса, биохимические данные (ОП, ГАГ), а также параметры пикфлоуметрии и пульсоксиметрии.

Статистические методы. Для статистических расчетов использовали стандартные (MS Excel 2002, Statistica 6,0) и специально разработанные программы. Применяли корреляционный анализ Пирсона. Различия оценивали с помощью t-критерия Стьюдента. Для оценки статистической достоверности полученных результатов были приняты следующие уровни значимости: $p < 0,001$, $p < 0,01$, $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. ТЕЧЕНИЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ДСТ

3.1. Клиническая характеристика БА у детей с ДСТ и без ДСТ

Сегодня многих педиатров волнуют, неблагоприятные тенденции в течении бронхиальной астмы у детей: таких как рост заболеваемости, увеличение тяжести БА и связанные с этим рост летальности.

С целью изучения роли ДСТ в заболеваемости детей БА, и ее влияния на течение болезни мы провели ретроспективный анализ 399 историй болезни детей, находившихся на стационарном лечении в 2002 - 2007 гг.

По данным историй болезни диагноз БА был выставлен у 3,7%, обследованных детей, тогда как по экспертным данным этот показатель составил 9,9%. Таким образом, на практике имеет место гиподиагностика бронхиальной астмы у детей.

В ходе анализа обращали внимание на возраст матерей, течение беременности и родов, преморбидный фон детей, продолжительность болезни от первого дня заболевания, наличие осложнений, проведенную терапию, лабораторные данные.

Учитывая важность анамнестических данных для оценки общего состояния ребенка и особенностей течения БА, особое внимание обращали на наличие наследственной отягощенности по аллергическим заболеваниям, наличие фенотипических признаков и стигм дизэмбриогенеза, а также на состояние здоровья родителей.

Во всех группах преобладали матери в возрасте от 20 до 30 лет (соответственно 42,5 и 66,6%). В основной группе дети чаще были от второй беременности (38,8 %), тогда как в группе сравнения от первой беременности (40 %).

Изучение течения беременности показало, что в обеих группах у матерей преобладали гестозы второй половины беременности (42,5 и 53,3%), анемия (68,1 и 76,6%) и аллергия (59,2 и 63,3%). Дети с ДСТ на первом году жизни чаще болели бронхолегочными заболеваниями, которые имели склонность к затяжному течению ($p < 0.05$).

В основной группе преобладали дети с 3-й группой крови (65%), а в группе сравнения дети со 2-й группой крови (54,5%).

При изучении преморбидного фона было выявлено, что в основной группе чаще встречались дети с рахитом II степени (45%), анемией II степени (40%), с повышенным весом (30%). Экссудативный катаральный диатез отмечен в группах в равной частоте и составил 42,5 %.

К фенотипическим признакам, которые формируют современные представления о ДСТ относятся стигмы дизэмбриогенеза, патология зрения, скелета и суставов, кожи и мышц, сосудов. Клиническими критериями отбора были наличие у ребенка двух и более стигм дизэмбриогенеза, 6 и более внешних фенотипических признаков ДСТ. У каждого третьего ребенка основной группы выявлялось сочетание нескольких признаков. В группу детей без ДСТ были включены дети с наличием 2-3 внешних фенотипических признаков (табл. 3.1).

Как видно из таблицы 3.1, у детей основной группы наиболее часто выявлялись внешние фенотипические признаки ДСТ: клинодактилия (87%), «готическое небо» (81,4%), мягкая хрящевая ткань (75,9%), растяжимость кожи (72,2%), второй палец больше, чем первый (61,1%), гипермобильность суставов (68,5%), «сандалевидная щель» (68,5%), голубые склеры (57,4%), плоскостопие (48,1%), плоскостопие (48,1%), изменения формы черепа (43%), большие оттопыренные уши (44,4%), нарушение прикуса (22,2%), сколиоз (18,5%), исчерченность языка (16,7%), миопия (14,8%), гипертелоризм (12%), деформация грудной клетки (7,4%), приросшие мочки ушей (3,7%).

Таблица 3.1

Частота встречаемости малых аномалий развития у детей с БА абс. (%)

Признак	Основная группа n=54	Группа сравнения n=30
1	2	3
Краниоцефальные		
Искривление носовой перегородки	18 (33,3)	1 (3,3)
Частые носовые кровотечения	16 (29,6)	-
Изменение форма черепа	23 (43)	3 (10)
Глазные		-
Прогрессирующее зрение	7 (12,9)	-
Миопия	8 (14,8)	3 (10)
Гипотелоризм	2 (3,7)	-
Гипертелоризм	6 (12)	
узкие глаза	4 (7,4)	-
Голубые склеры	31 (57,4)	12 (40)
Полости рта		-
Высокое готическое неба	32 (81,4)	5 (16,7)
Аномалия прикуса	12 (22,2)	-
Нарушение роста зубов	8 (14,8)	-
Исчерченность языка	9 (16,7)	-
Уши		-
Малые или приросшие мочка ушей	2 (3,7)	-
Очень большие или оттопыренные уши	24 (44,4)	3 (10)
Низко расположенные уши, неправильное развитие завитка	23 (42,6)	4 (13,3)
Податливость хрящевой ткани	24 (75,9)	6 (20)
Руки		-
Гипермобильность суставов	37 (68,5)	9 (30,0)
Симптом-большого пальца	16 (29,6)	2 (6,6)
Перегиб локтевых и коленных суставов	11 (21)	-
Перегиб локтевых и коленных суставов и дорсальное сгибание стоп	12 (22,2)	-
Перегиб локтевых и коленных суставов и симптом большого пальца	13 (24,1)	-
Клинодактилия	46 (87)	4 (13,3)
Утолщение ногтевых фаланг	4 (7,4)	-
Нарушение роста ногтей	17 (31,4)	-
Ноги		-
Плоскостопие	26 (48,1)	5 (16,6)

Продолжение

1	2	3
Сандалевидная щель	37 (68,5)	-
Второй палец больше, чем первый	33 (61,1)	2 (6,6)
Кожа		-
Повышенная растяжимость	39 (72,2)	3 (10,0)
Очаги депигментации	8 (14,8)	-
Множественные пигментные пятна	5 (9,3)	-
Гипертрихоз	11 (20,4)	-
Кости и позвоночник		-
Деформация грудной клетки	4 (7,4)	4 (13,3)
Сколиоз	10(18,5)	-
Кифоз	7 (12,9)	-

Таким образом, можно сделать вывод, что у детей с БА на фоне ДСТ фенотипические признаки характеризуются наличием множественных диспластических изменений в организме, которые утяжеляют течение БА.

Наиболее частыми висцеральными проявлениями у детей основной группы были дискинезия желчевыводящих путей (31,4%), дополнительная хорда (27,9%), деформация желчного пузыря (24%), пролапс митрального клапана (9,2%). Среди детей группы сравнения дискинезия желчевыводящих путей встречалась у 8,6%, деформация желчного пузыря – у 5,2% (табл. 3.2)

Таблица 3.2

Частота висцеральных проявлений стигм дизэмбриогенеза, абс. (%).

Признак	Основная группа, n=54	Группа сравнения, N=30
Дополнительная хорда	15 (27,9)	1 (3,3)
Пролапс митрального клапана	5 (9,2)	-
Дискинезия желчевыводящих путей	17 (31,4)	4 (13,3)
Перетяжка желчного пузыря	10 (18,5)	-
Деформация желчного пузыря	13 (24)	2 (6,6)
Гастроэзофагальный рефлюкс	7 (12,9)	2 (6,6)
Дуоденальный рефлюкс	4 (7,4)	-
Оксалаты в моче	5 (9,2)	-
Ураты в моче	6 (11,1)	-

У детей основной группы все клинические признаки отличались выраженностью и длительностью проявления.

Так, например: у детей с БА на фоне ДСТ преобладали ночные симптомы, тогда как в группе сравнения в основном встречались дневные симптомы (табл. 3.3.)

Таблица 3.3

Выраженность симптомов в зависимости от времени суток. абс. (%)

Симптом	Основная группа (n=54)	Группа сравнения (n=30)
Ночной	35 (64,8±6,4%)	7 (23,3±7,7%)
Дневной	19 (35,1±6,4%)	23 (76,7±7,7%)

Мы обращали также внимание на частоту встречаемости клинических проявлений у детей с БА (табл. 3.4)

Таблица 3.4

Частота встречаемости клинических проявлений у детей с БА абс. (в %)

Симптомы	БА с ДСТ, n=54	БА без ДСТ, n=30
Чувство нехватки воздуха	33 (61,1)	6 (20)
Затрудненный выдох	7 (12,9)	11 (36,7)
Свистящее дыхание	10 (18,5)	12 (40)
Сухой кашель	46 (85,1)	25 (83,3)
Усиление кашля во время сна	25 (6,2)	11 (36,7)
Чувство тревоги	35 (64,)	8 (26,7)
Кардиалгии	20 (37)	2 (6,7)
Боли в животе	15 (27,7)	1 (3,3)
Головная боль	28 (51,8)	3 (10)

Как видно из таблицы 3.4., характер жалоб не имел достоверных различий в зависимости от пола, хотя девочки основной группы во время

приступа БА чаще жаловались на головные боли, боли в области сердца, ощущение сердцебиения, головокружение.

Обращают на себя внимание различия в длительности симптомов БА у детей сравниваемых групп. Возможно, это связано с наличием ГЭР и заболеваний ЛОР-органов, которые также чаще выявлялись у детей с ДСТ (табл. 3.5.)

Таблица 3.5

Длительность симптомов при обострении бронхиальной астмы, (дни)

Симптомы	БА с ДСТ	БА без ДСТ	р
Свистящее дыхание	3±0,3	2±0,1	>0,05
Сухой, навязчивый кашель	15±0,9	11 ± 1,0	<0,05
Малопродуктивный кашель	17±1,1	19±1,3	>0,05
Одышка	11±0,4	7±0,3	<0,001
«Вегетативные» жалобы	18±1,5	7±0,1	<0,001
Сухие хрипы	11 ± 1,2	14±1,5	>0,05
Жесткое дыхание	23±0,8	16±0,2	<0,001
Ночные симптомы	13±0,1	8±0,2	<0,001

В ходе исследования мы обращали внимание на показатели с ПСВ и сатурации у детей в зависимости от наличия ДСТ и степени тяжести БА (табл. 3.6.). Снижение показателей сатурации до >91%, что соответствовало тяжелой степени, отмечалось до лечения в межприступный период у 9 (16,6%) детей основной группы, и только у 4 (13,3%) пациентов группы сравнения. У 12 (22,2%) детей основной группы показатели сатурации варьировали от 91 до 95%. У них была диагностирована средняя степень тяжести БА. В группе сравнения эти показатели регистрировались у 8 (2,6%) детей. У 33 (61,1%) детей основной группы наблюдалась легкая степень тяжести, из них у 19 (35,1%) была интермиттирующая, а у 14 (25,9%) персистирующая ступень. В группе сравнения интермиттирующая ступень

выявлена у 10 (33,3%) обследованных, персистирующая – у 8 (26,6) (табл. 3.6.).

Таблица 3.6

Показатели сатурации у детей с ДСТ и без ДСТ в зависимости от степени тяжести в период приступа, (абс., (%))

Показатели	Основная группа	PO ₂ %	Группа сравнения	PO ₂
		основная группа		группа сравнения
Легкая: интермиттирующая персистирующая	33 (61,1)	96,0-97,0	20 (66,6)	96,0 -97,0
	19 (35,1)	97,0	12 (40)	97,0
	14 (25,9)	96,0	8 (26,6)	96,0
Средняя	12 (22,2)	91,0 – 95,0	6 (18)	91,0 -95,0
Тяжелая	9 (16,6)	>91,0	4 (13,3)	>91,0

Показатели пикфлоуметрии в период приступа у большинства детей основной группы колебались от 0 до 50 л/мин, что соответствовало 50% и менее от показателей нормы. Обострение бронхиальной астмы у некоторых больных носило пролонгированный характер в виде астматического состояния.

Основной причиной его развития у 15 (27,8%) больных основной группы и у 8 (26,6%) группы сравнения было несвоевременное и неадекватное лечение. У 29 (53,7%) детей основной группы и у 12(40%), детей группы сравнения причиной астматического состояния явился контакт с причинно-значимыми аллергенами. Кроме того, наблюдалось наложение острого респираторного заболевания – соответственно у 10 (18,5%) и 9 (30%) детей, воздействие ирритантов – у 12 (14,2%) и 5 (16,6%) детей.

Причиной тяжелых обострений бронхиальной астмы у детей основной группы чаще служили не только аллергены, но и физическая и эмоциональная нагрузки. В связи с этим нами были проанализированы

наиболее значимые триггеры БА. В качестве провоцирующих факторов у детей 1-й группы чаще выявлялись эмоциональные факторы (77,7%) и физическая нагрузка (81,4%), изменение метеоусловий (48,8%). Во 2-й группе эти факторы наблюдались соответственно у 25, 34 и 15% обследованных. Нарушение психоэмоционального статуса выражалось в виде гиперреактивности, эмоциональной лабильности, особенно при поступлении детей в детское дошкольное учреждение, перед экзаменами в школе, нарушение сна, беспокойство. Тем не менее, у школьников отмечалась хорошая успеваемость. Предвестники приступа бронхиальной астмы за 1,5–2 часа до приступа выражались беспокойством и гипермоторикой речи.

Для подтверждения вышесказанного приводим выписку из истории болезни.

Ребенок У., 10 лет. История бол. № 872/81. Ребенок от первой беременности, роды первые. Беременность протекала на фоне гестоза второй половины, ОРВИ (28 нед.), наследственная отягощенность по БА у отца. Роды в срок. Масса тела при рождении – 3000,0 г, рост – 50 см. Перенесенные заболевания: хронический тонзиллит, частые ОРВИ, гепатит А, гастрит, бронхиальная астма. Из анамнеза у ребенка в течение года 6–7 раз бывают обострения БА на фоне ОРВИ, по поводу которых ребенок госпитализировался в стационар.

Жалобы при поступлении на повышение температуры тела, резкое беспокойство, частый, сухой кашель, проявляющийся особенно ночью, затрудненное дыхание, головокружение, раздражительность, чаще это состояние встречается в осенне-весенней период. Болен 4-5-й день.

Рост – 138 см; масса тела – 27,8 кг; PO₂– 96%, ЧД – 30 в мин, ЧСС – 120 в мин.

При поступлении состояние среднетяжелое, одышка, Ребенок беспокойный. Сознание ясное. Правильного телосложения, нормального питания. Кожные покровы бледные с мраморным оттенком, сухие, ладони холодные на ощупь. Выраженный цианоз носогубного треугольника, голова округлой формы, костно-мышечная система развита соответственно возрасту. Дыхание через нос затруднено. Выслушиваются пероральные хрипы. Одышка экспираторного характера с участием вспомогательной мускулатуры.

Частота дыхания – 32 в мин. Над легкими перкуторно коробочный звук. Аускультативно на фоне жесткого дыхания сухие рассеянные и единичные влажные хрипы с обеих сторон. ЧСС – 108 в мин. Тоны сердца приглушены, ритмичные, нежный систолический шум на верхушке, отмечается незначительная тахикардия. Живот мягкий, безболезненный. Печень не увеличена. Стул с запором, регулярный. Мочеиспускание не нарушено.

Были выявлены следующие фенотипические признаки ДСТ: мягкость хрящевой ткани ушной раковины, высокое готическое небо, голубые склеры, мраморность кожных покровов, редкие волосы на голове, гипермобильность суставов, положительный симптом большого пальца. Дорсальное сгибание кисти, диволяция суставов, сандалевидная щель. Часто предвестники приступа отмечались при нарушении диеты, незначительной физической нагрузке, ребенок метеочувствительный, отмечались также беспокойство и гипермоторика речи. Со слов матери у ребенка отмечается аллергия на следующие пищевые продукты: мед, сахар, орехи, кешью, цитрусовые, шоколад. Из висцеральных проявлений были выявлены: дополнительные хорды левого желудочка, хронический гастрит.

Общий анализ крови: Hb – 76 г/л, л. – 8,4%, с. – 51%, лимф. – 51%; мон. – 5%, эоз. – 4%, СОЭ – 7 мм/час. ПСВ при поступлении ПФ – 87%, РО₂ – 96%. Биохимические исследования: ОП общ. – 35,6 мкг/мл., своб. – 22,5 мкг/мл., связ. – 13,1 мкг/мл. ГАГ – 40,1 мг/сут, Са – 2,1 ммоль/л; Mg – 0,74 ммоль/л, ЩФ – 159 мккат/л, ОБ – 75,5 г/л. Показатели клеточного и гуморального иммунитета: СДЗ – 60%, СД4 – 40%, СД8 – 44%, СД4/8 – 0,9%. СД16 – 23%, СД20 – 28%, СД25 – 38%, СД38 – 25%, СД95 – 44%, л. – 79. лимф. – 51. IgA – 1,2 г/л, IgM – 0,95 г/л, IgG – 6,8 г/л, IgE – 395 МЕ/мл.

Ребенку был поставлен диагноз: Осн: бронхиальная астма, atopическая форма, персистирующая I ступень. Фон: ДСТ. Соп: Железодефицитная анемия II ст., хр. тонзиллит, хр. гастрит, пищевая аллергия, ВСД, дополнительная хорда левого желудочка. Осл: ДН I ст.

