

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ**

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

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Ташкент – 2011

Работа выполнена в Ташкентской медицинской академии
Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Ахмедова Дилором Ильхамовна

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор
Шамсиев Фуркат Мухитдинович

доктор медицинских наук

Убайдуллаев Сайдулла Абдуллаевич

Ведущая организация: Ташкентский институт усовершенствование
врачей

Защита состоится «__» _____ 2011 года в «___» часов на
заседании Специализированного Совета Д 087.10.01 при Ташкентском
педиатрическом медицинском институте (100140, Ташкент, ул Богишамол,
223)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Ташкентского
педиатрического медицинского института

Автореферат разослан «___» _____ 2011 года

**Ученый секретарь
Специализированного Совета
доктор медицинских наук**

М.К.Шарипова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИССЕРТАЦИИ

Актуальность работы. Бронхиальная астма является одной из актуальных проблем педиатрии, что связано с большой распространенностью, высокой инвалидизацией и значительным снижением качества жизни детей (Княжеская Н.П., 2002; Карнаус А.С. и соавт., 2004; Bousquet J., Daures J.P., 2005), а также тенденцией к увеличению заболеваемости и летальности (Федосеев Г.Б., 2001).

Распространенность бронхиальной астмы в последние десятилетия увеличилась более чем в 10 раз (Скачкова М.А., 2002; Масюк В.С., 2003; Таджиева Г.З., 2008). При этом начало заболевания сместилось на более ранний возраст, сегодня ее нередко диагностируют у детей даже первых месяцев жизни (Зайцева О.В., 2001; Спичак Т.В., 2009). Наряду с бронхиальной астмой, как взрослых, так и среди детей отмечается сочетанное поражение других органов и систем (Нечаева Г.И. с соавт., 2004; Утц И.А., Городкова Е.Н., 2008).

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 (Шиляев Р.Р., Шальнова С.Н., 2003; Нечаева Г.И. с соавт., 2004). 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 (Тимофеева Е.П., 1996, Беляева О.В., 2005, Арсентьев В.Г., 2009, Балаболкин И.И., 2009).

Степень изученности проблемы. Изучению особенностей течения и лечения бронхиальной астмы на фоне ДСТ у детей посвящены единичные работы (Зеленская В.В., 1998), 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 (Земцовский Э.В., 2000). Дисплазия соединительной ткани часто осложняется рецидивирующим и хроническим воспалительным процессом в дыхательной системе, желудочно-кишечном тракте, мочевыделительной

системе и др. (Гавалов С.М., Зеленская В.В.,1999; Лебеденко Т.Н.,1999; Земцовский Э.В., 2000).

Большинство исследователей изучали распространенность отдельных признаков ДСТ в популяции взрослых и детей (Коровина Н.А., Гаврюшова Л.П., 2000). 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 (Бабаян М.Л., Бельмер С.В., 2002; Буланкина Е.В., Чемоданов В.В., 2002).

В связи с 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 CD25 на фоне увеличения CD38 и CD95.

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 гликозаминогликаны.

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-практической конференции молодых ученых (Ташкент, 2004), Республиканской научно – практической конференции, посвященной 100-летию аллергологии (Ташкент, 2006), Республиканской научно-практической конференции «Педиатрия Узбекистана. Реформирование и стратегия развития» (Ташкент, 2007), Республиканской научно–практической конференции «Болалар ва усмирлар саломатлигини муҳофаза қилиш миқийсидаги ютуқлар, муаммолар ва келгусидаги истикболлар» (Ташкент, 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.

ВВЕДЕНИЕ

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснована актуальность и степень изученности проблемы, связь исследовательской работы с тематическим планом НИР ТМА, цель и задачи исследования; основные положения, выносимые на защиту, научная новизна и практическая значимость результатов исследования, внедрение результатов в практику здравоохранения, апробация диссертации, структура и объем диссертации.

В первой главе, посвященной обзору литературы, рассматриваются современные направления в решении проблем бронхиальной астмы у детей, вопросы дисплазии соединительной ткани и ее влияние на течение соматической патологии у детей.