3.2. Биохимические изменения у детей с бронхиальной астмой в зависимости от наличия ДСТ

В диагностике ДСТ важное значение имеет биохимическое исследование метаболизма структурных компонентов соединительной ткани,

маркером которого является оксипролин, указывающий на активность пролиферативных процессов в соединительной ткани.

Глюкозаминогликаны – кислые полисахариды – являются главным компонентом основного вещества соединительной ткани. Изменение уровня ГАГ косвенно указывает на нарушение процесса образования соединительной ткани.

В работе нами было изучено состояние биохимических маркеров и их взаимосвязей у детей с бронхиальной астмой на фоне дисплазии соединительной ткани.

Обследовано 60 детей в возрасте от 12 месяцев до 15 лет; из них в возрасте до 3-х лет – 21 (35 %), старше 3-х лет – 39 (65 %). Контролем служили данные 20 условно здоровых детей сопоставимого возраста.

У детей в возрасте до 3-х лет с БА на фоне ДСТ уровень общего оксипролина в период приступа в 2 раза превышал контрольные значения ($p < 0,05$), тогда как у детей группы сравнения отмечалось незначительное повышение его уровня.

Оксипролин является одним из важнейших составляющих компонентов коллагена легких. Повышение уровня свободного оксипролина свидетельствует о повышенной скорости распада коллагена в тканях [122]. Анализ различных фракций оксипролина как индикаторов направленности обмена коллагена позволяет оценить состояние соединительной ткани.

У детей с БА на фоне ДСТ независимо от возраста было выявлено повышение уровня всех фракций оксипролина. У детей группы сравнения также обнаружено увеличенное содержание всех фракций оксипролина, но оно было в 1,5 -1,7 раза меньше чем в основной группе (табл. 3.7).

У детей старше 3-х лет основной группы уровень общего оксипролина превышал контрольные значения в 2,5 раза, а в группе сравнения – в 1,5 раза (табл. 3.8).

Таблица 3.7

Показатели оксипролина у детей до 3-х лет ($M \pm m$) мкг/мл

Оксипролин	Контрольная группа, $n=20$	Основная группа, $n=12$	Группа сравнения, $n=9$
Общий	15,8±0,6	35,9±1,8**	24,7±2,9**°
Связанный	8,0±0,29	18,8±1,0**	13,4±1,4** °
Свободный	7,81±0,45	15,8±0,7**	9,3±1,03 °

Примечание: достоверность различия от контроля: * - $p<0,05$; ** - $p<0,001$, от данных основной группы: ° ° - $P<0,001$; ° - $P<0,05$.

Таблица 3.8

Уровень оксипролина (мкг/мл) у детей старше 3-х лет, ($M \pm m$)

мкг/мл

Оксипролин	Контрольная группа, $n=20$	Основная группа, $n=13$	Группа сравнения, $n=16$
Общий	16,1±0,6	40,4±1,5**	29,0±2,5** ° °
Связанный	9,2±0,54	21,1±1,1**	15,3±1,3** ° °
Свободный	6,9±0,85	17,3±0,6**	12,9±0,9** ° °

Примечание: достоверность различия от контроля: *- $p<0,05$; ** - $p<0,001$; от данных основной группы: ° ° - $p<0,001$; ° - $p<0,05$.

У детей основной группы, независимо от возраста, даже в период реконвалесценции отмечалось повышение уровня всех фракций оксипролина. Как известно, высокий уровень оксипролина в плазме крови на фоне достаточно хорошего клинического состояния больных может свидетельствовать о неблагоприятном прогнозе [5].

Изучение уровня глюкозаминогликанов у детей с бронхиальной астмой показало, что независимо от наличия ДСТ в период обострения болезни он достоверно увеличивался ($p<0,001$). Независимо от возраста у детей с БА с ДСТ уровень ГАГ превышал контрольные значения в 6-7 раз

(табл. 3.9). Но в отличие от детей с ДСТ, у детей 2-й группы уровень ГАГ был выше контроля в 3-5 раз.

Таблица 3.9

Уровень глюкозаминогликанов у детей до 3-х лет, (M±m) мг/сут

Группы	Возраст	ГАГ
Контрольная группа, n=40	< 3-х лет, n=20	2,5±0,6
	>3-х лет, n=20	4,8±0,8
Основная группа, n=25	< 3-х лет, n=12	17,9±0,8**
	> 3-х лет, n=13	29,2±1,6**
Группа сравнения, n =25	< 3-х лет, n=9	12,76±1,7** °
	> 3-х лет, n=16	22,3±2,07** °

Примечание: достоверность различия от контроля: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,001$, от данных основной группы: ° ° - $p < 0,001$; ° - $p < 0,05$..

Этим и объясняется наличие прямой корреляционной связи между повышенным выделением из организма кальция и магния, а также гликозамингликанов.

Для осуществления организмом опорной и двигательной функции требуется поддержка в виде экзоскелета и эндоскелета. Кроме кальция и фосфора, в костях накапливаются также значительные количества магния и натрия (табл. 3.10).

Изучение уровня кальция, магния в крови у обследованных детей показало, что наблюдается достоверное снижение этих показателей, как в основной группе, так и в группе сравнения, что может быть связано с результатом наследственного дефекта всасывания в кишечнике, либо недостаточного усвоения или поступления с пищей. Показатели общего белка как в группе сравнения так и в основной группе был достоверно повышен по сравнению с группой контроля ($P < 0,001$). Хочется отметить, что у детей с БА на фоне ДТС регистрируются более выраженное снижение и

кальция и магния в крови по сравнению с контролем, так же отмечается достоверное снижение этих показателей и с группой сравнения, т.е. доказывається достоверное влияние ДТС на показатели кальция и магния в крови у детей с БА.

Таблица 3.10

**Показатели кальция и магния у обследованных детей в
сравнительном аспекте**

Показатели	Группы		
	Контрольная группа, n=20	Основная группа, n=54	Группа сравнения, n=54
Ca ⁺	2,67±0,25	1,77±0,12***, °	1,92±0,05**
Mg	1,35±0,16	0,71±0,8***, ° °	0,81±0,03***
Общий белок	61,2±0,75	71,0±2,49***, °	67,2±1,5***

Примечание: достоверность различия от контроля: * - p<0,05; ** - p<0,001, от данных основной группы: ° ° - p<0,001; ° - p<0,05..

Как известно, в кости внеклеточные компоненты связаны следующим образом: твёрдая минеральная фаза существует в тесной связи с коллагеновым органическим матриксом, смешанным с различными гликопротеидами и некоторыми протеогликанами. Отложение минеральной фазы кости происходит при её присоединении к фибриллам коллагена. Фактически внутри коллагеновых фибрилл есть «отверстия», которые и служат центром минерализации. Вполне вероятно, что коллаген и другие макромолекулы определяют локализацию участков, в которых образуется неорганическая фаза кости. Губчатая кость, эндохондральный хрящ являются временными формами на пути образования постоянных структур. Для созревания требуется время, а задержка несовместима с необходимостью немедленной репарации, которая осуществляется более простыми формами кости.

Нами была установлена корреляционная связь, между биохимическими параметрами у детей с бронхиальной астмой. При этом у детей с БА без ДСТ не выявлены связи, тогда как у детей с БА на фоне ДСТ обнаружены сильные положительные связи между ГАГ и Ca^+ ($r = + 0,8$), ГАГ и Mg^+ ($r = + 0,79$), ГАГ и общим белком ($r = + 0,88$). Между оксипролином и Ca^+ , Mg^+ и общим белком у детей как с ДСТ, так и без ДСТ корреляционные связи не выявлены.

Таким образом, проведенное нами исследование показало, что наличие у ребенка ДСТ является отягощающим фоном в течении бронхиальной астмы. Уровень оксипролина в крови и ГАГ в моче может служить прогностическим признаком. Повышенное содержание оксипролина в период обострения и незначительное его снижение в период ремиссии может указывать на тяжесть процесса.

3.3. Иммунологические изменения у детей с бронхиальной астмой в зависимости от наличия ДСТ

Иммунная система, являясь одной из важнейших гомеостатических систем, занимает центральное место в выработке адаптационной реакции на воздействие факторов окружающей среды, с которыми организм человека сталкивается в различные периоды онтогенеза. В настоящее время считается, что для атопической аллергии характерен дисбаланс активации различных типов Т-клеток и, вследствие этого, повышенный синтез Ig E.

У 59,6% больных с ДСТ отмечают анамнестические и клинические признаки иммунологической недостаточности (частые ОРЗ, герпес, крапивница и т.д.), подтверждающиеся сдвиги в системе клеточного и гуморального иммунитета.

Показатели иммунного статуса были изучены у 84 детей с бронхиальной астмой, из них в возрасте до 3-х лет было – 38 (45,2%), старше 3-х лет – 46 (54,7%) детей. Мы обращали особое внимание на состояние клеточного и гуморального иммунитета (табл. 3.11).

Таблица 3.11

**Относительные показатели клеточного иммунитета у детей до 3-х лет с
БА до лечения, (M±m)%**

Показатель	Контрольная группа	Основная группа, n=12	Группа сравнения, n=9
CD 3 ⁺	58,8±2,0	45,3±1,2**	53,0±3,2 °
CD 4 ⁺	34,6±1,8	24,3±2,07**	29,6±1,7* °
CD 8 ⁺	22,9±1,0	35,3±1,9**	28,7±2,7* °
CD 4/ 8	1,51±0,09	0,68±0,08**	1,03±0,1** ° °
CD 16 ⁺	15,1±0,8	29,3±1,8**	22,3±3,1* °
CD 20 ⁺	26,0±3,2	17,9±2,7*	23,2±3,3** °
Лимф, %	40,9±1,9	39,8±2,4	48,7±2,5* °

Примечание: достоверность различия от контроля: *- p<0,05; ** - p<0,001; от данных основной группы: ° ° - P<0,001; ° - P<0,05.

Проведенные исследования показали, что у детей до 3-х лет как основной, так и группы сравнения клеточный иммунитет был сниженным. При этом у больных детей с БА в зависимости от наличия ДСТ прослеживался более выраженный иммунодефицит, чем у больных детей без ДСТ. Так в период обострения в основной группе отмечается выраженный дефицит относительного содержания Т- лимфоцитов CD₃ (P<0,001). Нами не выявлено достоверных отличий в абсолютных величинах CD₃⁺ клеток (P>0,05). Совсем иная картина получена при определении содержания Т-лимфоцитов (CD₃⁺) в периферической крови у больных детей до 3 лет без ДСТ.

Относительное количество их умерено уменьшилось до 52,4±2,2% (P<0,05), а абсолютные показатели наоборот превышали показатели контроля (P<0,05). Важно подчеркнуть, что более глубокие нарушения в иммунной системе регистрировались на уровне иммунорегуляторов (Т- хелперов и, в

большей степени, Т- супрессоров). ИРИ в группе у больных детей без ДСТ составил $1,03 \pm 0,1\%$ в то время, как у больных детей с ДСТ составил $0,68 \pm 0,08\%$. Следовательно, у больных детей с ДСТ прослеживаются более глубокие иммунодиспропорции со снижением содержания в крови Т-хелперов и увеличением Т- супрессоров.

CD 16⁺-лимфоциты относятся к категории основных эффекторов врожденного иммунитета. Их относительное и абсолютное содержание в кровотоке детей с БА без ДСТ было соответственно в 1,5 и 2,2 раза выше контроля ($p < 0,001$). Наиболее высокий уровень CD 16⁺-клеток наблюдался у детей с БА и ДСТ – $29,3 \pm 1,8\%$ и 879 ± 49 кл/мкл ($p < 0,001$) (рис.3.1).

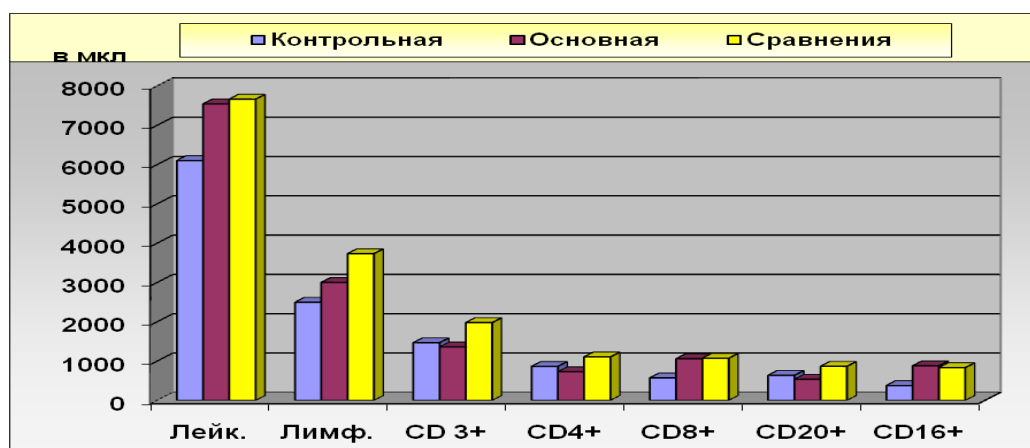


Рис.3.1. Абсолютные показатели клеточного иммунитета у детей до 3-х лет с БА и ДСТ до лечения

При иммунном ответе, наряду с Т-лимфоцитами, основными гуморальными эффекторами иммунитета являются В-лимфоциты. Относительное содержание В-лимфоцитов, выявляемое по экспрессии CD20⁺-рецепторов в периферической крови у больных до 3-х лет при БА с ДСТ и без ДСТ имело достоверную тенденцию к снижению

Наименьшая экспрессия CD20⁺ отмечена у детей при БА с ДСТ ($p < 0,001$). Нами не выявлено достоверных различий в абсолютных величинах CD20⁺ клеток у больных детей основной группы ($p > 0,05$). Тогда как у детей без ДСТ отмечалось повышение количества CD20⁺ как в сравнении с

контрольными данными, так и группой детей с ДСТ ($p < 0,001$). Оценка функционального состояния $CD20^+$ -лимфоцитов у больных БА до 3-х лет по продукции основных классов иммуноглобулинов А, М, G выявила угнетение этих систем в острой фазе БА. В среднем содержание иммуноглобулинов А, М, G у детей основной группы было в 1,6 раза ниже контроля, а у детей группы сравнения – в 1,1 раза ($p < 0,05$) (табл. 3.12).

Таблица 3.12

**Показатели гуморального иммунитета у детей до 3–х лет с БА до
лечения**

Показатель	Контрольная группа	Основная группа, n=12	Группа сравнения, n=9
Ig А г/л	0,90±0,05	0,6±0,05**	0,8±0,06* °
Ig М г/л	1,29±0,10	0,8±0,07**	1,02±0,02* °
Ig G г/л	10,5±0,35	6,5±0,3**	8,2±0,8* °
Ig E пг/мл	54,5±3,8	167,2±9,9**	138,7±10,2** °

Примечание: достоверность различия от контроля: *- $p < 0,05$; ** - $p < 0,001$, от данных основной группы: °° - $p < 0,001$; ° - $p < 0,05$.

При исследовании концентрации IgE у детей с БА обнаружено его повышение во всех группах. Уровень IgE у детей основной группы превышал контрольные значения в 3,1 раза, а группы сравнения - в 2,5 раза ($p < 0,05$).

Изучение основных маркеров активации лимфоцитов показало, что у детей 1-й и 2-й групп до 3-х лет относительные значения маркера $CD25^+$ были достоверно сниженными. Наиболее низкий уровень $CD25^+$ -маркеров наблюдался у детей при БА с ДСТ – $19,7 \pm 1,7\%$ ($p < 0,001$). Эти данные указывают на то, что при БА с ДСТ происходит угнетение функциональной активности Т-лимфоцитов.

При изучении уровня $CD38^+$ (маркера активированных Т- и В-лимфоцитов) и $CD95^+$ (маркера апоптоза) обнаружено увеличение лимфоцитов с рецепторами $CD38^+$ и $CD95^+$, превышающими контроль (табл.

3.13). При этом у детей с ДСТ содержание CD95⁺, CD38⁺ было выше, чем у детей группы сравнения ($p < 0,05$).

Таблица 3.13

**Показатели маркеров активации лимфоцитов у детей до 3-х лет с
БА до лечения**

Показатель	Контрольная группа	Основная группа, n=12	Группа сравнения, n=9
CD 25	27,9±1,2	19,7±1,7**	24,0±1,3* °
CD 38	22,7±2,2	32,7±2,0**	27,9±1,3* °
CD 95	26,7±1,4	36,8±2,7**	30,6±1,4* °

Примечание. Достоверность различия от контроля: *- $p < 0,05$; ** - $p < 0,001$; от данных основной группы: ° ° - $p < 0,001$; ° - $p < 0,05$.

Изучение показателей иммунитета у детей старше 3-х лет, также выявило диспропорции параметров клеточного и гуморального звена иммунитета в обеих группах (таб.3.14).

Таблица 3.14

**Относительные показатели клеточного иммунитета у детей старше 3 –х
лет с БА до лечения, (M±m)%**

Показатель	Контрольная группа	Основная группа, n=13	Группа сравнения, n =16
CD 3 ⁺	58,9±2,05	47,8±1,2**	55,5±1,17 ° °
CD4 ⁺	33,6±2,2	29,37±1,7	31,8±1,3
CD 8 ⁺	23,3±1,1	29,9±1,2**	31,0±1,9**
CD 4/ 8	1,44±0,1	0,98±0,04**	1,03±0,07**
CD 16 ⁺	12,9±0,6	22,8±0,7**	23,6±1,6**
CD 20 ⁺	24,6±2,4	18,9±1,2*	29,5±1,7 ° °
Лимф,%	35,9±2,9	50,5±3,0**	31,7±2,5** ° °

Примечание. Достоверность различия от контроля: *- $p < 0,05$; ** - $p < 0,001$; от данных основной группы: ° ° - $p < 0,001$; ° - $p < 0,05$.

При этом у больных детей старше 3-х лет с БА на фоне ДСТ 1-й группы регистрировалось достоверное снижение относительных значений CD3⁺ Т-лимфоцитов, CD4⁺-хелперов, CD20⁺, В-лимфоцитов и ИРИ ($p < 0,001$). Достоверно возрастали относительные значения CD4⁺, CD16⁺-клеток ($P < 0,001$). Все эти иммунологические нарушения у детей с ДСТ были более выраженными (рис. 3.2).

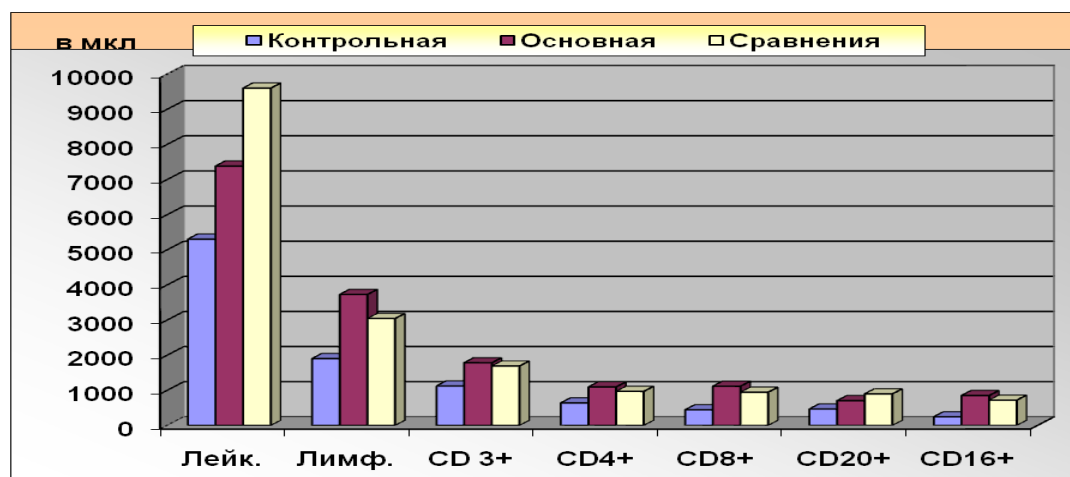


Рис. 3.2. Абсолютные показатели клеточного иммунитета у детей старше 3–х лет БА с ДСТ до лечения

Интересные результаты получены при изучении абсолютных показателей, выявленных по экспрессии CD-рецепторов Т- и В-лимфоцитов у детей старше 3–х лет с БА. В обеих группах эти показатели были достоверно высокими ($p < 0,05$, $p < 0,001$). Характерной особенностью функции иммунной системы у детей старше 3–х лет была высокая пролиферативная активность лимфоцитов, при этом фракция недифференцированных лимфоцитов была больше, чем у взрослых.

Количество лимфоцитов у детей с ДСТ в 1,5 раза превышало контрольные значения и было выше, чем у детей группы сравнения ($p < 0,001$) (табл 3.15).

Изучение маркеров активации выявило такие же изменения, как и у детей до 3-х лет.

Таблица 3.15

Показатели маркеров активации лимфоцитов у детей старше 3-х лет с БА до лечения, (M±m)%

Показатель	Контрольная группа, n=20	Основная группа, n=13	Группа сравнения, n =16
CD 25 ⁺	28,1±1,2	22,4±1,4*	25,3±0,15*°
CD 38 ⁺	24,0±1,7	33,5±1,5**	29 ±,1,1*°
CD 95 ⁺	25,1±1,9	37.1±1,6**	30,4±1,9*°°

Примечание. Достоверность различия от контроля: * -p<0,05; ** -p<0,001; от данных основной группы: ° - p<0,05; °°- p<0,001.

Наибольшие изменения показателей маркеров активации также отмечались при БА с ДСТ.

Изучение показателей гуморального иммунитета выявило снижение фракций IgA, IgM и IgG у детей старше 3-х лет. Уровень IgE у детей группы сравнения в 2,0 раза превышал контрольные значения, а у детей основной группы эти показатели были достоверно выше, чем у больных контрольной и группы сравнения (p <0,001) (табл. 3.16).

Таблица 3.16

Показатели гуморального иммунитета у детей старше 3 –х лет с БА до лечения

Показатели	Контрольная группа, n=20	Основная группа, n=13	Группа сравнения, n =16
Ig A г/л	1,3±0,07	0,7±0,08**	0,9±0,04**°
Ig M г/л	1,32±0,05	1,0±0,02**	1,1±0,05*°
Ig G г/л	11,7±0,9	7,2±0,3**	9,16±0,9*°
Ig E ME/мл	80,6±6,9	241,8±23,7**	161±10,7**°°

Примечание. Достоверность различия от контроля: * - p<0,05; ** - p<0,001; от данных основной группы: ° - p<0,05; °°- p<0,001.

По нашим данным, у 35% детей с бронхиальной астмой на фоне ДСТ имели место нормальные и даже несколько сниженные показатели IgE. Изучение аллергологического анамнеза выявило у этих детей в основном моновалентную аллергию. У большинства из них приступы бронхиальной астмы провоцировались эмоциональной реакцией.

Таким образом, у детей с БА различной этиологии (с ДСТ и без ДСТ) глубоко нарушено функционирование системы иммунитета: снижается уровень CD3⁺-лимфоцитов, CD4⁺-хелперов, CD20-лимфоцитов и ИРИ, достоверно возрастают относительные значения CD8⁺ и CD16⁺-клеток. Наибольшие изменения отмечаются в содержании иммуноглобулинов IgA, IgM и IgG, особенно IgE. Характерно повышение экспрессии активационных маркеров Т- и В-лимфоцитов CD35⁺ и CD95⁺. Повидимому, повышение активации пролиферативных маркеров иммунной системы тесно связано с патогенетическими механизмами формирования атопического варианта бронхиальной астмы. Наиболее высокий уровень диспропорции между иммунорегуляторными клеткам наблюдался у детей с БА с ДСТ. Дальнейший анализ показал, что глубина нарушений в экспрессии CD маркеров субпопуляций лимфоцитов имела четкую взаимосвязь с клиническим течением БА.

Резюме по главе

Полученные результаты позволяют сделать следующее заключение. Клиническими особенностями БА у детей с ДСТ являются вегетативная окраска приступа на фоне неяркой атопии, преобладание приступов удушья ночью (64,8 %) и более длительное течение приступного периода (9,5±1,2 дней). При изучении уровня всех фракций оксипролина и ГАГ при БА было установлено, что у детей с ДСТ в приступный период эти показатели превышают контрольные значения в 6,5-7 раза ($p < 0,05$) и не достигают

контрольных значений в период ремиссии. У детей с БА без ДСТ эти показатели по сравнению с показателями здоровых детей не изменяются.

Гликозаминогликаны имеют важное патогенетическое значение в развитии БА у детей с ДСТ, о чем свидетельствует сильная корреляционная связь между показателями ГАГ и Ca^+ ($r = +0,8$), ГАГ и Mg^+ ($r = +0,79$), ГАГ и общим белком ($r = +0,88$) у детей с бронхиальной астмой при ДСТ.

При иммунологических исследованиях у детей с бронхиальной астмой независимо от наличия дисплазии соединительной ткани отмечается снижение показателей клеточного и гуморального иммунитета ($p < 0,05$). При этом наиболее высокий уровень диспропорции между иммунорегуляторными клеткам наблюдается у детей с БА на фоне ДСТ.

ГЛАВА 4. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ВОБЕНЗИМА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Течение бронхиальной астмы на фоне ДСТ имеет ряд особенностей, заставляющих искать индивидуальный, комплексный подход к терапии. По данным анамнеза, для купирования приступов удушья пациенты получали эуфиллин, антигистаминные препараты, гормональные средства, а некоторые больные использовали аэрозольные бронхоспазмолитические препараты.

У детей основной группы при БА с ДСТ, получавших традиционное лечение+вобэнзим, длительность периода обострения составляла $6,7 \pm 0,9$ дня ($p < 0,05$), в группе сравнения (дети БА с ДСТ, получавшие традиционное лечение) - $9,5 \pm 1,2$ дня. Таким образом, при проведении традиционной терапии наблюдается более медленное купирование обструктивных нарушений у пациентов с ДСТ, что может быть связано с более выраженными воспалительными и обструктивными изменениями у этих больных.

Нами был разработан комплекс мер, направленных на достижение контроля за симптомами бронхиальной астмы, предупреждение обострений и проведение реабилитационных мероприятий в период ремиссии.

Комплексная терапия проводилась у 30 пациентов с легким и среднетяжелым течением заболевания на фоне ДСТ (1-я группа). Контрольную группу (2-я гр.) составили 24 больных с легким и среднетяжелым течением БА без ДСТ, находившихся на терапии, принципы которой изложены в Национальной программе «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика».

Учитывая, что при ДСТ речь практически всегда идёт о системном дефекте соединительной ткани и наследственной или врождённой ферментопатии, несомненно, перспективным направлением в терапии ДСТ

является использование системной энзимотерапии, в частности препарата Вобэнзим. Применение Вобэнзима обосновано его высокой эффективностью при лечении иммунодефицитных состояний, характерных при ДСТ, а также вегетативных дисфункций, сопровождающихся снижением антиоксидантной активности крови.

Детям 1-й группы, наряду с традиционным лечением, назначали Вобэнзим в дозе 6 мг/кг в течение 1 месяца.

Со второй недели применения препарата у детей 1-й группы отмечалось снижение потребности в бронхоспазмолитических препаратах, тогда как во 2-й группе дети принимали бронхоспазмолитики в тех же дозах.

У пациентов основной группы отмечалось уменьшение дневных и ночных симптомов заболевания. Применение в комплексной терапии детей с БА на фоне ДСТ Вобэнзима способствовало также значительному улучшению клинико-функциональных показателей: удлинялся период ремиссии, улучшались показатели пикфлоуметрии и сатурации.

В ходе исследования мы обращали внимание на динамику биохимических и иммунологических показателей у детей обеих групп. В предыдущих разделах работы было показано, что у детей с БА в стадии обострения значительно увеличивается уровень оксипролина и глюкозаминогликанов (рис. 4.1, 4.2).

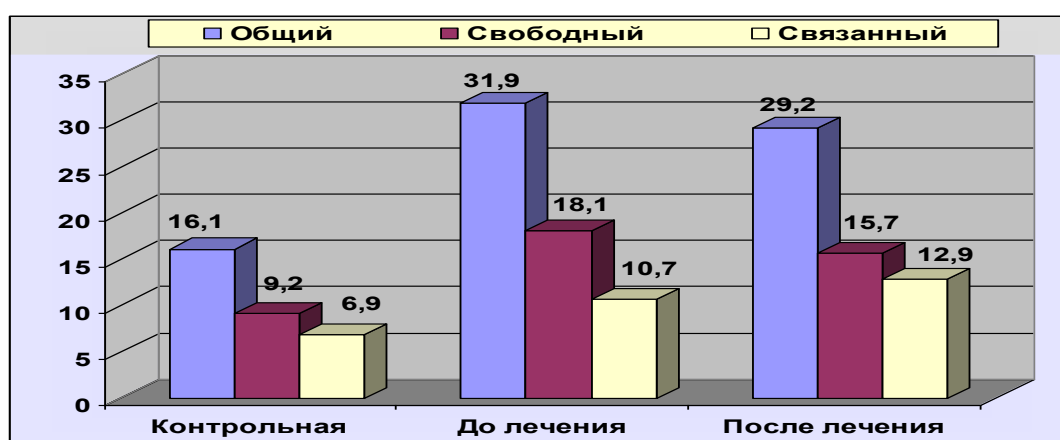


Рис. 4.1. Показатели оксипролина у детей с БА с ДСТ, получавших традиционное лечение

Как видно из рисунка 4.1, у детей с БА на 30-й день после начала традиционной терапии (группа сравнения) наблюдалось незначительное снижение содержания оксипролина и его фракций. При поступлении у детей этой группы уровень ОП и его фракций (общий, свободный, связанный) в среднем равнялся $31,9 \pm 1,8$ мкг/сут; $18,1 \pm 1,0$ мкг/сут и $10,7 \pm 0,7$ мкг/сут. соответственно. После лечения этот показатель в среднем составил $29,2 \pm 1,1$ мкг/сут; $15,7 \pm 1,1$ мкг/сут и $12,9 \pm 0,8$ мкг/сут, т.е. изменился недостоверно ($p > 0,05$), оставаясь в то же время достоверно выше чем у здоровых детей ($p < 0,001$).

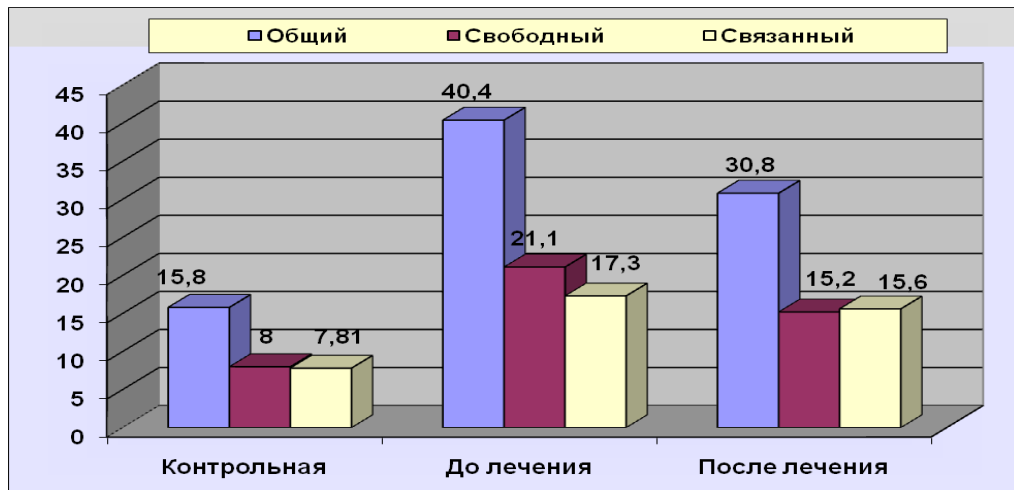


Рис.4.2. Показатели оксипролина у детей с БА с ДСТ получавших Вобэнзим

У больных, получавших в комплексном лечении Вобэнзим, в стадии ремиссии БА показатели фракций оксипролина достоверно снижались, соответственно в 1,7, 1,8 и 1,3 раза ($p < 0,001$). Но, как и у больных 2-й группы, эти параметры были статистически значимо выше, чем у здоровых детей ($p < 0,001$). Это свидетельствует о том, что у детей с БА на фоне ДСТ наблюдаются глубокие биохимические нарушения, которые трудно поддаются лечению и поддерживают хронизацию процесса.

Что касается ГАГ, то после лечения их уровень снижался у всех детей. Однако у детей 1-й группы это снижение было более выраженным. У

пациентов контрольной группы даже в период ремиссии уровень ГАГ превышал норму в 4-5 раз (табл. 4.1 и 4.2).

Таблица 4.1

**Содержание ГАГ (мг/сут) у детей до 3-х лет с БА в динамике
лечения, М±m**

Показатель	Контрольн ая группа, n=20	До лечения	Основная группа	
			(после комплексного лечения)	(после традиционного лечения)
ГАГ	2,5±0,6	17,9±0,8**	8,2±1,6***°°	12,5±1,5***•

Примечание. Достоверность различия от контроля: * - p<0,05; ** - p<0,001; от данных до лечения; ° - p<0,05; °° - p<0,001; от данных основной группы: • - p<0,05; •• - p<0,001.

Таблица 4.2

**Содержание ГАГ (мг/сут) у детей старше 3-х лет с БА в динамике
лечения М±m**

Показатели	Контрольная группа, n=20	До лечения	Основная группа	Основная группа (после традиционного лечения)
ГАГ	4,8±0,8	29,2±1,6**	14,3±1,4***°°	21,5±2,5***•

Примечание. Достоверность различия от контроля: * - p<0,05; ** - p<0,001; от данных до лечения: ° - p<0,05; °° - p<0,001; от данных основной группы: • - p<0,05; •• - p<0,001.

Нарушение обмена коллагена включает очень сложный процесс, связанный не только поддержанием организма макроэлементами, но и нарушением выработкой ферментативной активности, дисбалансом гормонального статуса, нарушением аминокислотного и углеводного обмена, нарушением ЦНС приводящих генетическим детерминированным состояниям, которые и приводят к несостоятельности соединительнотканых структур бронхолегочной системы, которые и определяют прогноз заболевания.