Во второй главе изложен материал и методы исследования. Обследовано 124 детей, из которых 30 детей - с БА, 54 детей - с БА на фоне

ДСТ. Контрольную группу составили 40 практически здоровых детей, из которых 20 – дети в возрасте 1-3 лет, 20 – дети в возрасте 4-15 лет.

Клиническое обследование включало сбор анамнестических данных с определением акушерского анамнеза матери, наследственного предрасположения к аллергическим заболеваниям, анамнеза жизни ребенка, перенесенных заболеваний, сроков и характера начала БА, оценку общего состояния. Диагноз ставился на основании жалоб, объективного осмотра, лабораторных и рентгенологических методов исследования согласно классификации клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей (1995). При постановке диагноза бронхиальной астмы использована классификация GINA (2002, 2006).

Как показали наши исследования, в основной группе преобладали дети до 3-х лет (45,2%), а в группе сравнения - дети старше 3-х лет (54,7%). В обеих группах преобладали мальчики.

Всем детям наряду с общими клиническими анализами были проведены исследования иммунологического статуса, биохимические исследования, а также определение уровня кальция и магния в сыворотке крови. Наряду с общепринятыми инструментальными исследованиями у детей в возрасте старше 5 лет проводили пикфлоуметрию, у детей до 5 летнего возраста - пульсоксиметрию.

Для определения эффективности предложенного лечения дети с БА на фоне ДСТ были распределены в 2 группы:

1-я группа – дети, получавшие наряду с традиционной терапией Вобэнзим (n=30).

2-я группа – дети, получавшие традиционное лечение (n=24).

Традиционная терапия проводилась согласно Национальной программе «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» GINA (2006).

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

Наблюдение за детьми проводили и после выписки из стационара через 1, 12 месяцев. При этом проведена оценка клинических данных (жалобы со стороны родителей, данные анамнеза и объективного осмотра), данных пикфлоуметрии и пульсоксиметрии. Изучалось изменение показателей иммунологического статуса и биохимических данных: оксипролина и гликозамингликанов (ГАГ).

Для статистических расчетов использовали стандартные (MS Excel 2002, Statistica 6,0) программы. Проведен корреляционный анализ по Пирсону. Различия оценивались при помощи t- критерия Стьюдента. Для оценки статистической достоверности полученных результатов были приняты следующие уровни значимости: $p < 0,001$, $p < 0,01$, $p < 0,05$.

В третьей главе (результаты собственных исследований) описана клиническая характеристика исследуемого материала. В работе проведено

комплексное обследование 124 детей в возрасте от 12 месяцев до 15 лет, среди которых 63,0% составили мальчики и 36,9% - девочки.

Проведен анализ анамнестических данных, течения беременности и родов, хронических генитальных и экстрагенитальных заболеваний матерей.

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

Необходимо отметить, что БА развивалась в возрасте 1-3 лет чаще у 30 детей с ДСТ (55,5%), чем у детей без проявлений ДСТ (26,6%).

Изучение преморбидного фона у детей с БА выявило, что у детей основной группы чаще встречались рахит II степени (45%), анемия II степени (40%), избыточный вес (30%), экссудативно-катаральный диатез (ЭКД) и аллергическая настроенность с одинаковой частотой (42,5%).

Клиническими критериями отбора являлось наличие у ребенка одного или двух признаков стигм дизэмбриогенеза, 6 и более внешних фенотипических признаков ДСТ.

У детей с БА на фоне ДСТ (основная группа) 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%), изменения формы черепа (43%), большие оттопыренные уши (44,4%), нарушение прикуса (22,2%), сколиоз (18,5%), истерченность языка (16,7%), миопия (14,8%), гипертелоризм (12%), деформация грудной клетки (7,4%), приросшие мочки ушей (3,7%).

У каждого третьего ребенка основной группы отмечалось сочетание нескольких внешних фенотипических признаков (5-6) и стигм дизэмбриогенеза. В группу детей без ДСТ были включены дети с наличием менее 3 внешне фенотипических признаков.

Наиболее частыми висцеральными проявлениями у детей данной группы были: дискинезия желчевыводящих путей (31,4%), дополнительная хорда (27,9%), деформация желчного пузыря (24%), пролапс митрального клапана (9,2%). У детей группы сравнения дискинезия желчевыводящих путей составила 8,6%, деформация желчного пузыря -5,2%. Клинические признаки отличались выраженностью и длительностью проявления, приступный период разделялся на дневной (35,1%) и ночной (64,8%).

Достоверно чаще у девочек с ДСТ регистрируются жалобы на приступы удушья ночью (64%), чувство тревоги (64%), боли в животе (27%), головные боли (51,8%), боли в области сердца (37%).

Анализ клинических проявлений показал, что у детей с БА на фоне ДСТ клиническая симптоматика была более выраженной и держалась более продолжительное время, но при этом продолжительность

малопродуктивного кашля и сухих хрипов в среднем была соответственно на 2 и 3 дня меньше по сравнению с детьми с БА без ДСТ.

Снижение показателей сатурации до 91% (тяжелая степень гипоксии) отмечалось до лечения в межприступный период у 9 (16,6%) детей основной группы, и 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%), а персистирующая – у 8 (26,6 %) обследованных детей.

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 наслоение острого респираторного заболевания – соответственно у 10 (18,5%) и 9 (30%) детей, воздействие ирритантов – у 12 (14,2%) и 5 (16,6%) детей.

Причиной возникновения тяжелых обострений бронхиальной астмы у детей основной группы чаще являлось изменение метеоусловий (49 %), нарушение психо-эмоционального статуса (68%): быстрая утомляемость, гиперреактивность, эмоциональная лабильность, нарушение сна, головная боль, беспокойство. У школьников отмечалась быстрая усвояемость теоретических и практических уроков, гипертрофированная моторика речи. Предвестники приступа бронхиальной астмы за 1,5-2 часа выражались беспокойством и гипермоторикой речи.

Для определения прогностических критериев нами были изучен ряд биохимических показателей – оксипролин, гликозаминогиканы, кальций и магний.

Полученные результаты показали, что у детей с БА на фоне ДСТ независимо от возраста было выявлено повышение уровня всех фракций оксипролина, а 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. 1)

Таблица 1

Показатели оксипролина у детей (M ± m) мкг/мл

Группы	Контрольная группа		Основная группа		Группа сравнения	
	n=20	n=20	n=30	n =24	n =8	n =22
Возраст	до 3-х лет	> 3-х лет	до 3-х лет	> 3-х лет	до 3-х лет	> 3-х лет

ОП.общ.	15,8±0,6	16,1±0,6	35,9±1,8**	40,4±1,5**	24,7±2,9**°	29,0±2,5**°°
ОП.связ.	8,0±0,29	9,2±0,54	18,8±1,0**	21,1±1,1**	13,4±1,4**°	15,3±1,3**°°
ОП.своб.	7,81±0,45	6,9±0,85	15,8±0,7**	17,3±0,6**	9,3±1,03°	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 старше 3-х лет основной группы уровень общего оксипролина превышал контрольные значения в 2,5 раза, а в группе сравнения – в 1,8 раза.

У детей основной группы независимо от возраста, даже в период ремиссии сохранялось повышение уровня всех фракций оксипролина. Как известно, высокий уровень оксипролина в плазме крови даже при отсутствии клинических признаков БА может свидетельствовать о неблагоприятном прогнозе.

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 на фоне ДСТ уровень ГАГ превышал контрольные значения в 6-7 раз. Но в отличие от детей с ДСТ, у детей 2 группы сравнения уровень ГАГ был выше контроля в 4,7-5,1 раз (табл. 2).

Таблица 2

Уровень глюкозаминогликанов у детей($M \pm m$) мг/сут

Группы	Контрольная группа		Основная группа		Группа сравнения		
	п	n=20	n=20	n=30	n =24	n =8	n =22
Возраст	до 3-х лет	> 3-х лет	до 3-х лет	> 3-х лет	до 3-х лет	> 3-х лет	
ГАГ		2,5±0,6	4,8±0,8	17,9±0,8**	29,2±1,6**	12,76±1,7** °	22,3±2,07* * °

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

Для осуществления организмом опорной и двигательной функции требуется поддержка в виде экзоскелета и эндоскелета. Кроме кальция и фосфора, в костях накапливаются также значительное количество магния и натрия. Нарушения обмена кальция и магния может быть связано с результатом наследственного дефекта всасывания в кишечнике, либо недостаточного усвоения или поступления с пищей, а также за счет гипосекрецией паратиреоидного гормона.