В таблицах 4.3 и 4.4. представлены данные о состоянии клеточного и гуморального иммунитета у больных основной и контрольной групп до и через месяц после лечения.

Таблица 4.3

Показатели клеточного иммунитета у детей с БА в динамике лечения

Показатель	Контрольная группа	До лечения	Основная группа	
			(после комплексного лечения)	(после традиционного лечения)
CD 3 ⁺	58,8±2,0	45,3±1,2**	55,6±1,4	50,9±1,17**°•
CD 3 ⁺ абс.	1121±110	1359±175	1296±133	1276±82
CD 4 ⁺	33,6±1,8	24,3±2,07**	31,3±2,3°	25,7±1,6*•
CD4 ⁺ абс.	863±78	729±69	730±66	644±57*
CD 8 ⁺	22,9±1,0	35,3±1,9**	25,6±2,6°	28,8±1,8*°•
CD8 ⁺ абс.	571±38	1059±66**	596±43°°	722±61°°
CD 4/ 8	1,51±0,09	0,68±0,08**	1,22±0,15	0,89±0,08*°•
CD 16 ⁺	15,1±0,8	29,3±1,8**	19,3±1,96*°°	25,7±1,7**°•
CD16 ⁺ абс.	376±29	879±49**	450±39°°	644±38**°°••
CD 20 ⁺	26,0±3,2	17,9±2,7*	26,8±1,2°	23,8±2,08°•
CD20 ⁺ абс.	648±58	537±48	664±70	737,2±56°
Лимф, %	40,9±1,9	39,8±2,4	34,8±2,1*	37,2±1,7
Лимф абс.	2495±212	3001±159	2331±217	2507±141
Лейкоц.	6100±400	7541±275*	6700±570	6740±450

Примечание. Достоверность различия от контроля: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,001$; от данных до лечения: ° - $p < 0,05$; °° - $p < 0,001$; от данных основной группы: • - $p < 0,05$; •• - $p < 0,001$.

После традиционного лечения у детей 2-й группы относительные показатели Т- (CD3⁺) и В-лимфоцитов (CD20⁺) достоверно увеличились ($p < 0,05$), но абсолютные значения Т-лимфоцитов (CD3⁺) не изменились.

Таблица 4.4

**Показатели маркеров активации лимфоцитов у детей с БА
в динамике лечения**

Показатель	Контрольная группа	До лечения	Основная группа	
			(после компл. лечения)	(после традиц. лечения)
CD 25 ⁺	27,9±1,2	19,7±1,7**	26,5±1,6 [°]	22,5±0,8**°•
CD 38 ⁺	22,7±2,2	32,7±2,0**	21,1±2,0 ^{°°}	27,2±1,9 ^{°•}
CD 95 ⁺	26,7±1,4	36,8±2,7**	27,8±1,4 [°]	33,1±1,2 ^{°•}

Примечание. Достоверность различия от контроля: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,001$; * от данных до лечения: [°] - $p < 0,05$; ^{°°} - $p < 0,001$; от данных основной группы: • - $p < 0,05$; •• - $p < 0,001$.

Нужно отметить, что относительное и абсолютное содержание Т-хелперов достоверно не отличалось от исходного уровня в группе сравнения больных детей при БА с ДСТ ($p > 0,05$). В то же время показатели цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8⁺) - были несколько больше от исходного ($p < 0,05$) уровня.

У всех детей отмечалось снижение относительного и абсолютного содержания естественных киллеров ($p < 0,05$; $p < 0,001$), соответственно достоверно возрастали ИРИ (CD4⁺/CD8⁺) ($p < 0,05$).

Тем не менее эти параметры статистически значимо превышали значения здоровых детей ($p < 0,05$, $p < 0,001$).

У больных 2-й группы при изучении показателей пролиферативной активности и апоптоза установлена некоторая положительная динамика, что является доказательством иммуномодулирующего эффекта Вобэнзима.

Так, показатели CD25⁺ повысились в 1,1 раза, а значение CD38⁺ и CD95⁺ снизились в 1,2 раза, однако не достигли нормы. В отличие от показателей клеточного иммунитета, содержание IgA, IgG у детей БА с ДСТ

в сыворотке на 30-й день исследования увеличилось, составив в среднем $0,8 \pm 0,07$ и $8,2 \pm 0,2$ г/л.

До лечения изучаемые показатели были достоверно ниже нормы ($p < 0,05$; $p < 0,001$). На 30-й день лечения содержание IgM в сыворотке у больных при БА с ДСТ нормализовалось. Следует отметить, что содержание иммуноглобулина Е сыворотки крови на протяжении всего срока лечения оставалось достоверно ниже, чем до лечения ($p < 0,001$). Тем не менее этот показатель был статистически значимо выше, чем у здоровых детей ($p < 0,001$). После традиционного лечения у больных БА с ДСТ (кроме IgM) ни один из изучаемых показателей не нормализовался. Положительная динамика некоторых показателей отмечалась при невысокой лабораторной активности заболевания и у больных с легким течением БА, однако нормы они так и не достигли. Таким образом, сохранялись условия для рецидива и прогрессирования заболевания.

Иммунологический контроль выявил достоверное улучшение работы системы иммунитета у больных, получавшими Вобэнзим (табл. 4.5).

Таблица 4.5

**Показатели гуморального иммунитета у детей с БА в динамике
лечения**

Показатель	Контрольная группа	До лечения	Основная группа	
			(после комп.лечения)	(после традиц. лечения)
Ig A г/л	$1,10 \pm 0,05$	$0,6 \pm 0,05^{**}$	$1,03 \pm 0,09^{\circ\circ}$	$0,8 \pm 0,07^{*\circ\bullet}$
Ig M г/л	$1,30 \pm 0,10$	$0,8 \pm 0,07^{**}$	$1,2 \pm 0,1^{\circ\circ}$	$1,1 \pm 0,07^{\circ\bullet}$
Ig G г/л	$11,3 \pm 0,35$	$6,5 \pm 0,3^{**}$	$10,6 \pm 0,4^{\circ\circ}$	$8,2 \pm 0,2^{*\circ\circ\bullet\bullet}$
Ig E МЕ/мл	$69,2 \pm 3,8$	$167,2 \pm 9,9^{**}$	$75,8 \pm 6,9^{\circ\circ}$	$102,1 \pm 10,2^{\circ\circ\bullet}$

Примечание: Достоверность различия от контроля (* -P < 0,05; ** -P < 0,001), от данных до лечения ($^{\circ}$ -P < 0,05; $^{\circ\circ}$ -P < 0,001) и от данных основной группы (\bullet -P < 0,05; $\bullet\bullet$ -P < 0,001).

Под влиянием комплексного лечения с включением Вобэнзима наблюдались достоверные изменения количества циркулирующих Т- и В-лимфоцитов и их субпопуляций. Относительное и абсолютное число лимфоцитов с фенотипом CD3⁺, CD4⁺, CD20⁺ (общий пул Т-лимфоцитов, Т-хелперов\индукторов и В-лимфоцитов) достоверно возросло. По сравнению же с детьми, получавших традиционное лечение, этот показатель увеличился в 1,2 раза.

Отмечалось достоверное снижение как процентного, так и абсолютного содержания CD8⁺, CD16⁺ лимфоцитов (Т-цитотоксические киллеры, естественные киллеры). В связи с этим иммунорегуляторный индекс увеличился до 1,22±0,15% (p<0,001).

В динамике показатели пролиферативной активности и апоптоза (маркеров активации) лимфоцитов в крови детей с БА с ДСТ под влиянием Вобэнзима также существенно изменились. Так, содержание CD 25⁺ у больных основной группы было выше, чем во 2-й группе. В период ремиссии изучаемый показатель не отличался от такового у здоровых детей.

Аналогично изменялись и показатели маркеров активации (апоптоза) CD38⁺ и CD95⁺. У больных, получивших Вобэнзим, эти нормы были в 1,29 и 1,2 раз ниже, чем у больных детей, не получивших Вобэнзим, и достигли контрольных величин.

В качестве иллюстрации приводим выписку из истории болезни амбулаторной карты .

Ребенок. Р., 5 лет, родился от первой беременности, роды первые. Беременность протекала на фоне гестоза III декады беременности. ОРВИ (28 нед.), наследственная отягощенность по БА – у бабушки по матери, а у отца – ребенка сезонный вазомоторный ринит. Роды в срок. Масса тела при рождении – 3200,0 г, длина тела – 52 см. Перенесенные заболевания: вазомоторный ринит, сезонность – особенно весной, частые бронхиты, бронхиальная астма. Из анамнеза у ребенка в течение года 4-5 раз бывают обострения БА на фоне ОРВИ, с затрудненным дыханием.

При осмотре состояние средней тяжести, обусловленной затрудненным дыханием. Жалобы при осмотре: сознание ясное. Предвестниками приступа являются частое чиханье, приступы сухого навязчивого кашля, одышка, беспокойство, вблизи

слышится пероральная крепитация. Отмечается усиление особенно при физической нагрузке. После приступа возникает сильная головная боль и раздражительность, эмоциональная лабильность (частые смены настроения). Приступы чаще возникают в ночное время суток. Девочка астенического телосложения, умеренного питания. Кожные покровы бледные, с мраморным оттенком, ладони холодные на ощупь, цианоза нет. Периферические л/узлы не увеличены.

Костно-мышечная система развита соответственно возрасту. Деформаций и искривлений нет. Отмечается кифо-сколиоз позвоночника. Дыхание через нос затруднено. Выслушиваются пероральные хрипы. Одышка экспираторного характера с участием вспомогательной мускулатуры. Частота дыхания—30 в мин.. $PO_2=96$ мм рт.ст. Над легкими – перкуторно легочной звук с коробочным оттенком. Аускультативно над легкими выслушиваются масса сухих и влажных хрипов с обеих сторон. Везикулярное дыхание. ЧСС 118 в мин.. Тоны сердца приглушены, ритмичные, нежный систолический шум. Живот мягкий, безболезненный. Печень не увеличена. Стул оформленный, с явлениями запора, мочится адекватно. Фенотипические признаки: гипермобильность суставов, положительная проба большого пальца, голубые склеры, миндалевидный разрез глаз, мягкость хрящевой ткани ушей, высокое готическое неба, мышечная гипотония, систолический шум в сердце, плоскостопие, нарушение осанки. Висцеральные проявления: дополнительные хорды левого желудочка, Оксалаты в моче.

Рост – 85,6 см, масса тела –13,9, рост/масса –16,2кг/м²; PO_2 96%, Д –30 в мин., ЧСС –118 в мин, ПФ 50%, при № 100 л/мин.

Общий анализ крови: Hb– 78 г/л, эр. – 3,4, цв. пок.– 0,8, л. – 8, 9, э. – 5, СОЭ –9 мм/ч. В период обострения показатели ОП: общий 34,1мкг/мл, свободный 15,7 мкг/мл, связанный 14,6 мкг/мл, ГАГ – 34,8.мг/сут. ЩФ – 159мккат/л, ОБ – 75,5г/л. Иммунограмма: СД3 –55%, СД4– 24%, СД8–32%, СД4/8 –0,75, СД16 –18%, СД20 –20%, СД25– 22%, СД38– 23%, СД95– 14%, IgA– 0,85 г/л, IgM –1,2 г/л, IgG– 9,3 г/л., IgE –256 МЕ/мл. УЗИ печени: реактивный гепатит. УЗИ сердца: дополнительная хорда левого желудочка.

Ребенку был поставлен диагноз: Осн: бронхиальная астма, atopическая форма, персистирующее течение, ступень I, средней тяжести, БА с ДСТ. Соп: Железодефицитная анемия II ст. Осл: ДН I ст. Реактивное состояние печени. После проведенного базисного лечения с Вобэнзимом состояние девочки улучшилось. PO_2 98%, Д– 23 в мин., ЧСС 104 в мин., ПФ 80% от нормы. Дыхание свободно через нос. Над легкими перкуторно легочной звук, аускультативно везикулярное дыхание, тоны сердца приглушены, ритмичные. Язык слегка обложен. Живот мягкий, безболезненный. Стул регулярный. В период ремиссии показатели оксипролина; общий 22,9мкг/мл, свободный 11

мкг/мл, связанный 11,9 мкг/мл, ГАГ 30,2мг/сут. Иммунограмма: СД3 58,2%, СД4 32%, СД8 28%, СД4/8 1,1%, СД16 26%, СД20 28%, СД25 18%, СД38 28%, СД95 16%, IgA 1,1г/л, IgM 0,9г/л, IgG 12,9 г/л, IgE 136%.

Клиническая эффективность при добавлении в лечение Вобэнзима составила 86,6%, иммунологическая 72%. После проведенного лечения показатели ПСВ у больных основной группы улучшились на 80% от должных величин, а в группе сравнения - на 60%.

Всем пациентам с ДСТ было рекомендовано посещение занятий по лечебной физкультуре. Курс реабилитационных мероприятий выполнялся у детей основной группы два раза в год.

Для доказательства эффективности проведенного лечения мы использовали некоторые показатели из доказательной медицины. При этом мы воспользовались следующими формулами:

АР – абсолютный риск. Представляет собой отношение числа больных, у которых возник определенный клинический исход (благоприятный или неблагоприятный), в группе лечения или контроля к общему числу больных в соответствующей группе.

АРЛ - абсолютный риск в группе лечения; АРК - абсолютный риск в группе контроля; САР - снижение абсолютного риска: $САР = АРК - АРЛ$; ОР – относительный риск; $ОР = АРЛ / АРК$

При $ОР = 1$ – статистически значимое различие между группами лечения и контроля отсутствует;

При $ОР > 1$ – вероятность возникновения изучаемого исхода в группе лечения статистически значимо выше, чем в контрольной группе;

При $ОР < 1$ – вероятность возникновения изучаемого исхода в группе лечения статистически значимо ниже, чем в контрольной группе.

СОР – снижение относительного риска; $СОР = (АРЛ - АРК) / АРК$.

При проведении расчетов принимали во внимание благоприятный исход. Для расчетов мы пользовались данными иммунограммы после лечения для выяснения числа детей с улучшенными показателями, а также улучшением клинического состояния.

Для каждой группы все показатели вычислялись отдельно.

Основная группа: из 25 детей, которым после лечения Вобэнзимом было проведено иммунологическое исследование, у 18 (72%), отмечалось улучшение показателей иммунитета, тогда как в группе контроля (традиционное лечение) улучшение наступило у 12 (50%) из 24 детей.

Подставляя значения в формулы, мы получили:

$APL = 18/25 = 0,72$; $APK = 12/25 = 0,5$; $САР = 0,5 - 0,72 = - 0,22$; $OP = 0,72 / 0,25 = 2,88$ ($OP > 1$); $COP = (0,72 - 0,5) / 0,5 = 0,44$

Таким образом, эффективность основного лечения, по данным иммунограммы, составила 72%, а традиционного лечения 50%.

Расчет показателей по данным клинического улучшения выявил следующее: в основной группе из 30 детей, из которых 25 было назначено иммунокорректирующее лечение, у 26 (86,6%) получено клиническое улучшение, тогда как у детей группы контроля улучшение наступило у 14 (56,0%).

$APL = 26/30 = 0,86$; $APK = 14/25 = 0,56$; $САР = 0,56 - 0,86 = - 0,3$; $OP = 0,86 / 0,56 = 1,53$ ($OP > 1$); $COP = (0,86 - 0,56) / 0,56 = 0,53$

Клиническая эффективность основного лечения составила 86,6%, традиционного - 56,0%.

Резюме по главе

Таким образом, резюмируя данную главу, хочется отметить, что изучение влияния Вобэнзима на клиническое течение БА с ДСТ, состояние клеточного и гуморального иммунитета показало, что данный препарат является эффективным средством. Вобэнзим улучшил иммунологическую реактивность, оказал благоприятное влияние на течение бронхиальной астмы у детей с ДСТ. При этом у детей основной группы в более ранние сроки купировался приступ БА, сократилось время пребывания их в стационаре. Все это позволяет рекомендовать включение Вобэнзима в комплексную терапию БА у детей на фоне ДСТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Трудности в диагностике и разработке комплексной терапии бронхиальной астмы создают функциональные нарушения и состояния, связанные с дисплазией соединительной ткани. ДСТ представляет собой генетически обусловленный прогрессивный процесс, который служит основой для формирования разнообразных клинико-функциональных нарушений. Разнообразие клинических симптомов при патологии соединительной ткани свидетельствует о системности поражения [71]. Патологические состояния, ассоциированные с дисплазией соединительной ткани, приводят к ограничению профессионального выбора, ранней и тяжелой инвалидизации [62]. Сегодня особое внимание педиатров привлекают дисплазии соединительной ткани, которые могут проявляться как в рудиментарном виде, так и в виде пороков развития сердца, почек, бронхов, мочевыводящих путей и других органов. Изменения мышечно-хрящевого каркаса трахеобронхиальной и альвеолярной системы при ДСТ отрицательно сказываются на дренажной функции легких и стромальной устойчивости альвеол. Из множества причин формирования индивидуальных особенностей течения БА дисплазия соединительной ткани заслуживает особого внимания, в связи с ее широкой распространенностью и закономерным негативным влиянием предшествующих диспластикозависимых изменений на течение ассоциированной патологии [115].

Однако до настоящего времени в литературе не освещены особенности бронхиальной астмы на фоне ДСТ, не изучены их взаимосвязь и взаимовлияние.

Всего было обследовано 124 ребенка в возрасте от 1 года до 15 лет, находившихся на лечении на базе 1 городской детской клинической

больницы, 4 городской клинической больницы им. И.Эргашева и Республиканского аллергологического центра.

Обследование начинали со сбора анамнестических данных, для чего выясняли акушерский анамнез матери, наследственное предрасположение к аллергическим заболеваниям, анамнез жизни ребенка, перенесенные заболевания, сроки и характер начала заболевания, оценивали общее состояние. Диагноз ставился на основании жалоб, объективного осмотра, результатов лабораторных и рентгенологических методов исследования, согласно классификации клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей (1995). При постановке диагноза бронхиальной астмы использована классификация по тяжести, представленная в GINA (2002, 2006).

Контингент детей был сформирован методом случайного отбора. Изучение историй болезни и карт развития ребенка показало, что практические врачи при наличии явной клиники бронхиальной астмы не ставили диагноз детям до трехлетнего возраста.

Учитывая важность анамнестических данных для оценки общего состояния ребенка и особенности течения бронхиальной астмы, особое внимание обращено на наличие наследственной отягощенности по аллергическим заболеваниям, фенотипических признаков и стигм дизэмбриогенеза, а также на состояние здоровья родителей.

Все дети были разделены на две группы: 1-я группа – 54 ребенка с бронхиальной астмой на фоне ДСТ, 2-я группа – 30 детей с бронхиальной астмой без ДСТ. Контрольную группу составили 40 условно здоровых детей сопоставимого возраста. В зависимости от возраста все обследованные дети также были разделены на 2 группы: до 3-х лет (58,8%) и старше 3-х лет (41,2%).

В ходе проведения анализа обращали внимание на возраст матери, выясняли от какой беременности родился ребенок. Во всех группах преобладали матери в возрасте от 20 до 30 лет (42,5 и 66,6%). В основной

группе дети чаще были от второй беременности (38,8%), в группе сравнения от первой (40 %).

Изучение периода беременности не выявило особых различий в сравниваемых группах. В обеих группах преобладали гестозы второй половины беременности (соответственно 42,5 и 53,3%) , анемия (68,1 и 76,6%) и аллергия (59,2 и 63,3%) у матери. Дети с ДСТ на первом году жизни чаще, чем дети группы сравнения болели бронхолегочными заболеваниями, которые имели склонность к затяжному течению ($p < 0,05$).

В основной группе преобладали дети с III группой крови (65%), а в группе сравнения - со II группой (54,5%).

При изучении преморбидного выявлено, что в основной группе чаще встречались дети с рахитом II степени (45%), анемией II степени (40%), повышенным весом (30%). ЭКД и аллергическое состояние в обеих группах встречались с одинаковой частотой (76%) группой.

К фенотипическим признакам, которые формируют современные представления о ДСТ, относятся стигмы дизэмбриогенеза, патология зрения, скелета и суставов, кожи и мышц, сосудов.

Клиническими критериями отбора являлось наличие у ребенка двух и более стигм дизэмбриогенеза и 4-6 и более внешних фенотипических признаков ДСТ. У каждого третьего ребенка основной группы отмечалось сочетание нескольких признаков.

В группу без ДСТ были включены дети с наличием 2-3 внешних фенотипических признаков. У детей основной группы наиболее часто выявлялись внешние фенотипические признаки ДСТ: клинодактилия (87%), «готическое небо» (81,4%), мягкая хрящевая ткань (75,9%), растяжимость кожи (72,2%), второй палец больше, чем первый (61,1%), гипермобильность суставов (68,5%), «сандалевидная щель» (68,5%), голубые склеры (57,4%), плоскостопие (48,1%), плоскостопие (48,1%), изменения формы черепа (43%), большие оттопыренные уши (44,4%), нарушение прикуса (22,2%),

сколиоз (18,5%), истеричность языка (16,7%), миопия (14,8%), гипертелоризм (12%), деформация грудной клетки (7,4%), приросшие мочки ушей (3,7%).

Таким образом, можно сделать вывод, что фенотипические признаки в основной группе характеризуются наличием множественных диспластических изменений в организме, которые утяжеляют течение БА.

Наиболее частыми висцеральными проявлениями у детей основной группы были дискинезия желчевыводящих путей (31,4%), дополнительная хорда (27,9%), деформация желчного пузыря (24%), пролапс митрального клапана (9,2%). В группе сравнения дискинезия желчевыводящих путей встречалась у 8,6%, деформация желчного пузыря – у 5,2%. У детей основной группы все клинические признаки отличались выраженностью и длительностью проявления. У детей с БА с ДСТ преобладали ночные, а у детей группы сравнения - в основном дневные симптомы. Характер жалоб достоверно не зависел от пола, хотя девочки основной группы чаще жаловались на головные боли, боли в области сердца, ощущение сердцебиения, головокружение во время приступа БА.

В ходе исследования мы обращали внимание на показатели ПСВ и сатурации у детей в зависимости от наличия ДСТ и степени тяжести БА. До лечения в приступный период снижение показателей сатурации до $>91\%$, что соответствовало тяжелой степени тяжести, отмечались у 9 (16,6%) детей основной группы, а в группе сравнения только у 4 (13,3%). У 12 детей (22,2%) основной группы показатели сатурации составляли от 91 до 95%. У них было диагностировано заболевание средней степени тяжести. В группе сравнения такие же показатели были всего у 8 (2,6%) детей. У 33 (61,1%) детей основной группы наблюдалась легкая степень тяжести, из них у 19 (35,1%) зарегистрирована интермиттирующая ступень, у 14 (25,9%) - персистирующая. В группе сравнения интермиттирующая ступень отмечалась у 10 (33,3%), персистирующая - у 8 (26,6%) детей.

Показатели пикфлоуметрии в приступный период у большинства детей основной группы в среднем колебались от 0 до 50 л/мин, что соответствовало 50% и менее от должествующей нормы. Обострение бронхиальной астмы у некоторых больных носило пролонгированный характер в виде астматического состояния. Основной причиной его развития было несвоевременное и неадекватное лечение больного, которое имело место у 15 детей (27,8%) основной и у 8 (26,6%) группы сравнения. У 29 (53,7%), детей основной группы и у 12 (40%) группы сравнения причиной астматического состояния явился контакт больного с причинно-значимыми аллергенами, соответственно у 10 (18,5%) и 9(30%) - наслоение острого респираторного заболевания, у 12 (14,2%) и 5 (16,6%) - воздействие ирритантов.

Причиной возникновения тяжелых обострений бронхиальной астмы у детей основной группы часто являлись не только аллергены, но и физическая и эмоциональная нагрузка. В связи с этим нами проанализированы наиболее значимые триггеры БА. В качестве провоцирующих факторов у детей 1-й группы чаще выявлялись эмоциональные факторы (77,7%), физическая нагрузка (81,4%), изменение метеоусловий (48,8%). Во 2-й группе эти факторы стали причиной обострений соответственно у 25, 34 и 15% обследованных. Нарушение психоэмоционального статуса выражалось в виде гиперреактивности, эмоциональной лабильности, особенно при поступлении детей в детское дошкольное учреждение, перед экзаменами в школе, нарушении сна, беспокойстве. Тем не менее, у школьников отмечалась хорошая успеваемость. Предвестники приступа бронхиальной астмы за 1,5-2 часа до приступа выражались беспокойством и гипермоторикой речи.

Важное значение в диагностике ДСТ имеет биохимическое исследование метаболизма структурных компонентов соединительной ткани, маркером которого является оксипролин, указывающий на активность пролиферативных процессов в соединительной ткани.

Глюкозаминогликаны – кислые полисахариды - главный компонент основного вещества соединительной ткани. Изменение уровня ГАГ косвенно указывает на нарушения процесса образования соединительной ткани.

В работе нами было изучено состояние биохимических маркеров и их взаимосвязей у детей с бронхиальной астмой на фоне дисплазии соединительной ткани.

Были обследованы 60 детей в возрасте от 12 месяцев до 15 лет. Из них в возрасте до 3-х лет – 21 (35%), старше 3-х лет – 39 (65%). Контролем служили данные 20 условно здоровых детей сопоставимого возраста.

У детей в возрасте до 3-х лет с БА на фоне ДСТ уровень общего оксипролина в период приступа превышал контрольные значения в 2 раза ($p < 0,05$), тогда как у детей группы сравнения отмечалось незначительное повышение этого показателя.

Оксипролин является одним из важнейших составляющих компонентов коллагена легких. Повышение уровня свободного оксипролина свидетельствует о повышенной скорости распада коллагена в тканях. Анализ различных фракций оксипролина как индикаторов направленности обмена коллагена позволяет оценить состояние соединительной ткани.

У детей с БА на фоне ДСТ независимо от возраста было выявлено повышение уровня всех фракций оксипролина. У детей группы сравнения также регистрировалось увеличение всех фракций оксипролина, но они были в 1,5 -1,7 раза меньше, чем в основной группе.

У детей старше 3-х лет основной группы уровень общего оксипролина превышал контрольные значения в 2,5 раза, а в группе сравнения - в 1,5 раза.

У детей основной группы независимо от возраста, даже в период реконвалесценции отмечалось повышение уровня всех фракций оксипролина. Как известно, высокий уровень оксипролина в плазме крови на фоне достаточно хорошего клинического состояния больных может свидетельствовать о неблагоприятном прогнозе.

Изучение гликозаминогликанов у детей с бронхиальной астмой показало, что независимо от наличия ДСТ их уровень в период обострения болезни был достоверно повышенным ($p < 0,001$). Независимо от возраста у детей с БА с ДСТ уровень ГАГ превышал контрольные значения в 6-7 раз. Но, в отличие от детей с ДСТ, у детей 2-й группы уровень ГАГ превышал контрольные значения в 3-5 раз.

При проведении корреляционного анализа между биохимическими параметрами у детей с бронхиальной астмой без ДСТ связи не выявлены, тогда как у детей с БА на фоне ДСТ обнаружены положительные связи между ГАГ и Ca^{+} ($r = +0,8$), ГАГ и Mg^{+} ($r = +0,79$), ГАГ и общим белком ($r = +0,88$). Между оксипролином и Ca^{+} , Mg^{+} и общим белком как у детей с ДСТ, так и без ДСТ корреляционные связи не зарегистрированы.

Таким образом, наличие у ребенка ДСТ отягощает течение бронхиальной астмы. Уровень оксипролина в крови и ГАГ в моче может служить прогностическим признаком, тяжести заболевания БА. Повышенный уровень оксипролина в период обострения и незначительное его снижение в период ремиссии может указывать на неблагоприятный прогноз течения процесса.

По данным Г.И. Нечаевой (2001), формирующиеся при СТД дистрофические изменения тималимфоидной ткани ведут к нарушению иммунологической компетентности организма. У 59,6% больных с ДСТ отмечаются амнестические и клинические признаки иммунологической недостаточности (частые ОРЗ, герпес, крапивница и т.д.), подтвержденные сдвиги в системе клеточного и гуморального иммунитета.

Показатели иммунного статуса были изучены у 84 детей с бронхиальной астмой, из них в возрасте до 3-х лет – 38 (45,2%), старше 3-х лет – 46 (54,7%). В зависимости от наличия ДСТ все дети были разделены на 2 группы: 1-я группа (основная) – 54 ребенка с БА на фоне ДСТ; 2-я группа

(сравнения) – 30 детей БА без ДСТ. Контролем служили данные 40 условно здоровых детей сопоставимого возраста (до 3-х лет и старше 3-х лет).

CD 16⁺-лимфоциты относятся к категории основных эффекторов врожденного иммунитета. Их относительное и абсолютное содержание в кровотоке детей с БА без ДСТ было соответственно в 1,5 и 2,2 раза выше контроля ($p < 0,001$). Более высокий уровень CD 16⁺-клеток наблюдался у детей при БА с ДСТ – $29,3 \pm 1,8\%$ и 879 ± 49 кл/мкл ($p < 0,001$).

При иммунном ответе, наряду с Т-лимфоцитами, В-лимфоциты являются основными гуморальными эффекторами иммунитета. Относительное содержание В-лимфоцитов, выявляемое по экспрессии CD20⁺ - рецепторов, у больных до 3-х лет с БА с ДСТ и без ДСТ в периферической крови имело достоверную тенденцию к снижению.

Наименьшая экспрессия CD20⁺-отмечена у детей при БА с ДСТ ($p < 0,001$). Нами не выявлено достоверных различий в абсолютных величинах CD20⁺-клеток у детей основной группы ($p > 0,05$). У детей же без ДСТ отмечалось повышение уровня CD20⁺ как в сравнении с контрольными данными, так и группой детей с ДСТ ($p < 0,001$).

Оценка функционального состояния CD20⁺-лимфоцитов у больных БА до 3-х лет по продукции основных классов иммуноглобулинов А, М и G выявила угнетение данных систем в острой фазе БА. В среднем содержание иммуноглобулинов А, М, G у детей основной группы было в 1,6 раза ниже контроля, а у детей группы сравнения - в 1,1 раза ($p < 0,05$).

Исследование концентрации IgE у детей с БА выявило его повышение во всех группах. Уровень IgE у детей основной группы превышал контрольные значения в 3,1 раза, а у детей группы сравнения в 2,5 раза ($p < 0,05$).

У детей до 3-х лет 1-й и 2-й групп относительные значения маркера CD25⁺ были достоверно снижены. Наиболее низкий уровень CD25⁺ маркеров наблюдался у детей при БА с ДСТ – $19,7 \pm 1,7\%$ ($p < 0,001$). Эти данные

указывают на то, что при БА с ДСТ происходит угнетение функциональной активности Т-лимфоцитов.

Изучение уровня CD 38⁺ (маркера активированных Т- и В лимфоцитов) и CD95⁺ (маркера апоптоза) выявило рост лимфоцитов с рецепторами CD38⁺ и CD95⁺, превышающий данные контроля. При этом у детей с ДСТ количество CD95⁺, CD38⁺ было больше, чем у детей группы сравнения ($p < 0,05$). Увеличение количества CD95 клеток может отражать не только пролиферацию, но и неспособность клеток запускать программу клеточной гибели при действии факторов, вызывающих апоптоз в норме. Избыточный апоптоз лимфоцитов приводит к срыву защитных механизмов организма.

Изучение показателей иммунитета у детей старше 3-х лет также выявило диспропорции параметров клеточного и гуморального звена иммунитета в обеих группах детей с БА.

При этом у больных старше 3-х лет (1-я группа) с БА на фоне ДСТ регистрировалось достоверное снижение относительных значений CD3⁺ Т-лимфоцитов, CD4⁺-хелперов, CD20⁺, В-лимфоцитов и ИРИ ($p < 0,001$). Достоверно возрастали относительные значения CD4⁺, CD16⁺ клеток ($P < 0,001$). Все эти иммунологические нарушения у детей с ДСТ в системе клеточного и гуморального иммунитета были более глубокими.

Интересные результаты получены при изучении экспрессии CD-рецепторов Т- и В-лимфоцитов у детей с БА старше 3-х лет. В обеих группах эти показатели достоверно превышали контроль ($p < 0,05$, $p < 0,001$). Характерной особенностью функции иммунной системы у детей старше 3-х лет является высокая пролиферативная активность лимфоцитов, при этом фракция недифференцированных лимфоцитов была больше, чем у взрослых.

Количество лимфоцитов у детей с ДСТ в 1, 5 раза превышало контрольные значения и было выше, чем у детей группы сравнения ($P < 0,001$).

Изучение маркеров активации выявило такие же изменения, как у детей до 3-х лет. Наибольшие изменения показателей маркеров активации также отмечались при БА с ДСТ.

Изучение показателей гуморального иммунитета выявило снижение уровня IgA, IgM и IgG у детей старше 3-х лет. Уровень IgE у детей группы сравнения в 2,0 раза превышал контрольные значения, а у детей основной группы эти показатели достоверно превышали контроль и данные группы сравнения ($p < 0,001$).

По нашим данным, у 35% детей с бронхиальной астмой на фоне ДСТ имели место нормальные и даже несколько сниженные показатели IgE. Изучение аллергологического анамнеза у этих детей показало, что в основном у них была моновалентная аллергия. У большинства из них приступы бронхиальной астмы провоцировались эмоциональной реакцией.

Таким образом, у детей с БА различной этиологии (с ДСТ и без ДСТ), глубоко нарушается функционирование системы иммунитета: снижается уровень CD3⁺-лимфоцитов, CD4⁺-хелперов, CD20-лимфоцитов и ИРИ. Достоверно возрастают относительные значения CD8⁺, CD16⁺-клеток. Наибольшие изменения отмечаются в содержании иммуноглобулинов А, М, G и особенно Е. Характерно повышение экспрессии активационных маркеров Т- и В-лимфоцитов - CD35⁺ CD95⁺. Повидимому, повышение активации пролиферативных маркеров иммунной системы тесно связано с патогенетическими механизмами формирования атопического варианта бронхиальной астмы. Наиболее значимая диспропорция между иммунорегуляторными клеткам наблюдалась у детей с БА с ДСТ.

Дальнейший анализ показал, что глубина нарушений в экспрессии CD маркеров субпопуляций лимфоцитов имела четкую взаимосвязь с клиническим течением БА.

Течение бронхиальной астмы на фоне ДСТ имеет ряд особенностей, заставляющих искать индивидуальный, комплексный подход к терапии.

По данным анамнеза для купирования приступов удушья наши пациенты применяли эуфиллин, антигистаминные препараты, гормональные средства, а некоторые из них использовали аэрозольные бронхоспазмолитические препараты.

У детей основной группы (дети с БА с ДСТ, получавшие традиционное лечение+вобэнзим) длительность периода обострения составила $6,7 \pm 0,9$ дня ($p < 0,05$), а в группе сравнения (дети с БА с ДСТ, получавшие традиционное лечение) - $9,5 \pm 1,2$ дня.

Таким образом, традиционная терапия приводит к более медленному купированию обструктивных нарушений у пациентов с ДСТ, что может быть связано с более выраженными воспалительными и обструктивными изменениями при БА на фоне ДСТ.

Нами был разработан комплекс мер, направленных на достижение контроля за симптомами бронхиальной астмы, предупреждение обострений и проведение реабилитационных мероприятий в период ремиссии.

Комплексная терапия проведена у 30 пациентов с легким и среднетяжелым течением заболевания на фоне ДСТ (1-я гр.). Контрольную группу составили 24 больных с легким и среднетяжелым течением БА без ДСТ (2-я гр.), находившихся на терапии, принципы которой изложены в Национальной программе «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика».

Детям 1-й группы, наряду с традиционным лечением, назначали Вобэнзим в дозе 6 мг/кг в течение 1 месяца.

Со второй недели применения препарата у детей 1-й группы отмечалось снижение потребности в бронхоспазмолитических препаратах, тогда как во 2-й группе требовалась та же дозировка бронхоспазмолитиков.

У детей основной группы отмечалось также уменьшение дневных и ночных симптомов заболевания. Применение Вобэнзима способствовало значительному улучшению клинико-функциональных показателей:

удлинению периода ремиссии, улучшению показателей пикфлоуметрии и сатурации.

Представляло интерес изучение эффективности различных методов лечения с оценкой клинико-лабораторных, биохимических и функциональных (пикфолуметрии и сатурации) показателей.

У больных группы сравнения после начала традиционной терапии на 30 день наблюдалось некоторое снижение содержания оксипролина и его фракций. В этой группе при поступлении уровень ОП и его фракции (общий, свободный, связанный) в среднем равнялся $31,9 \pm 1,8$ мкг/мл, $18,1 \pm 1,0$ мкг/мл и $10,7 \pm 0,7$ мкг/мл. В процессе традиционной терапии этот показатель недостоверно уменьшился в среднем до $29,2 \pm 1,1$ мкг/мл, $15,7 \pm 1,1$ мкг/мл и $12,9 \pm 0,8$ мкг/мл ($p > 0,05$). В то же время эти цифры были достоверно выше, чем у здоровых ($p < 0,001$).

У больных, получавших в комплексном лечении Вобэнзим, в стадии ремиссии БА содержание фракций оксипролина достоверно снизилось в 1,7, 1,8 и 1,3 раза. Эти показатели также были достоверно ниже, чем в сравниваемых группах ($p < 0,001$). Тем не менее, эти параметры статистически значимо превышали значения у здоровых детей ($p < 0,001$). Это свидетельствует о том, что у детей с БА на фоне ДСТ наблюдаются глубокие биохимические нарушения, которые трудно поддаются лечению и поддерживают хронизацию процесса.

Как известно, высокий уровень оксипролина в плазме крови на фоне достаточно хорошего клинического состояния больных может свидетельствовать о неблагоприятном прогнозе (Нечаева Г.И., и др., 2004).

Уровень ГАГ после лечения также был снижен у всех обследованных. Однако у детей 1-й группы это снижение было более выраженным, чем у 2-й. Но, в отличие от детей 1-й группы, у детей группы сравнения даже в период ремиссии уровень ГАГ превышал контрольные значения в 4-5 раз.

После общепринятого лечения (2-я группа.) у детей достоверно увеличились относительные показатели Т- (СД3⁺) и В-лимфоцитов (СД20⁺) ($p < 0,05$), но абсолютные показатели Т-лимфоцитов (СД3⁺) не изменились.

Нужно отметить, что в группе сравнения относительное и абсолютное содержание Т-хелперов достоверно не отличалось от исходного уровня ($p > 0,05$). В то же время показатели цитотоксических Т-лимфоцитов (СД8⁺) - несколько были снижены относительно от исходного ($p < 0,05$) уровня.

У всех детей отмечалось снижение относительного и абсолютного содержания естественных киллеров ($p < 0,05$, $p < 0,001$), достоверное увеличение ИРИ (СД4⁺/СД8⁺) ($p < 0,05$). Тем не менее, эти параметры статистически значимо превышали значения у здоровых детей ($p < 0,05$, $p < 0,001$).

У больных 2-й группы при изучении показателей пролиферативной активности и апоптоза установлена некоторая положительная динамика, что является доказательством иммуномодулирующего эффекта препарата Вобэнзим.

Так, показатели СД25⁺ повысились в 1,1 раза, а значение СД38⁺ и СД95⁺ снизилось в 1,2 раза, однако не достигли нормы. В отличие от показателей клеточного иммунитета, содержание IgA и IgG в сыворотке на 30-й день исследования у детей с БА с ДСТ увеличилось в среднем до $0,8 \pm 0,07$ и $8,2 \pm 0,2$ г/л, т.е. были достоверно выше, чем до лечения ($p < 0,05$, $p < 0,001$) и достоверно ниже нормы ($p < 0,05$, $p < 0,001$). Содержание IgM в сыворотке у больных БА с ДСТ в эти сроки нормализовалось. Интересно отметить, что содержание иммуноглобулина Е в сыворотке на протяжении всего срока оставалось достоверно ниже, чем до лечения ($p < 0,001$). Тем не менее, эти параметры статически значимо превышали значения у здоровых детей ($p < 0,001$). После общепринятого лечения у больных БА с ДСТ ни один из исследованных показателей (кроме IgM) в целом не нормализовался. Положительная динамика некоторых показателей отмечалась при невысокой

лабораторной активности заболевания и у больных с легким течением БА, однако они также не достигли нормы. Таким образом, сохранялись условия для рецидива и прогрессирования заболевания.

Включение Вобэнзима в комплекс лечения (1-я гр.) у больных БА с ДСТ благоприятно повлияло на иммунологические показатели. При иммунологическом контроле зарегистрировано достоверное улучшение работы системы иммунитета у больных обеих групп, но в основной группе с Вобэнзимом выраженнее.

Под влиянием терапии наблюдаются достоверные изменения количества циркулирующих Т- и В-лимфоцитов и их субпопуляций. Относительное и абсолютное число лимфоцитов с фенотипом CD3⁺, CD4⁺, CD20⁺ (общий пул Т-лимфоцитов, Т-хелперов\индукторов и В-лимфоцитов) достоверно повысилось в результате комплексного лечения с использованием Вобэнзима и почти в 1,2 раза увеличивалось в сравнении с группой больных детей, не получавших комплексной терапии.

Отмечается достоверное снижение как процентного, так и абсолютного содержания CD8⁺, CD16⁺ (Т-цитотоксические киллеры естественных киллеров). В связи с этим иммунорегуляторный индекс увеличился до $1,22 \pm 0,15\%$ ($p < 0,001$).

В динамике показатели пролиферативной активности и апоптоза (маркеров активации) лимфоцитов в крови детей с БА с ДСТ под влиянием Вобэнзима также существенно изменились. Так, содержание CD25⁺ у детей основной группы было выше, чем во 2-й группе и достигло значений в периоде ремиссии, не отличающихся от показателей здоровых детей.

Аналогичные изменения претерпели показатели маркеров активации (апоптоза) CD38⁺, CD95⁺. У больных, получивших Вобэнзим, они были в 1,29 и 1,2 раза ниже, чем у больных детей, не получивших Вобэнзим, и достигли контрольных величин. Клиническая эффективность при добавлении в лечение Вобэнзима составила 86,6%, иммунологическая - 72%.

После проведенного лечения показатели ПСВ у пациентов основной группы улучшились на 80% от должных величин, а в группе сравнения на 60%.

Всем пациентам с ДСТ было рекомендовано посещение занятий по лечебной физкультуре. Курс реабилитационных мероприятий выполнялся у детей основной группы два раза в год.

Таким образом, изучение влияния Вобэнзима на клиническое течение БА и БА с ДСТ, на состояние клеточного и гуморального иммунитета показало, что препарат является эффективным. Вобэнзим улучшал иммунологическую реактивность, оказывал благоприятное влияние на течение бронхиальной астмы у детей с ДСТ. При этом у детей основной группы в более ранние сроки купировался приступ БА, сократилось время пребывания их в стационаре. Все это позволяет рекомендовать включение Вобэнзима в комплексную терапию БА у детей на фоне ДСТ.

Для доказательства эффективности проведенного лечения мы воспользовались формулами из доказательной медицины.

АР – абсолютный риск. Представляет собой отношение числа больных, у которых возник определенный клинический исход (благоприятный или неблагоприятный), в группе лечения или контроля к общему числу больных в соответствующей группе.

При проведении расчетов принимали во внимание благоприятный исход. Для расчетов мы пользовались данными иммунограммы после лечения для выяснения числа детей с улучшенными показателями, а также улучшение клинического состояния. Для каждой группы все показатели вычислялись отдельно.

Основная группа: из 25 детей, которым после лечения Вобэнзимом было проведено иммунологическое исследование, у 18 (72%) отмечалось улучшение показателей иммунитета, тогда как в группе контроля (традиционное лечение) улучшение наступило у 12 (50%) из 24 детей.

Таким образом, эффективность основного лечения по данным иммунограммы составила 72%, традиционного - 50%.

Расчет показателей по данным клинического улучшения выявил следующее: в основной группе из 30 детей, из которых 25 было назначено иммунокорректирующее лечение, у 26 (86,6%) отмечалось клиническое улучшение, тогда как в группе контроля из 25 детей улучшение наблюдалось у 14 (56,0%).

Клиническая эффективность основного лечения составила 86,6%, в группе контроля - 56,0%.

Всем пациентам с ДСТ был рекомендован курс реабилитационных мероприятий, который дети 1-й группы получали два раза в год. За год наблюдения у детей этой группы количество приступов уменьшилось в 2-3 раза.

Таким образом, Вобэнзим, улучшая иммунологическую реактивность, оказывал благоприятное влияние на течение бронхиальной астмы у детей с ДСТ: в более ранние сроки купировался приступ БА, сократилось время пребывания детей в стационаре, уменьшилось период обострения и удлинилось время ремиссии. Дети, получавшие в комплексной терапии Вобэнзим, выписывались домой в удовлетворительном состоянии в достоверно короткие сроки. Все это позволяет рекомендовать включение Вобэнзима в комплексную терапию БА у детей.

ВЫВОДЫ

1. Клиническими особенностями БА у детей с ДСТ являются вегетативная окраска приступа на фоне неяркой атопии, преобладание приступов удушья ночью (64,8 %) и более длительное течение приступного периода ($9,5 \pm 1,2$ дней).

2. Уровень всех фракций оксипролина и ГАГ при БА у детей с ДСТ в приступный период превышает контрольные значения в 6,5-7 раза ($p < 0,05$) и не достигает контрольных значений в период ремиссии. У детей с БА без ДСТ эти показатели по сравнению с показателями здоровых детей не изменяются.

3. Гликозаминогликаны имеют важное патогенетическое значение в развитии БА у детей с ДСТ, о чем свидетельствует сильная корреляционная связь между показателями ГАГ и Ca^{+} ($r = +0,8$), ГАГ и Mg^{+} ($r = +0,79$), ГАГ и общим белком ($r = +0,88$) у детей с бронхиальной астмой при ДСТ.

4. У детей с бронхиальной астмой независимо от наличия дисплазии соединительной ткани отмечается снижение показателей клеточного и гуморального иммунитета ($p < 0,05$). При этом наиболее высокий уровень диспропорции между иммунорегуляторными клеткам наблюдается у детей с БА на фоне ДСТ.

5. Включение Вобэнзима в комплексную терапию БА у детей с ДСТ способствует снижению уровня оксипролина в 1,5 раза ($p < 0,05$) и ГАГ - в 4 раза ($p < 0,05$), а также улучшению показателей иммунитета, что приводит к укорочению приступного периода в среднем на 3 дня и удлинению периода ремиссии до 2-2,5 месяца. Терапевтическая эффективность при комплексной терапии с включением Вобэнзима составляет 86,6%, без Вобэнзима - 50%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Детей с ДСТ необходимо рассматривать как группу высокого риска по развитию бронхиальной астмы.
2. Для раннего выявления БА детям с ДСТ рекомендуется определять такие биохимические показатели, как оксипролин и глюкозаминогликаны, а также IgE.
3. В комплексное лечение детей с БА на фоне ДСТ после приступа рекомендуется включать Вобэнзим в дозе 6 мг/кг в течение 1 месяца.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеева Н.П. Диагностические критерии и механизмы формирования рецидивирующего, хронического бронхитов и бронхиальной астмы у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Харьков, 2000. – 20 с.
2. Алексеева О.В. Клиническое значение дисбаланса минералов и микроэлементов при бронхиальной астме у детей: Дис. ... канд. мед. наук. – М., 2003. – 154 с.
3. Алтибаева С.Ш., Алтибаева Д.Д. Болаларда бронх-упка касалликларининг кайта ривожланишига сабаб булувчи омиллар // Педиатрия (Узб.). – 2000. – №2-3. – С. 32-33.
4. Аппасова М.И. Количественная и качественная вариабельность малых аномалий развития с учетом цитогенетических параметров у детей Приаралья: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Алматы, 2001. – 24 с.
5. Арсентьев В.Г. Полиорганные нарушения при дисплазии соединительной ткани у детей и подростков // Педиатрия. – 2009. – Т. 82, № 1. – С. 135-138.
6. Артамонов Р.Г. Бронхиты у детей: Конспект врача // Мед. газета. – 2008. – № 79. – С. 8-9.
7. Ахмедова Д.И., Ашурова Д.Т. Причинно-структурные особенности синдрома бронхиальной обструкции у детей раннего возраста // Материалы 9-го съезда педиатров России. – М., 2001. – С. 45-46.
8. Ахмедова Д.И., Ашурова Д.Т., Арифова Г.А. Факторы риска развития синдрома бронхиальной обструкции у детей раннего возраста // Педиатрия (Узб.). – 2000. – № 2-3. – С. 52-53.
9. Ашерова И.К. Небулайзерная терапия при заболеваниях органов дыхания у детей // Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. – М., 2002. – С. 254.
10. Ашурова Д.Т. Клинико-иммунологическая характеристика синдрома бронхиальной обструкции у детей раннего возраста // Материалы 9-го съезда педиатров России. – М., 2001. – С. 54.

11. Бабаходжаева Л.С., Вялушкина М.Д. Применение иммуномодуляторов в педиатрической практике // Педиатрия (Узб.). – 2000. – № 2-3. – С. 67-69.
12. Бабаян М.Л., Бельмер С.В. Прогностическое значение состояния соединительной ткани при заболеваниях органов пищеварения у детей // Детская больница. – М., 2002. – №3. – С. 35-38.
13. Балаболкин И.И. Терапия бронхиальной астмы у детей // Астма. – 2001. – Т. 2, № 2. – С. 48-53.
14. Балаболкин И.И. Вчера, сегодня, завтра детской аллергологии // Педиатрия. – 2002. – № 5. – С. 38-43.
15. Балаболкин И.И. Комплексное лечение бронхиальной астмы // Леч. врач. – 2005. – №3. – С.42-46.
16. Балаболкин И.И. Современный взгляд на проблему лечения аллергических болезней у детей // Рос. педиатр. журн. – 2007. – № 1. – С. 4-8.
17. Балаболкин И.И. Современные подходы к проведению неотложной терапии при бронхиальной астме у детей // Рос. мед. журн. – 2008. – №6. – С.17-19.
18. Балаболкин И.И. Современные проблемы терапии бронхиальной астмы у детей // Педиатрия. – 2009. – №2. – С. 6-12.
19. Балаболкин И.И. Генетика атопических болезней у детей // Вестн. РАМН. – 2010. – № 4. – С. 15-22.
20. Балаболкин И.И., Мачарадзе Д.Ш. Антилейкотриеновая терапия бронхиальной астмы у детей // Леч. врач. – 2003. – № 2. – С. 50-52.
21. Балаболкин И.И., Козлик О.В., Тюменцева Е.С. Отдаленные результаты лечения ингаляционными глюкокортикостероидами детей, страдающих бронхиальной астмой // Материалы 12-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. – М., 2002. – С. 45.
22. Балан Э.Б. Th-феномен иммунного ответа как фактор риска развития бронхиальной астмы у детей раннего возраста // Цитокины и воспаление. – 2004. – № 4. – С. 26-28.

23. Баранзаева Д.Ч. Клиническая эффективность коррекции психологических нарушений в комплексе терапии БА у детей, обучающихся в астма-школе: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Владивосток, 2003. – 19 с.
24. Баранова И.Д. Осельтамвир (тамифлю) при лечении гриппа у иммунокомпрометированных лиц // Иммунология. – 2009.– № 5.– С. 315-317.
25. Беляева О.В., Вишневская О.И. Синдром системной дисплазии соединительной ткани у детей с бронхолегочной патологией // Вестн. РГМУ. – 2005. – № 3 (42). – С. 121.
26. Богданова А.В. Особенности местного воспаления при тяжелой бронхиальной астме и хроническом бронхолите у детей // Педиатрия. – 2005. – № 4. – С. 8-11.
27. Богорад А.Е. Роль генетических факторов в развитии бронхиальной астмы у детей // Пульмонология. – 2002. – № 1. –С. 47-56.
28. Буланкина Е.В., Чемоданов, В. В. Патология желудочно-кишечного тракта у детей с дисплазией соединительной ткани // Тезисы докладов VII конгресса педиатров России. - М., 2002. - С. 325.
29. Вельтищев Ю. Иммунная недостаточность у детей // Рос. вестн. перинатол. и педиатр. – 2004. – № 4. – С. 4-10.
30. Волков И.К. Дифференциальная диагностика бронхообструктивного синдрома у детей // Леч. врач. – 2003. – №8. – С. 26-29.
31. Гавалов С.М., Зеленская В.В. Особенности клинических проявлений и течения различных форм бронхолегочной патологии у детей с малыми формами дисплазии соединительной ткани // Педиатрия. – 1999. – № 1. – С. 49-53.
32. Ганиев А.Г. Интенсивная терапия тяжелых форм обструктивных бронхитов у детей раннего возраста // Материалы 5-го съезда педиатров Узбекистана. – Ташкент, 2004. – С. 90-91.
33. Гельенкова Н.А. Анализ лечебно-диагностических мероприятий у детей с БА на амбулаторном этапе // Сиб. мед. обозрение. – 2008. – № 5. – С. 59-63.

34. Геппе Н.А. Современные представления о тактике лечения бронхиальной астмы у детей // РМЖ. – 2002. – Т. 10, № 7. – С. 353-358.
35. Геппе Н.А. Новое в комбинированной терапии среднетяжелой и тяжелой БА у детей // Пульмонология. – 2007. – № 4. – С. 12-16.
36. Геппе Н.А. Комбинированная терапия бронхиальной обструкции у детей // Леч. врач. – 2009. – № 6. – С. 34-39.
37. Геппе Н.А. Новое в профилактике и терапии сезонных аллергических ринитов у детей // Леч. врач. – 2010. – № 1. – С. 39-43.
38. Горячкина Л.А., Ненашева Н.М. Современная терапия бронхиальной астмы // Леч. врач. – 2002. – № 4. – С. 4-8.
39. Григорьева В.Н., Федоров Г.Н. Клинико-иммунологические особенности бронхиальной астмы у детей с тимомегалией // Мед. иммунол. – 2004. – Т. 6, № 3-5. – С. 266-267.
40. Гушин И.С., Курбачева О.М. Аллергенспецифическая иммунотерапия БА // Европейский конгресс по астме. – М., 2001. – № 1. – С. 69-76.
41. Делягин В.М., Румянцев А.Г. Бронхиальная астма у детей. – М.: МАКС Пресс, 2004. – 128 с.
42. Демин В.Ф., Ключникова С.О. Значение соединительнотканых дисплазий в патологии детского возраста // Вопр. соврем. педиатр. – 2005. – Т. 4, № 1. – С. 50-54.
43. Дидковский Н.А., Жарова М.А. Наследственные факторы при болезнях органов дыхания // Пульмонология. – 2005. – №4. – С. 53-60.
44. Дорофеев А.Э. Нарушения белкового и аминокислотного метаболизма у больных неспецифическим язвенным колитом и их профилактика // Вестн. гиг. и эпидемиол. — 2003. — Т. 7, № 2. — С. 229-234.
45. Дроздова М.В., Тимофеева Г.И., Гырнова Е.В. Оценка последствий местной иммуностимуляции препаратом имудон при хроническом тонзиллите у детей // Рос. вестн. перинатол. и педиатр. – 2002. – № 3. – С. 50-52.
46. Друк И.В. Бронхиальная астма, ассоциированная с дисплазией соединительной ткани: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Омск, 2004.

47. Друк И.В., Нечаева Г. И., Смяловский В.Э., Овсянников Н.В., Адаптационные возможности системы мозгового кровообращения у больных с бронхиальной астмой, ассоциированной с дисплазией соединительной ткани // Материалы 1-го Сибирского конгресса «Человек и лекарство». – Красноярск, 2003. – С. 124.
48. Друк И.В., Нечаева Г.И., В.Э., Вершинина М.В. Повторные пневмонии у детей с дисплазией соединительной ткани: ретроспективное клинικο-морфологическое исследование. // Пульмонология. – 2004. – № 5. – С. 61-66.
49. Дубилей Г.С., Борисенко И.А., Гусев Д.А., Мазурова Л.Э. Комплексный подход к вопросу восстановительного лечения пациентов с дисплазией соединительной ткани // Дисплазия соединительной ткани: Материалы симп. – Омск, 2002. – С. 160-162.
50. Дугарова И.Л., Анаев Э.Х., Чучалин А.Г. О роли цитокинов при бронхиальной астме // Пульмонология. – 2009. – № 4. – С. 102.
51. Духанин А.С., Лукьянов С.В., Серeda Е.В., Белоусов Ю.Б., Фармакобиохимический подход к назначению препаратов теофиллина у детей с бронхообструктивным синдромом // Человек и лекарство: Тез. докл. 9-го Рос. нац. конгресса. – М., 2002. – С. 42.
52. Дюсембаева Н.К., Семенова Р.И., Тулапов К.М. Иммунокоррекция в лечении бронхиальной астмы: глюкокортикостероиды, системная энзимотерапия, интерфероны и цитокины // Пульмонология. – 2006. – № 1. – С. 57-59.
53. Ермоленко Н.А. Формирование психоневрологических функций у здоровых детей дошкольного возраста: Учеб. пособие для системы послевузовского проф. образования врачей-педиатров. – Воронеж, 2007. – С. 93.
54. Ефимова С.В. Особенности хода и лечения бронхиальной астмы у детей раннего возраста: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Львов, 2003. – 20 с.

55. Зайцева О.В. Бронхиальная астма у детей: факторы риска, принципы первичной и вторичной профилактики: Автореф. дис. ...д-ра мед. наук. – М., 2001. – 25 с.
56. Зайцева О.В. Муколитические препараты в терапии болезней органов дыхания у детей: современный взгляд на проблему // Рус. мед. журн. – 2003. – Т. XI, № 1. – С. 49-52.
57. Зайцева О.В., Малиновская В.В. Роль интерферона γ в генезе бронхиальной астмы у детей // Астма. – 2001. – Т. 2, № 2. – С. 15-23.
58. Зеленская В.В. Особенности бронхиальной астмы у детей с дисплазией соединительной ткани: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. – Новосибирск, 1998.
59. Зеленская В.В., Елкина Т.Н., Кондюрина Е.Г. ОРВИ и бронхиальная астма // Леч. врач. – 2005. – № 9. – С. 28-32.
60. Земцовский Э. В. Соединительнотканые дисплазии сердца. «Политекс» 2000. — Изд. 2е испр. и доп.- СПб.- 115 с.
61. Земцовский Э.В. Соединительнотканые дисплазии сердца. – СПб, 2002. – 115 с.
62. Земцовский Э.В. Наследственные нарушения соединительной ткани: Конспект врача // Мед. газета. – 2010. – № 37. – С. 11-12.
63. Золотарева Н.А. Особенности метаболизма наследственных соединительнотканых дисплазий // Укр. ревматол. журн. – 2003. – № 3 (13). – С. 53-54.
64. Игнатьева Г.А. Современные представления об иммунитете (контуры общей теории) // Пат. физиол. – 2003. – № 2. – С. 2-7.
65. Ильенкова Н.А. Оценка влияния комплексного лечения бронхиальной астмы на уровень контроля заболевания у детей // Рос. вестн. перинатол. и педиатр. – 2009. – № 1. – С. 76-79.
66. Ильина Н.И., Хаитов Р.М. Эпидемиология аллергии, астмы – в чем причина // Европейский конгресс по астме: Науч. тр. – М., 2001. – Т. 2, № 3. – С. 35.

67. Карунас А. С., Измайлова А. Р., Загидуллин Ш. З. Исследование молекулярно-генетических основ предрасположенности к бронхиальной астме в Башкортостане // Медицинская генетика. -2004. № 6. - С. 284-289.
68. Кириллов С.М. БА И ХОБЛ: общность и различия у больных БА (лабораторные сопоставления) // Вестн. новых мед. технологий. – 2007. – № 3. – С. 130-131.
69. Кириллов С.М. Патология пищеварительной системы у больных с бронхиальной астмой и ХОБЛ // Вестн. новых мед. технологий. – 2007. – № 3. – С. 121-123.
70. Кириллов С.М., Божьев В.И., Пачугин Ю.И. и др. Патология пищеварительной системы у больных с бронхиальной астмой: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Саратов, 2001. – 12 с.
71. Клименко В.А. Внекардиальные проявления недифференцированной дисплазии соединительной ткани // Клин. мед. – 2003. – № 10. – С. 4-7.
72. Ключева М.Г., Рывкин А.И., Троицкая И.Н. Особенности психовегетативных нарушений у подростков с бронхиальной астмой // Педиатрия. – 2004. – № 5. – С. 61-64.
73. Княжеская Н.П. Место форадила (формотерола фумарата) в терапии бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких// Пульмонология. - 2002. - №2. - С. 88-92.
74. Козлик О.В. Ближайшие и отдаленные результаты длительной терапии ингаляционными глюкокортикоидами детей с бронхиальной астмой // Педиатрия. – 2000. – № 2. – С. 34-42.
75. Кондюрина Е.Г. ОРВИ и бронхиты // Леч. врач. – 2005. – № 9. – С. 28-32.
76. Кондюрина Е.Г. Профилактика респираторных инфекций при бронхиальной астме у детей в возрасте от 1 до 5 лет // Педиатрия. – 2006. – №5. – С. 72–76.
77. Кондюрина Е.Г. Профилактика и коррекция вегетативных нарушений у детей // Леч.врач. – 2010. – № 5. – С. 83-85.
78. Корвяков С.А. Влияние инфекционных факторов на течение бронхиальной астмы // Пульмонология. – 2007. – №5. – С. 33-39.

79. Коровина Н.А, Гаврюшова А.П. Кардиальные проявления дисплазии соединительной ткани у детей // Педиатрия 2000. - №5. – С. 42 –46
80. Коровина Н.А., Тарасова А.А., Кадымов Н.А. Состояние соединительной ткани сердца у детей при бронхиальной астме // Педиатрия. – 2008. – Т. 87, №4. – С.33 -37.
81. Кошкин В.М., Минаев С.В., Спасивцев Ю.А., Кнорринг Г.Ю. Полиферментные препараты в хирургической практике. – СПб, 2004. – 112 с.
82. Красвина Д.А. Соединительнотканые дисплазии у детей, их диагностика и лечение. – СПб, 2004. – 40 с.
83. Крючков Н.А. Биологические модели IgE-зависимой бронхиальной астмы: методологические особенности и перспективы применения // Вестн. РАМН. – 2010. – № 7. – С. 22-28.
84. Кузнецова Л.В. Рост аллергических заболеваний – проблема современного человечества // Мед. газета «Здоровье Украины». – 2001. – № 4. – С. 5-6.
85. Кузнецова Н.И., Балаболкин И.И., Кузнецова О.Ю. Применение полиоксидония при бронхиальной астме у детей // Иммунология. – 2003. – № 5. – С. 293-296.
86. Кузьменко И.В. Дифференцированная терапия бронхообструктивного синдрома у детей первого года жизни с тимомегалиєю: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Киев, 2004. – 18 с.
87. Лебеденко Т.Н. Клинико-морфологическая характеристика хеликобактер-ассоциированного гастрита у больных с дисплазией соединительной ткани: Дис. ...канд. мед. наук. – Омск, 1999. – 157 с.
88. Лотовська Т.В. Клинико-патогенетические особенности, диагностика и усовершенствование лечения бронхообструктивного синдрома у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Харьков, 2002. – 20 с.
89. Лукьянов С.В., Середа Е.В., Духанин А.С. Клеточная рецепция при бронхиальной астме и других бронхообструктивных заболеваниях у детей // Рос. педиатр. журн. – 2002. – № 6. – С. 45-47.

90. Мавлонова Ш.С. Клинико-патогенетическое обоснование иммуномодулирующей терапии обструктивного бронхита у детей раннего возраста: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Ташкент, 2002. – 20 с.
91. Макарова Е.Н., Зайцева О.В., Малиновская В.В. Продукция интерферонов у детей с бронхиальной астмой, часто болеющих респираторными инфекциями // Материалы 12-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. – М., 2002. – С. 54.
92. Малахов А.Б., Макерова С.А., Малахов М.А. и др. Новые возможности в лечении бронхообструктивного синдрома у детей // Пульмонология. – 2001. – № 4. – С. 55-59.
93. Маматкулов Х.М. Клинико-иммунологическая эффективность IRS-19 при острых пневмониях у детей раннего возраста // Пробл. биол. и медицины. – 2003. – № 3-1. – С. 44-46.
94. Мамедов Д.Т., Агаева К.А., Гаджиев С.Д. Применение тайледа в лечении БА // Материалы 3-го съезда иммунологов и аллергологов СНГ. – Сочи, 2000. – Т. 1. – С. 65.
95. Маркова Т.П. Новые направления в диагностике аллергических заболеваний // Леч. врач. – 2006. – № 4. – С. 69-71.
96. Марушко Ю.В. Клинико-бактериологическая и иммунологическая характеристика детей, которые часто болеют, и дифференцированные методы их лечения: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Киев, 2000. – 36 с.
97. Маршалкина Т.В., Ормантаев К.С., Байжанова и др. Оценка уровня общего IgE и ИЛ-4 при хронических неспецифических обструктивных заболеваниях легких у детей // Материалы 3-го съезда иммунологов и аллергологов СНГ. – Сочи, 2000. – Т. 1. – С. 78.
98. Масудов К.А. Совершенствование методов реабилитации больных бронхиальной астмы на амбулаторном этапе лечения // Пульмонология. – 2007. – № 5. – С. 29-32.
99. Масюк В.С. Состояние иммунной системы у детей в районе экологического неблагополучия // Российский педиатрический журнал. – 2003. – № 4. – С. 52-53.

100. Мизерницкий Ю. Бронхообструктивный синдром при острых респираторных инфекциях у детей // Мед. газета . – 2008. – № 33. – С. 8-9.
101. Митин Ю.А., Нестерева А.В. Клинико-иммунологические особенности аллергических ринитов при их сочетании с атопической бронхиальной астмой у детей // Аллергология. – 2005. – № 2. – С. 3-7.
102. Назаренко И.М., Кузьменко Л.Г., Петрук Н.И. Особенности фагоцитоза, иммунного и интерферонового статусов у детей раннего возраста с рецидивирующим обструктивным бронхитом // Педиатрия. – 2001. – № 5. – С. 20-23.
103. Назаров О.А. Современные аспекты лечебно-реабилитационных мероприятий при бронхиальной астме у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Воронеж, 2004. –17 с.
104. Намазова Л.С. Бронхиальная астма // Леч.врач. – 2006. – №4. – С. 10-19.
105. Насанова Н.Т. Системы заболевания соединительной ткани: этиология и патогенез // Врач. – 2000. – № 9. – С. 3-5.
106. Науменко Н.В. Оптимизация противовоспалительной терапии бронхиальной астмы у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Харьков, 2002.–20 с.
107. Национальная программа «Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы», пересмотр 2006 г. – М.: Атмосфера, 2007. – С. 96.
108. Невзорова В.А., Суворенко Т.Н., Коновалова Е.Н. Апоптоз и воспаление при бронхиальной астме // Тер. арх. – 2001. – № 12. – С. 92-96.
109. Непомяща В.А. Эпидемиология и профилактика синдрома внезапной смерти у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Киев, 2004. – 20 с.
110. Нестеренко З.В. Врожденная дисплазия соединительной ткани и обструктивные бронхиты у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Луганск, 1999. – С. 15-16.
111. Нечаева Г.И. Дисплазия соединительной ткани: основные клинические синдромы, формулировка диагноза, лечение // Леч. врач. – 2008. – № 2. – С. 22-23.

112. Нечаева Г.И., Викторова И.А., Друк И.В. и др. Бронхиальная астма, ассоциированная с наследственной дисплазией соединительной ткани // Профилактика заболеваний и охрана здоровья. – 2003. – № 6. – С. 26-30.
113. Нечаева Г.И., Викторова И.В., Друк И.В., Вершинина М.В. Бронхиальная астма на фоне дисплазии соединительной ткани: особенности клинической картины // Центр.-Азиат. мед. журн. – 2003. – Т. IX (Прил.1). – С. 88-90.
114. Нечаева Г.И., Викторова И.В., Друк И.В., Вершинина М.В. Дисплазия соединительной ткани: Пульмонологические аспекты // Пульмонология. – 2004. – № 2. – С. 116-120.
115. Нечаева Г.И., Друк Н.В., Овсянников Н.В. Психологический профиль больных бронхиальной астмой, ассоциированной с дисплазией соединительной ткани // Фармакотерапия, диагностика и реабилитация в клинике внутренних болезней: Материалы 1-го Сибирского конгресса «Человек и лекарство». – Красноярск, 2003. – С. 123-124.
116. Овчаренко С.И. Бронхиальная астма: диагностика и лечение // Рус. мед. журн. – 2002. – Т. 10, № 17. – С. 25-27.
117. Одинец Ю.В., Панфилова Е.А. Клинико-биохимические сопоставления при синдроме дисплазии соединительной ткани сердца у детей // Рос. вестн. перинатол. и педиатр. – 2005. – № 5. – С. 28-31.
118. Олейник О.В. Клинико-иммунологическая характеристика бронхиальной астмы у детей раннего возраста (дифференцированный диагноз, лечение, прогноз): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Одесса, 2004. – С. 20.
119. Орлова Н.А. Дисплазия соединительной ткани и структурно-функциональное состояние эндотелия у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Уфа, 2008. – С. 3-5.
120. Орлова Н.А., Исамгулова Н.Н., Бикташева А.Р. Состояние гепато-билиарной системы у детей, больных бронхиальной астмой. // «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины»

- Материалы 5-й Тихоокеанской международной НПК студентов и молодых ученых. - Владивосток., 2004.- С.35.
121. Осадчук М.А., Капустина В.М. Белковосвязанный оксипролин плазмы крови при остром вирусном гепатите // Лаб. дело. – 1987. – № 7. – С. 508-509
122. Практическая пульмонология детского возраста; Под ред. В.К. Таточенко. – М.: Медпрактика, 2000. – 268 с.
123. Проксекова Е.В., Гельцер Б.И., Шестовская Т.Н. Влияние базисной терапии на качество жизни детей с бронхиальной астмой // Пульмонология. – 2002. – № 1. – С. 82-84.
124. Рахманова Л.К., Турсунова Д.М., Камалов З.С. Эффективность препарата вобэнзима при лечении часто болеющих детей на фоне лимфатического диатеза // Материалы 5-го съезда педиатров Узбекистана. – Ташкент, 2004. – С. 210.
125. Ремизов А.П. Системная энзимотерапия хронической хламидийной инфекции // Журн. дерматовенерол. и косметол. – 2001. – № 2. – С. 60.
126. Рыбакова К.Д., Кузьмичева Н.А. Биохимические методы диагностики наследственных болезней. – М., 1984. – 60 с.
127. Сепиашвили Р.И., Мачарадзе Д.Ш. Эволюция терапии бронхиальной астмы // Европейский конгресс по астме. – 2001. – Т. 1, № 1-2. – С. 66-69.
128. Скачкова М.А. Бронхолегочная патология у детей в промышленном городе / М.А. Скачкова // Росс, педиатрический журнал.- 2003.- №2.-С. 31-35.
129. Спичак Т.В. Роль хламидийной инфекции при бронхиальной астме у детей //Педиатрия. – 2009. – Т. 87.№ 2. С. – 19-26.
130. Тимофеева Е.П. Дисплазия соединительной ткани у детей с врожденными аномалиями развития органов мочевой системы. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Новосибирск, 1996. – С. 3-5.
131. Таджиева Г.З. Оценка эффективности комплексного лечения детей со среднетяжелой бронхиальной астмой при пециломикозе // Вестник врача. Самарканд. – 2008. – № 2. С. – 34-37.

132. Утц И.А., Городкова Е.Н. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани у детей // Педиатрия. – 2008. – № 2. – С. 117-118.
133. Федосеев Г.Б. Аллергология: – СПб.: Норммедиздат, 2001. – Т. 1. – СПб.: Норммедиздат, 2001. – Т. 1. – 815 с.; Т. 2. – 464 с.
134. Черкушенко Е.Ф. Актуальные вопросы иммунокорригирующей терапии при аллергических заболеваниях // Астма и аллергол. – 2002. – № 1. – С. 37-41.
135. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма // Рос. мед. журн. – 1996. – № 2. – С. 7-10.
136. Чучалин А.Г. – можем ли мы нормализовать качество жизни у детей с астмой // Аллергология – 2004. – №1. – С. 3-11.
137. Чучалин А.Г. – Роль респираторных инфекции в обострениях БА // Пульмонология – 2007. – № 5. – С. 14-18.
138. Шамсиев Ф.М., Кодиров М.К., Файзуллаева Н.Х. Эффективность применения Беклазон-Эко у детей с бронхолегочной патологией // Материалы 5-го съезда педиатров Узбекистана. – Ташкент, 2004. – С. 277-278.
139. Шамсиев Ф.М., Хайдарова М.М., Мусаходжаева Д.А., Мирсалихова Н.Х. Эффективность рибомунила при лечении бронхолегочной патологии у детей // Пробл. биол. и медицины. – 2003. – № 3. – С. 94-97.
140. Шахназарова М.Д. – Бронхо-легочная патология у детей при моногенных заболеваниях соединительной ткани. // Российский вестник перенатологии и педиатрии. 2007. – №3. – С. 28-31.
141. Шиляев Р.Р., Шалькова С.Н. Дисплазия соединительной ткани и ее связь с патологией внутренних органов у детей и взрослых // Вопр. соврем. педиатр. – 2003. – Т. 2, № 5. – С. 61-67.
142. Ширшев С.В., Лопатина В.А. Изменения некоторых показателей иммунного статуса и уровня кортизола при рецидивирующем обструктивном бронхите у детей. Иммунокоррекция полиоксидонием // Мед. иммунол. – 2003. – Т. 5, № 5-6. – С. 555-562.

143. Якушенко М.Н., Камышева Е.А. Дифференциальная диагностика бронхообструктивного синдрома у детей раннего возраста // Материалы 12-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. – М., 2002.
144. Aalbers R., Backer V., Kave T.T.K. et al. Adjustable dosing with budesonide/formoterol reduces the rate of asthma exacerbation compared with fixed dosing salmeterol/fluticasone // *Allergy Clin. Immunol.* – 2003. – Vol. 15 (suppl.1). – P. 50.
145. Abul-Ainine A., Luyt D. Short term benefits of adrenaline in bronchiolitis: a randomized controlled trial // *Arch. Dis. Child.* – 2002. – Vol. 86 – P. 276-279.
146. Aubier M., Pieters W. R., Schlosser N. J., Steinments K.O. Salmeterol. Fluticasone propionate in combination in a Discus inhaler is effective and safe in the treatment of steroid-dependent asthma // *Respir. Med.* – 1999. – Vol. 93. – P. 876-884.
147. Barnes P.J., Albert R., Spiros J.J. et al. *Comprehensive Respiratory Medicine.* – UK: Harcourt Publishers limited, 2001. – Vol. 34. – P. 34-10.
148. Bateman T.D., Bousquet J., Braunstein G.L. Is over all asthma control being achieved? A hypothesis-generating study // *Europ. Respir. J.* – 2001. – Vol. 17, № 4. – P. 589-595.
149. Bertrand P., Aranibar H., Castro E., Sanchez I. Efficacy of nebulized epinephrine versus salbutamol in hospitalized infants with bronchiolitis // *Pediatr. Pulmonol.* – 2001. – Vol. 31, № 4. – P. 284-288.
150. Bjorksten B., Sepp E., Julge K. et al. Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life // *Allergy Clin. Immunol.* – 2001. – Vol. 108. – P. 516-52.
151. Bousquet, P. J., Daures J. P. Modelization of cost assessment in childhood asthma is essential for policy makers // *Allergy.* – 2005. - v. 60. - P. 135-7
152. Buist S. Development of evidence for inhaled therapeutic interventions in asthma // *Europ. Respir. Rev.* – 1998. – Vol. 58, № 8. – P. 322-323.
153. Campbell A.M. Bronchial epithelial cells in asthma // *Allergy.* – 1997. – Vol. 52, № 5. – P. 483-490.

154. Catlett I.M., Xie P., Hostager B.S. Signallis through MUC class II molecular bloks CD 95– induced apoptosis // *J. Immunol.* – 2001. – Vol. 166, № 10. – P. 6019-6024.
155. Colden D.B., Kagey-Sobotka A., Lichtenstein L.M. Survey of patients after discjntinuing venom immunotherapy // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2000. – Vol. 105. – P. 385.
156. Cornican L., O’Sullian S., Burke G.M. IFN-gamma bat not IL-4 T cells of the asthmatic bronchial wall show increased incidence of apoptosis // *Clin. Exp. Alletgy.* – 2001. – Vol. 31, № 5 – P. 731-739.
157. Eriesson K., Bantje N.A., Huber R. et al. Cost-effectiveness of budesonide and formoterol of in a single inhaler compared to fluticasone in the treatment of asthma // *Europ. Respir. J.* – 2001. – Vol. 18 (Suppl. 33). – P. 1575.
158. Grzegorezyk J., Kowalski M.Z., Pilat A. Increased apoptasis of peripheral blood mononuclear cells in patients with perennial allergic asthma/rhinitis: relation to serum markers of apoptosis // *Mediators Inflamm.* – 2002. – Vol. 11, № 4. – P. 225-233.
159. Hariprakash S., Alexander J., Carroll W. et al. Randomized controlled trial of nebulized adrenaline in acute bronchiolitis // *Pediatr. Allergy Immunol.* –2003. – Vol. 14, № 2. – P. 134-139.
160. Hartling L., Wiebe N., Russell K. et al. A meta-analysis of randomized controlled trials evaluating the efficacy of epinephrine for the treatment of acute viral bronchiolitis // *Arch. Pediatr. Adolese Med.* – 2003. – Vol. 157, № 10. – P. 957-964.
161. Hartling L., Wiebe N., Russell K. et al. Epinephrine for bronchiolitis // *Cochrane Rev.* – Issue 1. – 2004.
162. Jonson M., Coleman R. Mechnisnes of action Beta-2-adrenoceptor agonists // Bisse W., Holgate S., eds. *Astma and Rhinitis.* Blackwell science. – 1995. – P.1278-1308.
163. Jung T., Moessner R., Dieckhoff K. et al. Mechanisms of deficient interferon–gamma production in atopic diseases // *Clin. Exp. Allergy.* – 1999. – Vol. 29, № 7. – P. 912-919.

164. Kellner J.D., Ohlsson A., Gadomski A.M., Wang E.E.L. Bronchodilator for bronchiolitis // *Cochrans Rev. Issus.* –2004. №1. – P. 234-236.
165. Lallo U.G., Malolepszy J., Kosma D. et al. Bedesonide and Formoterol in a single inhaler improves asthma control compared with increasing the doze of corticosteroid in adults the doze of corticosteroid in adults with mild-tomoderate asthma // *Chest.* – 2003. – Vol. 123, № 5. – P. 1480-1487.
166. Lidht W.C. Insect sting Faralary 9 years altervenom treatment (venom allergy fatality) // *Allergy. Clin. Immunol.* – 2001. – Vol. 107. – P. 925.
167. Lodrup Carlsen K.C., Carlsen K.H. Inhaled nebulized adrenaline improves lung function in infants with acute bronchiolitis // *Respir. Med.* – 2000. – Vol. 94. – P. 709-714.
168. Lukyanov S.V., Dukhanin A.S., Belousov Y.B. et al. Adenozine recepcion in children with bronchial asthma // *Annual congress of the European Respiratory Society I.* – Madrid, 1999. – P. 1252.
169. Mandelberg A., Tal G., Witzling M. et al. Nebulized 3% hypertonic saline solution treatment in hospitalized infants with viral bronchiolitis // *Chest.* – 2003. – Vol. 123, № 2. – P. 481-487.
170. Martinez F.D. Role of respiratory infection in onset of asthma and chronic obstructive pulmonary disease // *Clin. Exp. Allergy.* – 1999. – № 29. – P. 53-58.
171. Martinez F.D., Wright A.Z., Taussig Z.M. et al. Asthma and wheezing in the first six years of life // *New Engl. Med.* – 1995. – Vol. 332. – P. 133-138.
172. Mavetinez F.D. Development of wheezing disorders and asthma in preschool children // *Pediarics.* – 2002. – Vol. 109. – P. 362-367.
173. Mazzarella U., Bianco A., Catena E. Th 1/ Th 2 lymphoryte polarization in asthma // *Allergy.* – 2000. – Vol. 55 (suppl. 61). – P.6-9.
174. Mosbech H., Miller U. Side-effects of insect venom immunotherapy: results from an EAACI multicenter study // *European Academy of Allergology and Clinical immunology // Allergy.* – 2000. – Vol. 55. – P. 1005.

175. Mullngr C.C., Scarfone R.J., Ferri L.R. et al. A randomized trial of nebulized epinephrine as albuterol in the emergency department treatment of bronchiolitis // Arch. Pediatr. Adolesc. Med. – 2004. – Vol. 158, № 2. – P. 113-118.
176. North of England evidence based guidelines development project: summary version of methods of evidence based guideline for the primary care management of asthma in adults // Brit. Med. J. – 1996 – Vol. 312. – P.762-766.
177. Novembre E., Frovima G.F., Uenereso et al. Inhibition of exercise induced asthma by nedocromil sodium and sodium cromoglycate in children // Pediatric Allergy Immunol. – 1994. – № 5. – P. 107-110.
178. O'Donohue W.J. Guidelines for the use of nebulizers in the home and at domiciliary sites // Chest. – 1996. – Vol. 109, № 3. – P. 814-820.
179. Orzida B.E, Li X., Hickey B. et al. Vasculiaritu in asthmatic airways: relation to inhaled steroid dose // Thorax. – 1999. – Vol. 54. – P. 289-295.
180. Patel H., Grouin S., Platt R.W. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oral albuterol in infants with mild-to-moderate acute viral bronchiolitis // J. Pediatr. – 2003. – Vol. 142, № 5. – P. 509-514.
181. Patel H., Platt R.W., Pekeles G.S. et al. A randomized, controlled trial of the effectiveness of nebulized therapy with epinephrine compared with albuterol and saline in infants hospitalized for acute viral bronchiolitis // J. Pediatr. – 2002. – Vol. 141, № 6. – P. 818-824.
182. Peat J.K. Prevention of asthma // Ibid. – 1996. – № 9. – P. 1545-1555.
183. Pedersen S. What are the goals of treating pediatric asthma // Pediatric Pulmonol. – 1997. – № 5 (suppl. 15). – P. 22-26.
184. Pohl D., Bockelman C., Forster K. et al. Neonates at risk of atopy show impaired production of interferon-gamma after stimulation with bacterial products // Allergy. – 1997. – Vol. 57, № 7. – P. 732-738.
185. Romagnani S. The role of lymphocytes in allergic disease // Allergy Clin. Immunol. – 2000. – Vol. 105. – P. 399-408.
186. Sarrell E.M., Tal G., Witzling M. et al. Nebulized 3% hypertonic saline solution treatment in ambulatory children with viral bronchiolitis decreases symptoms // Chest. – 2002. – Vol. 122, № 6. – P. 201.

187. Shrewsbury S., Pyke S., Britton M. Meta-analysis of increased dose of inhaled steroid or addition of salmeterol in symptomatic asthma // *Brit. Med. J.* – 2000. – Vol. 320. – P. 1368-1379.
188. Strasser A., O'Connor Z., Dixi V.M. Apoptosis signaling // *Ann. Rev. Biochem.* – 2000. – Vol. 69. – P. 217-245.
189. Tal A., Simon Y., Vermeulen G.H. et al. Budesonide/formoterol in a single inhaler versus inhaled corticosteroids alone the treatment of asthma // *Pediatr. Pulmonol.* – 2002. – Vol. 34, № 5. – P. 342-350.
190. Taylor D.R., Sears M.R., Cockcroft D.W. The beta-agonist controversy // *Med. Clin. North Amer.* – 1996. – Vol. 80. – P. 719-748.
191. Thomas M.J., Kemeny D.M. Novel CD 4 and CD 5 N-ctll subsets // *Allergy.* – 1998. – Vol. 53. – P. 12.
192. Totapally B.R., Demerci C., Zureikat G., Nolan B. Tidal breathing flow-volume loops in bronchiolitis in infancy: the effect of albuterol // *Crit. Care.* – 2002. – Vol. 6, № 2. – P. 160-165.
193. Trautmann A., Schmid-Yrendelmeier P., Kruger R. et al. T cell and eosinophils cooperate in the induction of bronchial epithelial cell apoptosis in asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2002. – Vol. 109, № 2. – P. 329-337.
194. Van Shayck C.P., Bijl-hoffland I.D., Closterman S.Y.V. et al. Potential masking effect on dyspnoea perception by short and long-acting β_2 -agonists in asthma // *Europ. Respir. J.* – 2002. – Vol. 19. – P. 240-245.
195. Wainwright C., Altamirano L., Cheney M. et al. A multicenter, randomized, double-blind, controlled trial of nebulized epinephrine in infants with acute bronchiolitis // *New Engl. J. Med.* – 2003. – Vol. 349, № 1. – P. 27-35.
196. Woolcock A., Lundback B., Ringdal N., Jacques I.A. Comparison of addition of salmeterol to inhaled steroids with doubling of the dose of inhaled steroids // *Amer. J. Respir. Crit. Care. Med.* – 1996. – Vol. 153. – P. 1481-1488.