У основной группы детей с БА на фоне ДСТ, наблюдалось снижение содержание кальция ($1,77 \pm 0,12$ ммоль/л) в 1,5 раза ($p < 0,05$), по сравнению контрольной группой ($2,67 \pm 0,25$ ммоль/л), содержания магния ($0,71 \pm 0,8$ ммоль/л) – в 1,9 раза ($p < 0,01$) по сравнению с контрольной группой ($1,35 \pm 0,16$ ммоль/л).

Установлена корреляционная связь между биохимическими параметрами у детей с бронхиальной астмой. У детей с БА на фоне ДСТ отмечается сильная положительная связь 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 корреляционная связь слабая.

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.

Для определения влияния ДСТ на иммунный статус детей с БА изучено состояние 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.

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±0,1% в то время, как у больных детей с ДСТ составил 0,68±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 крови 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 на фоне ДСТ – 29,3±1,8(абс, %,) и 879±49 кл/мкл (p<0,001).

Относительное содержание В-лимфоцитов, выявляемое по экспрессии CD20⁺-рецепторов в периферической крови, у больных до 3-х лет при БА на фоне ДСТ и без ДСТ имело достоверную тенденцию к снижению. Наименьшая экспрессия CD20⁺ отмечена у детей при БА с ДСТ (p<0,001).

Оценка продукции основных классов иммуноглобулинов А, М, G выявила угнетение этих систем в острой фазе БА. В среднем содержание иммуноглобулинов А (0,6±0,05)г/л, М (0,8±0,07) г/л, G (6,5±0,3) г/л у детей основной группы было в 1,5; 1,6; 1,6 раза меньше показателей здоровых детей, а у детей группы сравнения А (0,8±0,06) г/л, М (1,02±0,02) г/л, G (1,02±0,02) г/л – в 1,1; 1,2; 1,2 раза меньше (p<0,05) (табл.3).

Таблица 3

Показатели гуморального иммунитета у детей с БА до лечения

Показатель	Контрольная группа n=20	Основная группа, n=30	Группа сравнения, n=8
------------	-------------------------	-----------------------	-----------------------

Ig A, г/л	0,90±0,05	0,6±0,05**	0,8±0,06* °
Ig M, 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 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.

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. Эти данные указывают на то, что у детей при БА с ДСТ происходит угнетение функциональной активности Т-лимфоцитов (табл. 4).

Таблица 4

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

Группы	Контрольная группа		Основная группа		Группа сравнения		
	п	п=20	п=20	п=30	п=24	п=8	п=22
Возраст		До 3-х лет	Старше 3-х лет	До 3-х лет	Старше 3-х лет	До 3-х лет	Старше 3-х лет
CD 25,%		27,9±1,2	28,1±1,2	19,7±1,7**	22,4±1,4*	24,0±1,3* °	25,3±0,15*°
CD 38,%		22,7±2,2	24,0±1,7	32,7±2,0**	33,5±1,5**	27,9±1,3* °	29 ±,1,1*°
CD 95,%		26,7±1,4	25,1±1,9	36,8±2,7**	37,1±1,6**	30,6±1,4* °	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

При изучении уровня CD38⁺ (маркера активированных Т- и В-лимфоцитов) и CD95⁺ (маркера апоптоза) обнаружено увеличение лимфоцитов с рецепторами CD38⁺ и CD95⁺, превышающими контроль. При этом у детей с ДСТ содержание CD95⁺, CD38⁺ было выше, 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.

Исследования показали, что у детей старше 3-х лет с БА на фоне ДСТ регистрировались аналогичные изменения клеточного и гуморального иммунитета.

Таким образом, у детей с БА независимо от наличия ДСТ 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⁺. По-видимому, 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.

В четвертой главе анализируются данные проведенного лечения детей с БА в зависимости от наличия ДСТ. Учитывая, что при ДСТ сопровождается наряду с системным дефектом соединительной ткани наследственной или врожденной 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.

На основании этого, в комплексную терапию 30 детей с БА на фоне ДСТ (1-я группа) наряду с традиционным лечением после приступного периода был включен Вобэнзим в дозе 6 мг/кг в течение 1 месяца. Группу сравнения составили 24 пациента (2-я группа) с БА на фоне ДСТ, находившихся на традиционном лечении.

Сравнительный анализ показал, что 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 приступов удушья как днем, так и ночью. Применение в комплексной терапии детей с БА на фоне ДСТ Вобэнзима способствовало также значительному улучшению клинико-функциональных показателей: удлинялся период ремиссии 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 - $9,5 \pm 1,2$ дня.

Таким образом, при проведении традиционной терапии наблюдается более медленное купирование обструктивных проявлений у пациентов с ДСТ. У этих больных улучшались соответственно и показатели пикфлоуметрии и сатурации

Для оценки эффективности проводимой терапии в динамике наблюдения были изучены биохимические и иммунологические показатели (рис.1).

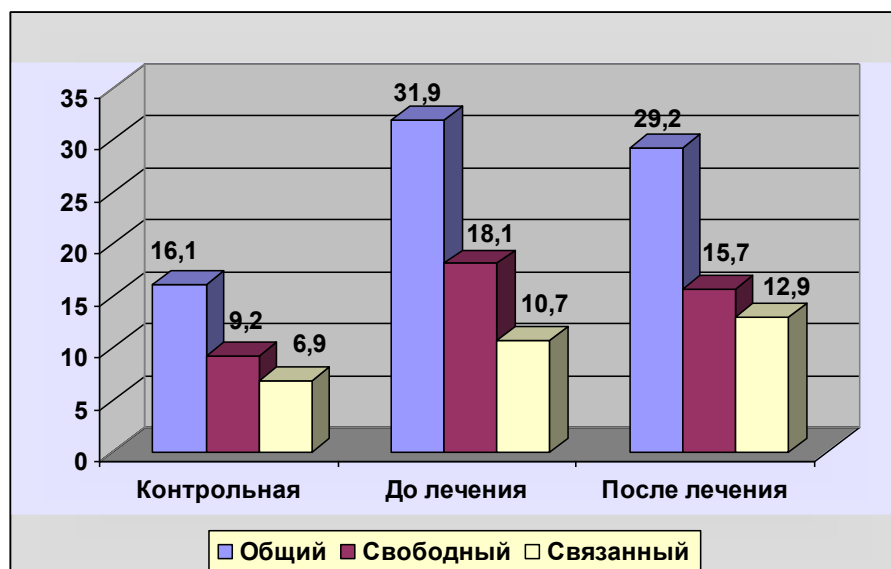


Рис.1. Показатели оксипролина у детей с БА с ДСТ, получавших традиционное лечение

Как видно из рис. 1, у детей с БА на 30-й день после начала традиционной терапии (группа сравнения) наблюдалось незначительное снижение содержания оксипролина и его фракций.

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 ($p < 0,001$) (рис.2).

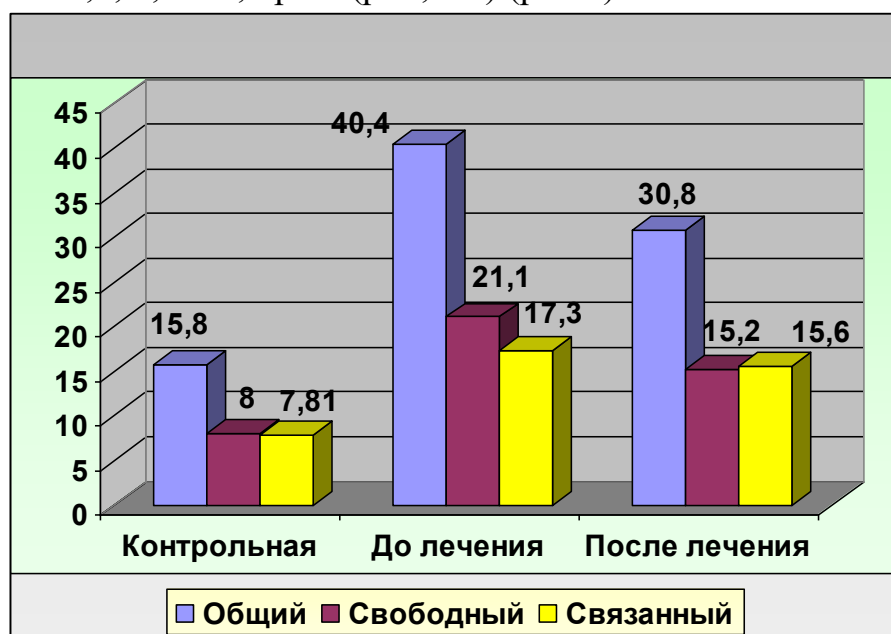


Рис.2. Показатели оксипролина у детей с БА с ДСТ, получавших Вобэнзим

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. 5.)

Таблица 5
Содержание ГАГ (мг/сут) у детей с БА в динамике лечения на 30-й день, (M±m)

Показатель	Контрольная группа, n=20		До лечения		Основная группа, n=54			
					Традиционное лечение + Вобэнзим, n=30		Традиционное лечение, n=24	
Возраст детей	До 3-х	Ст. 3-х	До 3-х	Ст. 3-х	До 3-х	Ст. 3-х	До 3-х	Ст. 3-х
ГАГ	2,5±0,6	4,8±0,8	17,9±0,8**	29,2±1,6**	8,2±1,6*** ^{oo}	14,3±1,4** ^{oo}	12,5±1,5* ^{o•}	21,5±2,5*** ^{o•}

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-(СД3⁺) и В-лимфоцитов (СД20⁺) достоверно увеличились (p<0,05), но абсолютные значения Т-лимфоцитов (СД3⁺) не изменились.

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

Так, показатели СД25⁺ повысились в 1,1 раза, а значение СД38⁺ и СД95⁺ 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±0,07 г/л. и 8,2±0,2 г/л (табл. 6).

Таблица 6
Показатели маркеров активации лимфоцитов у детей с БА в динамике лечения

Показатель	Контрольная группа	До лечения	Основная группа	
			(после комплексного лечения)	(после традиционного лечения)
CD 25 ⁺ , %	27,9±1,2	19,7±1,7**	26,5±1,6 ^o	22,5±0,8*** ^{o•}
CD 38 ⁺ , %	22,7±2,2	32,7±2,0**	21,1±2,0 ^{oo}	27,2±1,9 ^{o•}
CD 95 ⁺ , %	26,7±1,4	36,8±2,7**	27,8±1,4 ^o	33,1±1,2 ^{o•}

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.

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 E 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 (табл. 7.).

Таблица 7

Показатели гуморального иммунитета у детей с БА в динамике лечения

Показатель	Контрольная группа	До лечения	Основная группа	
			(после комплексного лечения)	(после традиционного лечения)
Ig A, г/л	1,10±0,05	0,6±0,05**	1,03±0,09 ^{°°}	0,8±0,07* ^{°•}
Ig M, г/л	1,30±0,10	0,8±0,07**	1,2±0,1 ^{°°}	1,1±0,07 ^{°•}
Ig G, г/л	11,3±0,35	6,5±0,3**	10,6±0,4 ^{°°}	8,2±0,2*** ^{°°••}
Ig E, МЕ/мл	69,2±3,8	167,2±9,9**	75,8±6,9 ^{°°}	102,1±10,2 ^{°°•}

Примечание: достоверность различия от контроля (* - $P < 0,05$; ** - $P < 0,001$), от данных до лечения ([°] - $P < 0,05$; ^{°°} - $P < 0,001$) и от данных основной группы ([•] - $P < 0,05$; ^{••} - $P < 0,001$).

Таким образом, изучение влияния Вобэнзима на клиническое течение БА с ДСТ, состояние клеточного и гуморального иммунитета показало, что данный препарат является эффективным средством. Вобэнзим способствовал улучшению иммунологической реактивности, 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

Результаты исследования позволили сформулировать следующие **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 гликозаминогликаны, 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Абдуллаева Д.Т. Состояние соединительной ткани при кардиопатиях у детей, проживающих в экологически неблагоприятных регионах // V съезд педиатров Узбекистана: Сб.тез. – Т., 2004. – С. 18-19.
2. Абдуллаева Д.Т. Воздействие неблагоприятных факторов окружающей среды на развитие полиорганной патологии у детей г. Алмалыка // Назарий ва клиник тиббиётнинг долзарб муоммалари: Ёш олимлар анжуманининг маърузалар тўплами: Т., 2004. – С. 36-38.
3. Абдуллаева Д.Т., Алиева Н.Р. Значение малых форм соединительной ткани на формирование бронхолегочной патологии у детей // Актуальные проблемы заболеваний органов дыхания у детей. Сб. тезис. Респ. науч.-прак. конф. – Т., 2005. - С. 9-10
4. Абдуллаева Д.Т., Халматова Б.Т. Сочетанное поражение желудочно-кишечного тракта у детей с бронхиальной астмой на фоне малых форм дисплазии соединительной ткани // Современные проблемы диагностики,

- лечения и профилактики аллергических заболеваний: Материалы Республиканской научно-практической V-конференции – Т., 2006, - С.33-35.
5. Абдуллаева Д.Т., Ахмедова Д.И., Халматова Б.Т., Нигманова М. Значение дисплазии соединительной ткани в развитии бронхиальной астмы у детей. // Инфекция, иммунитет и фармакология. – Ташкент, 2007. -№1. – С.86-87.
 6. Ахмедова Д.И., Абдуллаева Д.Т., Халматова Б.Т., Ядгарова Д.У. Состояние соединительной ткани при бронхиальной астме у детей из экологически неблагоприятных регионов. // Педиатрия Узбекистана: Реформирование и стратегия развития: Сб. тезис. Респ. науч.-прак. конф. 4-6 октября 2007. - Ташкент, 2007. – С.64-65.
 7. Абдуллаева Д.Т., Ахмедова Д.И., Халматова Б.Т. Лечение бронхиальной астмы у детей с синдромом дисплазии соединительной ткани. Информационное письмо. – Ташкент, 2007. - № 0056. – с. 4.
 8. Ахмедова Д.И., Абдуллаева Д.Т., Халматова Б.Т. Синдром дисплазии соединительной ткани и бронхиальной астмы у детей // Мед. журнал Узбекистана. – Ташкент, 2009. - №-1. – С. 70-73.
 9. Ахмедова Д.И., Абдуллаева Д.Т., Халматова Б.Т. Поражение органов пищеварения у детей с бронхиальной астмой // Узбекистон Республикаси педиатрларининг VI съезди. Тез.тўп. – Ташкент, 2009.- С.49-50.
 10. Абдуллаева Д.Т. Вопросы диагностики и лечения бронхиальной астмы у детей с дисплазией соединительной ткани //Достижения проблемы и перспективы охраны здоровья детей и подростков: Материалы Республиканской научно-практической конференции. – Ташкент, 2010. – С.7-9.
 11. Абдуллаева Д.Т., Сотиболдиева Н.Р. Клинико-биохимические изменения у детей с бронхиальной астмой на фоне дисплазии соединительной ткани // Врач-аспирант. – Воронеж, 2010. – №1(38) - С. 84-88.

Тиббиёт фанлари номзоди илмий даражасига талабгор Д.Т.Абдуллаеванинг 14.00.09 – Педиатрия ихтисослиги бўйича “Болалардаги бронхиал астма ривожланиши ва башоратида бириктирувчи тўқима дисплазиясининг аҳамияти” мавзусидаги диссертациясининг

РЕЗЮМЕСИ

Таянч (энг муҳим сўзлар): болалар, бронхиал астма, бириктирувчи тўқима, дисплазия, даволаш тактикаси.

Тадқиқот объектлари: Тошкент шаҳридаги 1-шаҳар болалар касалхонаси ва 4- клиник касалхона базасида 1 ёшдан 15 ёшгача бўлган 124 нафар болалар текширилган.

Ишнинг мақсади: болалардаги бронхиал астма ривожланиши ва башоратида бириктирувчи тўқима дисплазиясининг аҳамиятини ўрганиш ва даволаш усулларини ишлаб чиқиш.

Тадқиқот методлари: клиник, биокимёвий, иммунологик, функционал, инструментал и статистик.

Олинган натижалар ва уларнинг янгилиги: Бириктирувчи тўқима дисплазияси фонида кечувчи бронхиал астамада клиник-биокимёвий, фенотипик, иммунологик хусусиятлари аниқланган. Биокимёвий ва иммунологик кўрсаткичлар орасидаги корреляцион боғлиқлик аниқланган.

Бириктирувчи тўқима дисплазияси фонида кечувчи бронхиал астма комплекс давосида вобэнзимни қўллашнинг самарадорлиги асослаб берилди.

Амалий аҳамияти: Болалардаги бириктирувчи тўқима дисплазияси фонида кечувчи бронхиал астманинг прогностик мезонлари аниқланди. Бириктирувчи тўқима дисплазияси фонида кечувчи бронхиал астма комплекс даволашда энзимотерапиянинг мақсадга мувофиқлиги кўрсатилган.

Татбиқ этиш даражаси ва иқтисодий самарадорлиги: Диссертация ишининг асосий мазмуни 1-шаҳар болалар касалхонаси, И.Эргашев номли 4-шаҳар клиник касалхонаси болалар бўлими, Республика аллергологик марказларнинг даволаш-диагностик жараёнига, ҳамда Тошкент тиббиёт академияси юқумли касалликлар ва педиатрия кафедраси ўқув жараёнига тадбиқ этилди.

Қўлланилиш (фойдаланиш) соҳаси: педиатрия

РЕЗЮМЕ

диссертации Д.Т.Абдуллаевой на тему: «Значение дисплазии соединительной ткани в развитии и прогнозе бронхиальной астмы у детей» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.00.09 – Педиатрия

Ключевые слова: дети, бронхиальная астма, соединительная ткань, дисплазия, тактика лечения.

Объекты исследования: обследовано 124 детей от 1 года до 15 лет на базе 1 городской детской больницы, 4 городской клинической больницы им.И.Эргашева г.Ташкента

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

Методы исследования: клинические, биохимические, иммунологические, функциональные, инструментальные и статистический.

Полученные результаты и их новизна: Выявлены клинко-биохимические, фенотипические, иммунологические особенности у детей с БА на фоне ДСТ. Определена значимость корреляционной связи между биохимическими и иммунологическими показателями. Обоснована эффективность применения вобэнзима в комплексной терапии БА на фоне ДСТ.

Практическая значимость: Определены прогностические критерии развития бронхиальной астмы у детей с ДСТ. Показана целесообразность включения в комплексную терапию детей с БА на фоне ДСТ препаратов энзимотерапии.

Степень внедрения и экономическая эффективность: Основные положения диссертационной работы внедрены в лечебно-диагностический процесс 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.

Область применения: педиатрия

RESUME

Thesis of Abdullaeva D.T. on the scientific degree competition of the candidate of medical sciences on specialty 14.00.09 – Pediatrics, subject: “Significance of dysplasia for connective tissue in the development and prognosis of bronchial asthma in children”

Key words: children, bronchial asthma, connective tissue, dysplasia, therapeutic tactic.

Subjects of the research: investigation included 124 children at the age from 12 months to 15 years on the base of the city clinical hospitals 1 and 4 in Tashkent.

Purpose of work: to study significance of connective tissue dysplasia in the development and prognosis of bronchial asthma in children and to carry out the methods of treatment.

Methods of research: clinical, biochemical, immunological, functional, instrumental and statistic.

The results achieved and their novelty. Clinical, biochemical phenotypic and immunological peculiarities in children with BA being associated with connective tissue. The significance of correlation al link of DCT were revealed between biochemical and immunological findings were determined. The efficacy of use in complex therapy of BA on the background of vobensym of DCT were proved.

Practical value: The forecast of criteria in development bronchial asthma in children with DCT were determined. The purposefulness of introduction enzymotherapy drugs in complex therapy of children with BA on the background of DCT were shown.

Degree of embed and economic effectivity. the main points of the dissertation have been introduced into the therapeutic-diagnostic process of I city child’s hospital children’s depart me of 4 city clinical hospital by I.Ergashev; Republican allergologic center, and, also Academic process at department of infections diseases and pediatries at Tashkent medical academy.

Field of application: Pediatrics.

Соискатель: