

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ВЕРТЕГЕЛІ АНДРІЙ ОЛЕКСАНДРОВИЧ



УДК: 616.71:616-056.3-053.4/.5-07

**ОСОБЛИВОСТІ ОСТЕОГЕНЕЗУ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД СТАНУ СИСТЕМИ
ІМУНІТЕТУ І ГОРМОНАЛЬНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ КАЛЬЦІЙ-ФОСФОРНОГО
ОБМІНУ ПРИ РЕСПІРАТОРНІЙ ПАТОЛОГІЇ У ДІТЕЙ**

14.01.10 - педіатрія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня доктора
медичних наук

Запоріжжя-2015

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України».

Науковий консультант:

доктор медичних наук, професор **Овчаренко Леонід Сергійович**, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», завідувач кафедри педіатрії та неонатології з курсом амбулаторної педіатрії.

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Леженко Геннадій Олександрович**, Запорізький державний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри госпітальної педіатрії;

доктор медичних наук, професор **Сенаторова Ганна Сергіївна**, Харківський національний медичний університет МОЗ України, професор кафедри педіатрії №1 та неонатології;

доктор медичних наук, професор **Цодікова Ольга Анатоліївна**, Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України, завідувач кафедри поліклінічної педіатрії.

Захист відбудеться “09” грудня 2015 року о 12⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 17.600.02 при Запорізькому державному медичному університеті МОЗ України (69035, м. Запоріжжя, проспект Маяковського, 26).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Запорізького державного медичного університету (69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26).

Автореферат розісланий “06” листопада 2015 р.

Учений секретар
спеціалізованої вченої ради,
професор

Н.С. Михайловська

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Захворювання органів дихання є одними з поширених патологічних станів у дітей як в Україні (Уманец Т.Р. та співавт., 2013), так і у всьому світі (Lee Y.L. et al., 2012). До їх числа відносяться часті повторні (рекурентні) бронхіти (РБ), що реєструються у 2-3 з 1000 дітей віком 1-15 років (Антипкін Ю.Г. та співавт., 2011), та бронхіальна астма (БА), яка складає 5-15 % серед всіх алергічних хвороб дитячого віку (Недельская С.Н. та співавт., 2013). Ці хвороби є небезпечними у разі можливого формування тяжких форм, так й у зв'язку з розвитком локальних та системних ускладнень, зокрема порушень остеогенезу, попередження та лікування яких є нагальною проблемою сучасної педіатрії (Фролова Т.В. та співавт., 2011; Amrein K. et al., 2015).

Перебіг РБ або БА у дітей характеризується частим або тривалим запальним процесом у бронхах, що призводить до певних обмежень способу життя (Леженко Г.О. та співавт., 2012; Сенаторова Г.С., Лупальцова О.С., 2013) і створює умови для погіршення формування кісткової тканини та зниження забезпеченості вітаміном Д (Квашнина Л.В., 2013). Це, в свою чергу, може бути причиною дисфункцій вродженого та адаптивного імунітету, дефектів антиген-специфічної імунної відповіді (Квашнина Л.В., 2013; Turk N. et al., 2014) з підвищенням ризику розвитку інфекційного або алергічного ураження дихальних шляхів, зокрема, РБ або БА (Inamo Y. et al., 2011; Bar Yoseph R. et al., 2015). Алергія, погрішності в дієті, малорухливий спосіб життя здатні порушувати метаболізм кісткової тканини, знижувати мінеральну щільність кісток (МЩК), ушкоджуючи фізичний та імунно-ендокринний розвиток дитини з утворенням системної проблеми (Поворознюк В.В. та співавт., 2012; Цодікова О.А. та співавт. 2012). Крім того, під час терапії та профілактики даних захворювань потрібно враховувати можливі остеотоксичні ефекти медикаментозного навантаження (Mattishent K. et al., 2014).

Отже, наявність у дітей таких захворювань як РБ або БА, формує низку факторів, що впливають на здоров'я та нормальний розвиток дитини, насамперед на один з важливих сучасних маркерів здорового організму – стан кісткової тканини, який залежить від регулярності чергування остеосинтезу та остеорезорбції (Bianchi M.L. et al., 2014). У фізіологічних умовах ці процеси відбуваються постійно, не впливаючи негативно на стан кісток та на фізичний розвиток дитини (Golden N.H. et al., 2014).

На сьогодні біохімічні та інструментальні критерії діагностики, прогнозу, лікування і профілактики порушень остеогенезу у дітей, хворих на РБ або БА, визначені нечітко та не є остаточно стандартизованими (Golden N.H. et al., 2014).

Не існує консенсусу щодо визначення порушень остеогенезу у дітей при дослідженні метаболізму та мінеральної щільності кісткової тканини, інтерпретація яких залежить від антропометричних параметрів, віку дитини, географічного положення місця її проживання (Поворознюк В.В. та співавт., 2012). Недостатньою є доказова база з визначення критеріїв порушень остеогенезу у дітей (Bianchi M.L. et al., 2013), що негативно позначається на тактиці контролю стану кальцій-фосфорного обміну у дитячому віці, адже своєчасна корекція дисбалансу метаболічного забезпечення формування скелету ефективно запобігає його розладам (Квашніна Л.В. та співавт., 2011). Існуючі підходи до діагностики і профілактики порушень остеогенезу у здорових дітей неможливо використовувати у пацієнтів із супутньою запальною патологією (інфекційною або алергічною) (Rauch F., 2012; Heidemann M. et al., 2013).

Таким чином, дослідження особливостей процесу остеогенезу у дітей із запальними захворюваннями органів дихання (РБ, БА), а також розробка підходів до їх діагностики та корекції є актуальною проблемою сучасної світової і вітчизняної педіатрії.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри педіатрії та неонатології з курсом амбулаторної педіатрії ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України» на тему: «Вікові особливості фізичного розвитку і становлення нейроендокринних та імунних процесів у дітей в залежності від стану здоров'я» (№ державної реєстрації 0110U002670). У рамках зазначеної теми автором проведено дослідження особливості фізичного розвитку і становлення нейроендокринних та імунних процесів у дітей, хворих на рекурентні бронхіти і бронхіальну астму.

Мета дослідження: оптимізувати діагностику порушень остеогенезу залежно від стану системи імунітету і гормональної регуляції кальцій-фосфорного обміну у дітей, хворих на рекурентні бронхіти або бронхіальну астму, шляхом вивчення метаболічних і морфологічних порушень формування кісткової тканини та на підставі отриманих даних розробити діагностичний і лікувально-профілактичний алгоритм з моніторингом і прогнозуванням його результатів.

Завдання дослідження:

1. Встановити клініко-лабораторні особливості розвитку порушень формування кісткової тканини у дітей віком від 4 до 10 років з урахуванням генезу супутньої респіраторної патології (інфекційного або алергічного) та тривалості її перебігу.

2. Визначити активність процесів кісткового метаболізму за результатами досліджень у сироватці крові загального кальцію, неорганічного фосфору, остеокальцину, паратгормону, продуктів деградації колагену 1 типу,

25-гідроксиколекальциферолу, активності лужної фосфатази у дітей з респіраторною патологією інфекційного та алергічного генезу.

3. Провести порівняльну характеристику показників мінеральної щільності кісткової тканини та встановити їх взаємозв'язки з клінічними особливостями і процесами кісткового метаболізму у дітей з урахуванням характеру супутньої респіраторної патології.

4. Дослідити параметри функціонування вродженого та адаптивного імунітету з визначенням їх зв'язку з розвитком порушень формування кісткової тканини у дітей із супутньою респіраторною патологією.

5. Охарактеризувати метаболічні і морфологічні показники остеогенезу у дітей з респіраторною патологією інфекційного та алергічного генезу залежно від особливостей терапії основного захворювання.

6. Розробити алгоритм діагностичного пошуку, профілактики і прогнозування порушень стану кісткової тканини у дітей, хворих на рекурентні бронхіти або бронхіальну астму, на амбулаторному і стаціонарному етапах спостереження за дитиною.

7. Запропонувати профілактичні заходи, спрямовані на достатнє природне і медикаментозне забезпечення кальцієм і вітаміном Д та корекцію порушень остеогенезу дітей, хворих на рекурентні бронхіти або бронхіальну астму.

Об'єкт дослідження: рекурентний бронхіт та бронхіальна астма у дітей з порушенням остеогенезу.

Предмет дослідження: кальцій-фосфорний обмін, мінеральна щільність кісткової тканини, стан вродженого та адаптивного імунітету у дітей віком від 4 до 10 років, хворих на рекурентні бронхіти або бронхіальну астму, терапія, профілактика.

Методи дослідження: загальноклінічні – для визначення стану пацієнтів, оцінки об'єктивних проявів, а також особливостей перебігу рекурентного бронхіту і бронхіальної астми; біохімічні – для визначення концентрації загального кальцію, неорганічного фосфору, активності ЛФ у сироватці крові; імуноферментні – для визначення концентрації остеокальцину, ПТГ, продуктів деградації колагену 1 типу, 25-гідроксиколекальциферолу (25(OH)D), фактора некрозу пухлини- α (ФНП- α), інтерферону- γ (ІФН- γ), інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), інтерлейкіну-10 (ІЛ-10) у сироватці крові, секреторного sIgA у слині; інструментальні – для визначення стану мінеральної щільності кісткової тканини та оцінки ефективності комплексної терапії; імунологічні – для визначення показників фагоцитозу, CD3, CD4, CD8, CD16, CD19, CD25, IgM, IgA, IgG, IgE у сироватці крові; статистичні – критерій U Манна-Уїтні, критерій ϕ Фішера, інформативність ознаки і діагностичні коефіцієнти за методом Кульбака, коефіцієнт кореляції r Спірмена, відношення шансів, відносний ризик.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше показано, що у 45,0% дітей, хворих на РБ, та у 40,0% дітей, хворих на БА, мало місце зниження МЩК поперекового відділу хребта і шийки стегна: за наявності РБ – переважно у хлопчиків в L1-L4, за наявності БА – переважно у дівчаток в L2, L4 і в шийці правого стегна. Вперше встановлено, що застосування імуноактивних препаратів у дітей, хворих на РБ, є одним з чинників підвищення резорбції мінерального і колагенового матриксу кісток у вигляді зниження сироваткового рівня загального кальцію на 17,2%, підвищення вмісту продуктів деградації колагену 1 типу на 35,3% і посилення активності ЛФ на 30,1% зі збільшенням кількості локусів зниженої МЩК у 2,1 рази, переважно у пацієнтів чоловічої статі. Вперше виявлено, що використання інгаляційних глюкокортикостероїдів (ІГКС) в середніх дозах впродовж як мінімум 6 місяців для лікування БА у дітей віком 4-10 років не впливає на показники кісткового метаболізму і величину МЩК. Доповнено наукові дані про те, що у 100% дітей, хворих на РБ, та у 70% дітей, хворих на БА, сироватковий рівень 25(ОН)D нижчий за 30 нг/мл, що вказує на їх недостатню забезпеченість вітаміном Д. Розширено уявлення про особливості клінічного стану дітей, хворих на РБ та БА, у вигляді підвищення кількості реєстрації рахіту і кісткових переломів; порушень постави при РБ; тривалості гострих респіраторних захворювань (ГРЗ) при РБ; меншої кількості днів на рік знаходження на відкритому повітрі; зниження фізичної активності. Уточнені наукові дані щодо особливостей кісткового метаболізму у вигляді збільшення числа дітей, хворих на РБ або БА, з підвищенням сироваткової активності ЛФ (на 35,0% та 28,3% відповідно), концентрації остеокальцину (на 66,7% та 68,4% відповідно), продуктів деградації колагену 1 типу (на 15,0% та 18,4% відповідно), паратгормону (на 13,7% при РБ), що характеризує одночасну активацію остеорезорбції і кісткоутворення. Доповнено наукові дані щодо особливостей функціонування імунної системи у дітей, хворих на РБ або БА, у вигляді збільшення вмісту у сироватці крові ФНП- α , ІЛ-6 і зменшення ІЛ-10, ІФН- γ при РБ, що у комплексі з недостатністю вітаміну Д сприяло посиленню остеорезорбтивних процесів з переважанням їх при РБ у хлопчиків, при БА – у дівчаток. Уточнено наукові дані про подвійний вплив недостатності вітаміну Д на формування порушень остеогенезу у дітей, хворих на РБ або БА, який пов'язаний із негативною дією на кальцій-фосфорний обмін та з активацією імунних механізмів запального процесу. Вперше виявлено більш швидку динаміку відновлення процесів кісткового метаболізму під впливом запропонованого лікування у хлопчиків, хворих на РБ або БА, (4 тижні), порівняно з дівчатками (12 тижнів), при майже рівних показниках поліпшення МЩК протягом 24 тижнів ($p < 0,05$). Вперше доведено, що у дітей, хворих на РБ або БА, через 24 тижні після початку проведення запропонованих

лікувально-профілактичних заходів мало місце зниження відносного ризику розвитку порушень кальцій-фосфорного обміну і показників МЦК.

Практичне значення одержаних результатів. Розроблено і запропоновано алгоритм діагностики ранніх стадій порушень кальцій-фосфорного обміну та остеогенезу у дітей, хворих на РБ або БА, з урахуванням способу життя і харчування, сироваткового вмісту 25(OH)D, ПТГ, остеокальцину, продуктів деградації колагену 1 типу, активності ЛФ, величини МЦК. Розроблено і впроваджено в практику діагностичні таблиці для виявлення відхилень кальцій-фосфорного обміну і формування кісткової тканини, які побудовані окремо для хлопчиків і дівчаток, з урахуванням рівня надання медичної допомоги – первинного або вторинного. Для своєчасної діагностики порушень МЦК у дітей, хворих на РБ або БА, розроблені показання щодо проведення денситометричного дослідження. Рекомендовано включення до групи ризику розвитку порушень остеогенезу дітей, хворих на РБ, які отримували медикаментозні засоби, спрямовані на активацію вродженого імунітету. Запропоновано використання кальцію карбонату і цитрату одночасно з вітаміном Д протягом 24 тижнів у дітей, хворих на РБ або БА, під контролем мінімального цільового рівня у сироватці крові 25(OH)D вище 30 нг/мл, що дозволяє відновити остеорезорбтивні та остеосинтетичні процеси за даними моніторингу процесів кісткового метаболізму та величини МЦК. Для підтримання оптимальних параметрів остеогенезу у дітей, хворих на РБ або БА, рекомендовані заходи, спрямовані на забезпечення достатності фізіологічного синтезу вітаміну Д; модифікацію характеру харчування з високим вмістом остеотропних нутрієнтів; додаткову медикаментозну корекцію надходження вітаміну Д з контролем мінімального цільового рівня 25(OH)D у сироватці крові вище 30 нг/мл.

Результати дослідження впроваджені в лікувальних закладах: дитяча клінічна лікарня №1, дитяча поліклініка №1, дитяча поліклініка №2, ДЗ "Дитячий спеціалізований (спеціальний) санаторій "Бердянський" МОЗ України, обласна дитяча клінічна лікарня (м. Запоріжжя); дитяча лікарня № 2, дитячі поліклініки № 2, № 3, № 4 (м. Миколаїв); обласна дитяча клінічна лікарня (м. Івано-Франківськ); дитячі лікарні № 2 і № 3 (м. Маріуполь); КУТОР «Тернопільська обласна дитяча клінічна лікарня» (м. Тернопіль); КМ дитяча клінічна лікарня (м. Львів), КЗ «Дніпропетровська міська дитяча лікарня № 1» (м. Дніпропетровськ), КЗОЗ «Обласна клінічна лікарня № 1» (м. Харків). Положення дисертації використовуються у навчальному процесі на кафедрі педіатрії та неонатології з курсом амбулаторної педіатрії ДЗ «ЗМАПО МОЗ України», кафедрі факультетської педіатрії та медичної генетики ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», кафедрі загальної та клінічної імунології та алергології Харківського національного університету

імені В.Н. Каразіна, кафедри факультетської педіатрії Запорізького державного медичного університету.

Особистий внесок здобувача. Автором самостійно проаналізована наукова і патентна література з проблеми, визначена мета і завдання дослідження. Автором проведено клінічне обстеження, аналіз лабораторних показників та інструментального обстеження, результатів лікувально-профілактичних заходів стосовно дітей груп спостереження. Імуноферментний аналіз, імунологічні дослідження, двухенергетична рентгенівська абсорбціометрія проводилися при безпосередній участі дисертанта. Виконано статистичний аналіз результатів дослідження, написано всі розділи дисертаційної роботи, сформульовані висновки і практичні рекомендації, проведено впровадження отриманих результатів у лікувальну практику. Матеріали та ідеї співавторів публікацій не були використані в дисертаційній роботі.

Апробація результатів дисертації. Основні положення роботи доповідалися на Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання алергології в педіатрії» (м. Київ, 2008), Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання дитячої кардіоревматології» (м. Євпаторія, 2008), Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання алергології у дітей та дорослих» (м. Запоріжжя, 2009), ІХ Всеукраїнській науково-практичній конференції «Питання імунології в педіатрії» (м. Київ, 2009), V Конгресі педіатрів України (м. Київ, 2009), V науково-практичній конференції з міжнародною участю «Проблемні питання лікування дітей» (м. Київ, 2010), X Ювілейній Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Імунопрофілактика та імунотерапія в педіатрії» (м. Івано-Франківськ, 2010), XII Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання педіатрії» (м. Донецьк, 2010), науково-практичному симпозиумі з міжнародною участю «Проблемні питання лікування дітей та підлітків» (м. Київ, 2011), XII Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні проблеми фармакотерапії та дієтології в педіатрії», (м. Дніпропетровськ, 2011), Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання дитячої та дорослої алергології: від дитини до дорослого» (м. Запоріжжя, 2011), XIII Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання педіатрії» (Сідельниковські читання) (м. Дніпропетровськ, 2011), VII Конгресі педіатрів України «Актуальні проблеми педіатрії» (м. Київ, 2011), Всеукраїнській науково-практичній конференції «Питання доказової медицини в педіатрії» (м. Сімферополь, 2011), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Новітні технології в педіатричній науці, практиці та освіті» (м. Одеса, 2012), IV Конгресі педіатрів країн СНД «Ребёнок и общество: проблемы здоровья, развития и питания» (м. Львів, 2012), Національному семінарі МОЗ України

«Головні питання імунопрофілактики та лікування інфекційних і соматичних хвороб» (м. Дніпропетровськ, м. Запоріжжя, 2012), науково-практичній конференції «Медико-соціальні проблеми здоров'я населення: від малюка до дорослого» (м. Харків, 2012), Науковому симпозиумі з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної педіатрії» (м. Київ, 2013), Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми педіатрії» (м. Дніпропетровськ, 2013), XV Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання педіатрії» (м. Харків, 2013), XI Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Питання імунології в педіатрії» (м. Київ, 2013), Науковому симпозиумі з міжнародною участю «Проблемні питання медичної допомоги дітям та підліткам» (м. Київ, 2014), підсумкових науково-практичних конференціях ДЗ «ЗМАПО МОЗ України» (2005-2014 рр.). Апробація дисертації проведена на спільному засіданні кафедри педіатрії та неонатології ДЗ «Запорізька академія післядипломної освіти МОЗ України», кафедр пропедевтики дитячих хвороб, факультетської педіатрії, госпітальної педіатрії та дитячих інфекцій, дитячих хвороб ФПО Запорізького державного медичного університету від 24 грудня 2014 року.

Публікації. Матеріали дисертації викладені в 48 друкованих працях, з них 23 статті – у фахових наукових виданнях, 6 – у журналах, включених до міжнародних наукометричних баз, 1 – в іноземному виданні, 10 тез науково-практичних конференцій та конгресів, 2 деклараційні патенти України на корисну модель, 13 робіт – без співавторів.

Структура та обсяг роботи. Дисертація викладена на 305 сторінках машинописного тексту, складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, семи розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел. Робота ілюстрована 67 таблицями та 6 рисунками. Список використаних джерел складає 322 роботи (57 – кирилицею, 265 – латиною) та займає 36 сторінок.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Клінічна характеристика хворих та методи дослідження. Під наглядом перебувало 1147 дітей у віці від 4-х до 10 років, які були розподілені на 3 групи: 1-а група – діти, хворі на РБ (n=442); 2-а група – діти, хворі на БА (n=205); 3-я група – діти, які епізодично хворіють на ГРЗ (n=500). Середній вік склав 8 років 2 місяця. Діти у групах були зіставні за віком, статтю, соціально-побутовими і географічними умовами. Досліджені особливості анамнезу життя та хвороби, фізичного розвитку дітей, а також особливостей

перебігу основних захворювань. Для подальшого проведення клініко-лабораторного та інструментального обстеження і динамічного спостереження випадковим чином відібрано 60 дітей з кожної групи. Дослідження проводилося на базі КУ «Дитяча клінічна лікарня №1» та міського дитячого імунологічного центру м. Запоріжжя.

Для проведення всіх досліджень за темою дисертації отримано дозвіл комісії з біоетики ДЗ «ЗМАПО МОЗ України» (протокол № 5 від 16.06.2009). Від батьків всіх дітей, які брали участь у дослідженні, отримано письмову інформовану згоду на проведення всіх досліджень. Отримано висновок комісії з біоетики ДЗ «ЗМАПО МОЗ України» (протокол № 6 від 17.10.2013) про те, що робота виконана згідно зі статусом Української асоціації з біоетики та у відповідності до етичних принципів Медичного дослідження, що проводиться на людях, які були прийняті Гельсінською декларацією (2008).

Критерії включення до 1-ї групи спостереження: захворюваність на гострі бронхіти три і більше разів на рік, відсутність алергічної патології. Критерії включення до 2-ї групи спостереження: захворюваність на інтермітуючу БА, легку або середньотяжку персистуючу, повністю контрольовану. Критерії включення до 3-ї групи спостереження: захворюваність на ГРЗ менше 6 разів на рік, відсутність хронічної соматичної патології. Критерії виключення: вік дитини менше за 4 або більше за 10 років; наявність вроджених аномалій розвитку органів дихання (Q30-Q34), муковісцидозу (E84), онкологічних захворювань, первинних імунодефіцитів, важкого перебігу БА; період загострення БА; наявність набряків будь-якої етіології. Діти, хворі на БА, за необхідності, отримували базисну терапію відповідно до важкості перебігу хвороби згідно з Наказом МОЗ України № 868 від 08.10.2013 і не вживали оральних кортикостероїдів протягом останнього року.

Клінічна оцінка пацієнтів груп спостереження формувалася на підставі даних анамнезу про індивідуальну захворюваність на ГРЗ, особливості перебігу інфекційного процесу в респіраторному тракті, швидкість настання терапевтичного ефекту при використанні стандартних методів лікування, частоту розвитку ускладнень. Контроль динаміки зворотної обструкції дихальних шляхів проводився на підставі клінічних критеріїв і щоденного моніторингу пікової об'ємної швидкості видиху з оцінкою за стандартними номограмами, відповідно до віку дитини. Як інтегральний показник порушень формування кісток скелету використовувався аналіз наявності у дітей груп спостереження клінічно значущої історії переломів, яка, за відсутності компресійних переломів хребта, визначалася як два або більше переломи довгих кісток у дітей віком до 10 років.

Оцінка антропометричних показників (зросту, маси тіла, індексу маси тіла) згідно з віком дітей проводилася за рекомендаціями ВООЗ (2006) і CDC (2002).

Дослідження показників кальцій-фосфорного обміну та кісткового метаболізму виконувалися в біохімічній лабораторії КУ «Дитяча клінічна лікарня №1» м. Запоріжжя (свідоцтво про атестацію №004312 від 21.08.15). Визначення загального кальцію у сироватці крові проводили титриметричним методом із застосуванням мурексиду за І.Б. Мойжесом (1973) (набір «Кальцій», АТ «Реагент», м. Дніпропетровськ). Рівень фосфору у сироватці крові визначали за відновленням фосфорно-молібденової кислоти (набір «Фосфор», АТ «Реагент», м. Дніпропетровськ). Активність ЛФ визначалася шляхом фотометрії розщепленого фенілфосфату до фенолу. Остеокальцин, паратгормон і 25(OH)D у сироватці крові визначали методом електрохемілюмінісцентного імуноаналізу «ECLIA» на автоматичному аналізаторі системи Elecsys 2010 (Roche Diagnostics GmbH, Німеччина). Вихідне дослідження сироваткового вмісту 25(OH)D проводилося у жовтні-листопаді, контрольне – через 4, 12 та 24 тижні. Відповідно до рекомендацій Міжнародного ендокринологічного товариства (2011), оптимальним рівнем циркулюючого 25(OH)D вважався сироватковий вміст більше 30 нг/мл, рівень 21-29 нг/мл визначався як «недостатність», менше 20 нг/мл – як «дефіцит».

Для визначення стану МЩК дітям за показаннями проводилася двохенергетична рентгенівська абсорбціометрія (Dual-Energy X-ray Absorptiometry – DXA) на апараті Lunar Prodigy Primo DXA System (analysis version: 11.40), виробництва General Electric Healthcare (США), згідно з рекомендаціями Міжнародного товариства з клінічної денситометрії у дітей (2013). Вимірювання здійснювалися у певних ділянках: поперековий відділ хребта (L1 – L4), шийка правого і лівого стегна (сумарно). Променеве навантаження при одному DXA-дослідженні становило 0,02-0,03 мілізіверта (сумарно). У зв'язку з технічними обмеженнями, DXA пацієнтам віком молодше 6 років не проводилася. За даними денситометрії в розрахунок приймався тільки Z-критерій. Рівень Z-критерію в діапазоні < -2,0 розцінювався як «вікове зниження МЩК», більше -2,0 – як «МЩК у межах вікової норми». Діти, які брали участь у дослідженні, не отримували іншого променевого навантаження протягом попередніх 6 місяців.

Для вивчення показників імунної системи проводилося дослідження фагоцитарної активності нейтрофілів (НСТ-тест), розрахунок фагоцитарного числа, індексу завершеності фагоцитозу, субпопуляцій лімфоцитів CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD25+ (м. Вітебськ, Білорусь); визначення рівня IgA, IgG, IgM в плазмі крові – методом радіальної імунодифузії в агарі (Mancini G. et al., 1965). Кількісне визначення ІФН- γ і ФНП- α у сироватці крові, секреторного IgA в слині – методом імуноферментного аналізу на фотометрі-аналізаторі SUNRISE ("TECAN" Австрія) з використанням ІФА тест-систем «гамма-ІФН-ІФА», «альфа-ФНП-ІФА» і «sIgA-ІФА» (ЗАТ «Вектор-Бест», Росія).

Результати роботи оброблено з використанням ліцензійного пакету програм Statistica for Windows 6.1.RU, серійний номер AXXR712D833214SAN5 із застосуванням варіаційного, кореляційного та непараметричних методів статистичного аналізу. Інформативність і діагностичні коефіцієнти обчислювалися за методом С. Кульбака. Значення граничних сум діагностичних коефіцієнтів при різних допустимих відсотках помилок першого і другого рядів проводилося за формулою А. Вальда для послідовного статистичного аналізу. Встановлення зв'язку між явищами, що досліджувалися, здійснювалося за допомогою коефіцієнта кореляції Спірмена. З метою прогнозування подальших наслідків явищ, що досліджувалися, використовували оцінку відношення шансів того, що певна подія відбудеться або не відбудеться; оцінка відносного ризику формування досліджуваних порушень. Для всіх видів аналізу відмінності вважалися достовірними при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Проведений аналіз амбулаторних карт розвитку 1147 дітей. При аналізі даних анамнезу життя встановлено, що діти, хворі на РБ, частіше, ніж діти, що епізодично хворіють, мали порушення постави (42,9% проти 21,8% відповідно) ($p < 0,05$), захворюваність на гострі респіраторні інфекції (у 3,1 рази), алергічну патологію у родичів (33,3% проти 10,0% відповідно) ($p < 0,05$). У 1-й групі хлопчики в 1,8 рази частіше мали порушення постави, захворювання ЛОР-органів – майже в 2 рази. Дівчатка 1-ї групи протягом життя в 1,5 рази частіше хворіли на ГРЗ у віці старше року, у 2 рази частіше – на гостру патологію ЛОР-органів ($p < 0,05$).

У дітей 2-ї групи, в порівнянні з 3-ю, реєструвалася більша кількість ГРЗ (у 2,9 рази) та наявність в генеалогічному анамнезі алергічних захворювань (68,3% та 10,0% відповідно) ($p < 0,05$). Серед дітей, хворих на БА, спостерігалася статистично значуще збільшення кількості ГРЗ (у 2,1 рази) і менша кількість днів знаходження на відкритому повітрі (у 2,1 рази), зниження фізичної активності (в 1,4 рази); у хлопчиків – більша кількість переломів (в 1,6 рази).

У дітей, хворих на РБ або БА, мали місце деякі особливості анамнезу, які здатні негативно впливати на кальцій-фосфорний обмін: статистично значуще збільшення захворюваності на рахіт (на 50,3% та 22,4% відповідно), числа кісткових переломів в анамнезі (у 2,6 та 1,6 рази відповідно), порушень постави (на 82,1% за наявності РБ); зменшення природної інсоляції (у 2,6 та 2,1 рази відповідно) та фізичної активності (на 90,4% та 41,4% відповідно) ($p < 0,05$).

Поширеність відхилень з боку кісткової системи у дітей з респіраторною патологією наведена в таблиці 1.

Поширеність відхилень з боку кісткової системи у дітей груп спостереження

Ознака	Група		
	1-а група (n = 442)	2-а група (n = 205)	3-я група (n = 500)
Дівчатка			
Кількість дітей з порушеннями кісткової системи	47 (20,3%) ^Δ	24 (24,2%)*	38 (15,1%)
Всього дітей	232	99	252
Хлопчики			
Кількість дітей з порушеннями кісткової системи	65 (31,0%)*	35 (33,0%)*	44 (17,7%)
Всього дітей	210	106	248
Обидві статі			
Всього дітей з порушеннями кісткової системи	112 (25,3%)*	59 (28,8%)*	82 (16,4%)

Примітки:

1. * – вірогідність відмінностей порівняно з 3-ю групою ($p < 0,05$);
2. ^Δ – вірогідність відмінностей порівняно з хлопчиками ($p < 0,05$).

Хворі на РБ або БА діти мали більшу кількість відхилень з боку кісткової системи на 8,9% і 12,4% відповідно, ніж діти 3-ї групи ($p < 0,05$), незалежно від статевої приналежності. Серед дітей, хворих на РБ, на 10,7% ($p < 0,05$) більше відхилень з боку кісткової системи спостерігалось у хлопчиків, ніж у дівчаток.

При порівнянні даних анамнезу життя дітей 1-ї та 2-ї груп виявлено, що хворі на РБ мали статистично значущу більшу кількість порушень постави (42,9% та 21,5% відповідно), запальних захворювань ЛОР-органів в 1,5 рази ($p < 0,05$). У генеалогічному анамнезі дітей 2-ї групи частіше відзначалася наявність алергічних захворювань (33,3% та 68,3% відповідно) ($p < 0,05$).

В анамнезі життя хлопчиків 1-ї групи вірогідно частіше, ніж у хлопчиків 2-ї групи, реєструвалися порушення постави (57,6% та 21,2% відповідно), патологія ШКТ (38,7% та 21,2% відповідно), середня захворюваність на ГРЗ у віці до 1 року (в 1,4 рази), в генеалогічному анамнезі рідше мала місце наявність рекурентних форм запальних захворювань (7,3% та 27,4% відповідно) та алергічних захворювань (34,6% та 78,8% відповідно) ($p < 0,05$).

У дівчаток 1-ї групи частіше, ніж у дівчаток 2-ї групи, в анамнезі життя відзначалися порушення постави (32,3% та 18,5% відповідно), захворюваність на ГРЗ у віці старше року (в 1,6 рази), збільшення кількості запальної патології ЛОР-органів (у 2 рази), патології вагітності у матерів (59,0% та 21,7% відповідно),

захворювання ШКТ (в 1,4 рази), наявність рекурентних запальних захворювань (32,3% та 7,6% відповідно) у родичів ($p < 0,05$).

Клінічно значуща історія переломів реєструвалася у 10,1% дітей 1-ї групи, 9,8% – 2-ї групи та 6,7% – 3-ї. Серед хлопчиків 1-ї та 3-ї груп різниця була статистично значущою (15,7% та 8,7% відповідно) ($p < 0,05$). Всередині 1-ї групи кісткові переломи частіше спостерігалися серед хлопчиків, ніж серед дівчаток (15,7% та 6,0% відповідно) ($p < 0,05$). Статистично значущої різниці в кількості переломів у дітей 2-ї та 3-ї груп не виявлено.

Перебіг гострого бронхіту у хворих на РБ дітей, у порівнянні з дітьми, що хворіють епізодично, характеризувався збільшенням тривалості бронхообструктивного синдрому у 2 рази, малопродуктивного кашлю – на 60,1%, продуктивного кашлю – на 47,9%, астенії – на 67,6%, лихоманки – на 51,8%, а також регіонарних набряково-ексудативних реакцій у верхніх дихальних шляхах – на 85,4% ($p < 0,05$). У дітей 1-ї групи, в порівнянні з дітьми 3-ї групи, мало місце у 3,5 рази частіше використання імуноактивних препаратів. У дітей 2-ї групи виявлено, що загострення БА провокувалися як алергічними чинниками у 61,5%, так і ГРЗ – у 38,5%. Діти у 2-й групі хворіли на ГРЗ у 2,1 рази частіше, ніж у 3-й ($p < 0,05$). Це супроводжувалося у хворих на РБ або БА дітей зменшенням кількості днів знаходження на відкритому повітрі і природної інсоляції (у 2,6 та 2,1 рази відповідно) та зниженням фізичної активності (в 1,9 та 1,4 рази відповідно).

При дослідженні антропометричних параметрів фізичного розвитку серед хлопчиків, хворих на РБ, було встановлено збільшення зросту (на 46,2%), зниження ІМТ у хлопчиків і дівчаток (на 50,0% і 20,1% відповідно) ($p < 0,05$). Серед дітей, хворих на БА, спостерігалось зменшення параметрів зросту (на 30,3%), маси тіла (на 30,3%) та ІМТ (21,2%); у дівчаток – збільшення параметрів зросту (на 41,1%), зниження маси тіла (на 16,5%) та ІМТ (25,9%) ($p < 0,05$). У 11,7% дітей, хворих на БА, спостерігалось збільшення показників маси тіла вище 2 SD ($p < 0,05$). У дітей, хворих на РБ, у 2 рази частіше, ніж серед дітей з БА, реєструвалося зниження ІМТ, переважно у хлопчиків (у 3 рази). Серед дівчаток, хворих на БА, відзначалася схильність до більш високих ростових параметрів порівняно з 3-ю групою (на 17,1%; $p < 0,05$). Така ж тенденція зберігалася відносно маси тіла. Кількість дівчаток зі зниженням ІМТ у 1-й та 2-й групах була більшою ніж у 3-й групі на 19,6% і 16,2% відповідно ($p < 0,05$).

Отже, у дітей, хворих на РБ або БА, встановлено низку чинників, які негативно впливали на кальцій-фосфорний обмін і забезпеченість вітаміном Д: рекурентне або хронічне запалення, географічне місце проживання, захворюваність на рахіт в анамнезі, зниження природної інсоляції. Оскільки вітамін Д бере безпосередню участь у регуляції імунної системи, то у 60 дітей кожної групи досліджувався сироватковий вміст 25(OH)D, показники кісткового

метаболізму та імунної системи. Результати дослідження 25(OH)D у сироватці крові наведені у таблиці 2.

Таблиця 2

Розподіл дітей груп спостереження за рівнем 25(OH)D у сироватці крові (абс. / %)

Діапазон показника		Кількість		
		1-а група (n=60)	2-а група (n=60)	3-я група (n=60)
Рівень 25(OH)D у сироватці крові 30-100 нг/мл	обидві статі	–	18 (30,0%)	35 (58,3%)
	хлопчики	–	9 (27,3%)	17 (58,6%)
	дівчатка	–	9 (33,3%)	18 (58,1%)
Рівень 25(OH)D у сироватці крові <30 нг/мл	обидві статі	60 (100,0%)* ^Δ	42 (70,0%)*	25 (41,7%)
	хлопчики	26 (100,0%)* ^Δ	24 (72,7%)*	12 (41,4%)
	дівчатка	34 (100,0%)* ^Δ	18 (66,7%)*	13 (41,9%)

Примітки:

- * – вірогідність відмінностей порівняно з 3-ю групою ($p < 0,05$);
- ^Δ – вірогідність відмінностей порівняно з 2-ю групою ($p < 0,05$).

У дітей 1-ї і 2-ї груп спостерігалось зниження забезпеченості вітаміном Д. Недостатність 25(OH)D у хлопчиків 1-ї групи та 2-ї груп реєструвалася частіше, ніж у хлопчиків 3-ї групи на 58,6% та 31,3% відповідно ($p < 0,05$). У 100% хлопчиків та дівчаток, хворих на РБ, реєструвалося зниження 25(OH)D нижче 30 нг/мл. У дівчаток, хворих на РБ, середній рівень 25(OH)D мав тенденцію до більш низьких показників, ніж у хлопчиків ($22,9 \pm 2,0$ нг/мл та $24,3 \pm 2,6$ нг/мл відповідно). Недостатність 25(OH)D у дівчаток 1-ї групи реєструвалася на 58,1% частіше, ніж у дівчаток 3-ї групи, а у пацієнтів жіночої статі, хворих на БА – на 23,8% ($p < 0,05$), ніж серед дівчаток, які хворіють епізодично. Встановлено, що у дітей, хворих на РБ, має місце більш низький сироватковий рівень 25(OH)D ніж у дітей, хворих на БА, незалежно від статі.

Для вивчення впливу сироваткового рівня 25(OH)D на стан кальцій-фосфорного обміну та остеогенез у дітей, хворих на РБ або БА, досліджено вміст маркерів кісткового метаболізму у сироватці крові (табл. 3).

Серед дітей, хворих на РБ або БА, порівняно з дітьми 3-ї групи, виявлено збільшення кількості пацієнтів з підвищенням активності ЛФ (на 35,0% і 28,3% відповідно), вмісту остеокальцину (на 66,7% і 68,4% відповідно), продуктів деградації колагену 1 типу (на 15,0% і 18,7% відповідно). Тільки у 1-й групі

спостерігалось збільшення кількості дітей з підвищенням сироваткового вмісту ПТГ (на 13,3%) ($p < 0,05$).

Таблиця 3

Біохімічні маркери кісткового метаболізму у дітей, хворих на РБ або БА

Діапазон показника	Кількість дітей		
	1-а група (n=60)	2-а група (n=60)	3-я група (n=60)
Загальний кальцій сироватки крові			
2,25-2,87 ммоль/л	48 (80,0%)	44 (73,3%)	57 (95,0%)
<2,25 ммоль/л	12 (20,0%)	16 (26,7%)	3 (5,0%)
Фосфор сироватки крові			
>2,26 ммоль/л	–	–	1 (1,7%)
1,29-2,26 ммоль/л	58 (96,7%)	56 (93,3%)	57 (95,0%)
<1,29 ммоль/л	2 (3,3%)	4 (6,7%)	2 (3,3%)
Активність лужної фосфатази			
>348 ОД	24 (40,0%)*	20 (33,3%)*	3 (5,0%)
72-348 ОД	36 (60,0%)	40 (66,7%)	57 (95,0%)
Остеокальцин			
>43 нг/мл	54 (90,0%)*	55 (91,7%)*	14 (23,3%)
11-43 нг/мл	6 (10,0%)	5 (8,3%)	46 (76,7%)
Паратгормон			
>70 нг/мл	9 (15,0%)*	7 (11,7%)	1 (1,7%)
15-70 нг/мл	51 (85,0%)	53 (88,3%)	59 (98,3%)
Продукти деградації колагену 1 типу			
>0,584 нг/мл	14 (23,3%)*	16 (26,7%)*	5 (8,3%)
0-0,584 нг/мл	46 (76,7%)	44 (73,3%)	55 (91,7%)

Примітка. * – вірогідність відмінностей порівняно з 3-ю групою ($p < 0,05$).

Встановлено збільшення кількості випадків реєстрації високого сироваткового вмісту ПТГ серед хлопчиків, хворих на РБ, в порівнянні з хворими на БА та з дітьми 3-ї групи чоловічої статі на 11% та 19,7% відповідно ($p < 0,05$). Статистично значущої різниці між показниками кісткового метаболізму у дітей 1-ї та 2-ї групи встановлено не було. Отримані результати свідчать про те, що у дітей, хворих на РБ або БА, мало місце посилення кісткової резорбції і відносно послаблення фізіологічних процесів утворення кісткової тканини на тлі підвищеної вікової потреби в субстратах для побудови скелету.

Підвищення активності ЛФ у хлопчиків, хворих на РБ або БА, реєструвалося частіше ніж серед дітей чоловічої статі 3-ї групи (на 27,4% та 26,7% відповідно) ($p < 0,05$), що характеризує велику активність процесів кісткової

резорбції. Серед дітей, хворих на РБ, підвищення активності ЛФ частіше спостерігалось у дівчаток, ніж у хлопчиків (на 23,2%) ($p < 0,05$). Збільшення вмісту остеокальцину у хлопчиків 1-ї та 2-ї груп спостерігалось на 72,2% та 70,8% частіше, ніж у дітей, що хворіють епізодично ($p < 0,05$). Кількість випадків збільшення сироваткового вмісту ПТГ у групі дітей, хворих на РБ, була більше у хлопчиків, ніж у дівчаток (на 14,3%) ($p < 0,05$). Таким чином, серед дітей 1-ї групи відбуваються більш значні зміни кісткового метаболізму у хлопчиків, хворих на РБ, ніж у дівчаток. У дітей, хворих на БА, не встановлено статевих відмінностей показників кісткового метаболізму.

У дітей, хворих на РБ, відмічений негативний кореляційний зв'язок між показниками зросту і вмістом загального кальцію у сироватці крові ($r = -0,63$; $p < 0,05$), у дівчаток така тенденція була відсутня. Позитивний зв'язок показників зросту встановлений для вмісту остеокальцину ($r = +0,77$; $p < 0,05$), ПТГ ($r = +0,61$; $p < 0,05$) та активності ЛФ ($r = +0,58$; $p < 0,05$). У хлопчиків – лише відносно сироваткового рівня остеокальцину ($r = +0,70$; $p < 0,05$). Величина ІМТ у хлопчиків мала взаємозв'язок із загальним кальцієм сироватки ($r = +0,51$; $p < 0,05$), остеокальцином ($r = -0,50$; $p < 0,05$); у дітей обох статей – з активністю ЛФ ($r = -0,54$; $p < 0,05$).

У дітей, хворих на БА, виявлений позитивний кореляційний взаємозв'язок між зростом і показниками активності ЛФ ($r = +0,61$; $p < 0,05$), сироватковим рівнем остеокальцину ($r = +0,58$; $p < 0,05$); між масою тіла і вмістом загального кальцію ($r = +0,50$; $p < 0,05$) та 25(OH)D ($r = +0,55$; $p < 0,05$). Серед хлопчиків 2-ї групи встановлений кореляційний зв'язок між активністю ЛФ і зростом ($r = +0,55$; $p < 0,05$). У дівчаток, хворих на БА, встановлений прямий кореляційний зв'язок між зростом і сироватковим рівнем загального кальцію ($r = +0,68$; $p < 0,05$), фосфору ($r = +0,54$; $p < 0,05$), остеокальцину ($r = +0,72$; $p < 0,05$), 25(OH)D ($r = +0,52$; $p < 0,05$), активністю ЛФ ($r = +0,51$; $p < 0,05$); зворотна кореляція між зростом і сироватковим вмістом ПТГ ($r = -0,51$; $p < 0,05$). У дівчаток показник маси тіла позитивно корелював з концентрацією 25(OH)D у сироватці крові ($r = +0,61$; $p < 0,05$).

Результати порівняльного дослідження МЦК методом DXA у дітей віком 6 років і старше залежно від статі наведені в таблиці 4.

Зниження МЦК поперекового відділу L1-L4 хребта та шийки стегна мали від 31,9% до 46,7% дітей віком 6 років і старше, хворих на РБ або БА, з відсутністю статистично значущої різниці між ними. Середня кількість ділянок зниженої МЦК на 1 дитину була вищою серед хлопчиків 1-ї групи, ніж у дівчаток на 35,5% ($p < 0,05$). На величину МЦК більш негативно впливала наявність РБ, ніж БА, на що вказує більша кількість ділянок зниженої МЦК у дітей 1-ї групи. У дітей зі зниженням МЦК клінічні прояви кісткового дефіциту були відсутні. Серед хлопчиків 1-ї групи частіше реєструвалося зниження показників МЦК

поперекового відділу хребта в L2, ніж серед хлопчиків 2-ї групи (на 30,0%, $p < 0,05$).

Таблиця 4

Кількість дітей, хворих на РБ або БА, зі зниженням мінеральної щільності кісткової тканини

Показник		Група 1		Група 2	
		п	Абс. / %	п	Абс. / %
Зниження МЦК хребта в L1	обидві статі	45	18 (40,0%)	47	15 (31,9%)
	хлопчики	20	10 (50,0%)	24	7 (29,2%)
	дівчатка	25	8 (32,0%)	23	8 (34,8%)
Зниження МЦК хребта в L2	обидві статі	45	19 (42,2%)	47	16 (34,0%)
	хлопчики	20	11 (55,0%)*	24	6 (25,0%)
	дівчатка	25	8 (32,0%)	23	10 (43,5%)
Зниження МЦК хребта в L3	обидві статі	45	18 (40,0%)	47	15 (31,9%)
	хлопчики	20	10 (50,0%)	24	7 (29,2%)
	дівчатка	25	8 (32,0%)	23	8 (34,8%)
Зниження МЦК хребта в L4	обидві статі	45	20 (44,4%)	47	21 (44,7%)
	хлопчики	20	12 (60,0%)	24	9 (37,5%)
	дівчатка	25	8 (32,0%)	23	12 (52,2%)
Зниження МЦК хребта шийки лівого стегна	обидві статі	45	21 (46,7%)	47	17 (36,2%)
	хлопчики	20	10 (50,0%)	24	8 (33,3%)
	дівчатка	25	11 (44,0%)	23	9 (39,1%)
Зниження МЦК хребта правого стегна	обидві статі	45	16 (35,6%)	47	16 (34,0%)
	хлопчики	20	8 (40,0%)	24	6 (25,0%)
	дівчатка	25	8 (32,0%)	23	10 (43,5%)
Середня кількість ділянок зниженої МЦК на 1 дитину	обидві статі	45	2,5±0,2	47	2,2±0,2
	хлопчики	20	3,1±0,2*	24	1,8±0,1
	дівчатка	25	2,0±0,2	23	2,5±0,2

Примітка. * – вірогідність відмінностей порівняно з 2-ю групою ($p < 0,05$).

За наявності клінічно значущої історії переломів, діти, хворі на РБ або БА, у порівнянні з дітьми 3-ї групи мали збільшення кількості ділянок зниженої МЦК із середньою кількістю ділянок на 1 дитину (у 2,8 та 2,5 рази відповідно); у хлопчиків – у 2,7 та 1,8 рази відповідно; у дівчаток – у 3,1 та 4,4 рази відповідно. Тобто, у пацієнтів, хворих на РБ або БА, на відміну від епізодично хворіючих дітей, наявність клінічно значущої історії переломів достовірно свідчить про порушення процесів кісткоутворення. Цей зв'язок більш виражений серед хлопчиків 1-ї групи і дівчаток 2-ї групи. Даний факт слід враховувати в

діагностичному процесі у дітей з частою або хронічною респіраторною патологією як фактор ризику порушення формування скелета і розвитку повторних переломів.

У дітей, хворих на РБ, встановлений кореляційний зв'язок між показниками зросту та МЩК L3 відділу хребта ($r=+0,62$; $p<0,05$). Показники маси тіла у дітей 1-ї групи не корелювали з МЩК. Величина ІМТ корелювала з МЩК L1 відділу хребта ($r=+0,57$; $p<0,05$); L2 відділу хребта у хлопчиків ($r=+0,55$; $p<0,05$). У хворих на РБ дівчаток вірогідних взаємозв'язків антропометричних параметрів з показниками МЩК зареєстровано не було. У дівчаток, хворих на БА, встановлений кореляційний зв'язок між зростом та МЩК L1 ділянки хребта ($r=-0,51$; $p<0,05$), шийки лівого стегна ($r=-0,55$; $p<0,05$); між масою тіла і МЩК L1 ділянки хребта ($r=-0,55$; $p<0,05$), L2 ділянки хребта ($r=-0,55$; $p<0,05$), шийки лівого стегна ($r=-0,57$; $p<0,05$).

При аналізі статистичного взаємозв'язку між станом метаболізму кісткової системи і денситометричними параметрами МЩК у дітей, хворих на РБ, встановлений кореляційний зв'язок показників МЩК скелету із сироватковим рівнем загального кальцію ($r=+0,60$; $p<0,05$), остеокальцину ($r=-0,80$; $p<0,05$) та активності ЛФ ($r=-0,66$; $p<0,05$). У дітей 2-ї групи мав місце прямий кореляційний зв'язок між показниками МЩК скелету і сироватковим рівнем загального кальцію ($r=+0,64$; $p<0,05$), остеокальцину ($r=-0,80$; $p<0,05$) та активності ЛФ ($r=-0,57$; $p<0,05$).

Таким чином, при дослідженні МЩК деяких ділянок скелету виявлена наявність негативних морфологічних змін кісткової тканини у дітей, хворих на РБ або БА, що були пов'язані з порушенням кісткового метаболізму та антропометричними параметрами.

За результатами дослідження показників вродженого імунітету у дітей 1-ї групи в періоді соматичного благополуччя встановлено підвищення фагоцитарної активності нейтрофілів за даними НСТ-тесту на 28,9% ($p<0,05$) і збільшення кількості CD16 на 48,9% ($p<0,05$). Показники адаптивного імунітету характеризувалися збільшенням кількості CD25 на 68,3% ($p<0,05$), зниженням концентрації sIgA у слині на 29,7% ($p<0,05$). Встановлена активація прозапальних імунних реакцій, що проявлялося в збільшенні сироваткового вмісту ФНП- α на 13,3% ($p<0,05$), ІЛ-6 – на 11,2% ($p<0,05$) і зменшенні ІЛ-10 на 16,1% ($p<0,05$), ІФН- γ – на 11,2% ($p<0,05$).

У дітей, хворих на БА, в періоді ремісії мало місце підвищення величини НСТ-тесту на 26,0% ($p<0,05$), індексу спонтанного НСТ-тесту у дівчаток на 36,5% ($p<0,05$). Встановлене підвищення вмісту у сироватці крові загальних IgE на 58,9% ($p<0,05$) на фоні зниженої концентрації sIgA у слині на 24,6% ($p<0,05$) у дітей обох статей. При аналізі рівнів цитокінів встановлене збільшення вмісту у

сироватці крові ФНП- α на 8,5% ($p < 0,05$), ІЛ-6 – на 17,3% ($p < 0,05$) і зменшення ІЛ-10 на 12,5% ($p < 0,05$).

При аналізі рівнів ІЛ-6, ІЛ-10, ФНП- α та ІФН- γ у сироватці крові дітей 1-ї групи спостереження, що мають клінічно значущу історію переломів, встановлена така ж прозапальна спрямованість імунних реакцій, як і у дітей без переломів, але з більш високими середніми величинами досліджуваних показників. Вона характеризується як у хлопчиків, так і у дітей обох статей підвищенням сироваткового вмісту ФНП- α у межах $3,04 \pm 0,11$ пг/мл та $2,96 \pm 0,12$ пг/мл, відповідно; ІФН- γ – $3,90 \pm 0,16$ пг/мл та $3,82 \pm 0,15$ пг/мл відповідно, і зниженням вмісту ІЛ-10 – $0,91 \pm 0,07$ пг/мл та $0,93 \pm 0,08$ пг/мл відповідно ($p < 0,05$). Тільки у хлопчиків був підвищений рівень ІЛ-6 у діапазоні $0,28 \pm 0,02$ пг/мл ($p < 0,05$).

Результати дослідження рівня цитокінів у сироватці крові дітей, хворих на БА, які мають клінічно значущу історію переломів, продемонстрували зниження сироваткового вмісту ІЛ-10 у дітей обох статей у межах $1,05 \pm 0,05$ пг/мл, підвищення – ФНП- α у дітей обох статей та хлопчиків – $2,88 \pm 0,16$ пг/мл та $2,78 \pm 0,18$ пг/мл відповідно ($p < 0,05$).

У дітей, хворих на РБ, які отримували імуноактивні препарати, що спрямовані на стимуляцію гранулоцитарно-макрофагальних реакцій, в періоді соматичного благополуччя мали місце порушення біохімічних параметрів остеогенезу у вигляді підвищеної резорбції як мінерального, так і колагенового матриксу кісток, зниження сироваткового рівня загального кальцію на 17,7%, підвищення вмісту продуктів деградації колагену 1 типу на 35,3% та посилення активності ЛФ на 30,1% ($p < 0,05$). У дітей, хворих на РБ, які отримували імуностимулюючі лікарські препарати, виявлено більшу кількість випадків зниженої МЦК в порівнянні з дітьми, які не отримували лікарські засоби подібної дії: середня кількість ділянок зниженої МЦК на 1 дитину – 2,9 і 1,5 відповідно ($p < 0,05$). Серед хлопчиків 1-ї групи, які отримували імуностимулятори, на відміну від хлопчиків 1-ї групи, які не отримували імунотропні засоби, зареєстровано більша кількість пацієнтів з посиленням активності ЛФ (41,2% та 11,1% відповідно; $p < 0,05$), підвищенням сироваткового вмісту продуктів деградації колагену 1 типу (41,2% та 11,1% відповідно; $p < 0,05$).

У дітей, хворих на БА, які отримували інгаляційні кортикостероїди (ІГКС) у середніх терапевтичних дозах протягом 6 місяців, у порівнянні з дітьми, що ІГКС не отримували, статистично значущих відмінностей показників кісткового метаболізму і величини МЦК не встановлено.

Отже, аналіз результатів дослідження впливу терапевтичних заходів на стан кісткової системи дітей, хворих на РБ, показав, що використання імунної стимуляції макрофагальної і клітинної ланки вродженого та адаптивного

імунітету негативно відбивається на деяких параметрах кальцій-фосфорного обміну і метаболічного забезпечення остеогенезу, а також асоційоване зі зниженням МЩК.

Лікування хворих на БА дітей ІГКС у середніх терапевтичних дозах не супроводжувалося негативними змінами параметрів кальцій-фосфорного обміну, метаболічного забезпечення остеогенезу, мінеральної щільності кісткової тканини.

Встановлені особливості порушень кальцій-фосфорного обміну і формування кісткової тканини згруповані за видами діагностичних процедур (клініко-анамнестичні, біохімічні, денситометричні та імунологічні) у вигляді діагностичних таблиць, з можливістю їх роздільного використання на первинному та вторинному рівнях надання медичної допомоги. Використання критеріїв, що характеризують кістковий метаболізм, дозволяло оцінити ефективність лікування порушень кальцій-фосфорного обміну та остеогенезу у динаміці протягом 24 тижнів. Об'єднавши встановлені у дослідженні клініко-лабораторні і денситометричні ознаки, ми запропонували алгоритм діагностики ранніх стадій порушень кальцій-фосфорного обміну та остеогенезу (рис. 1).

Лікувально-профілактичні заходи для підтримання вікових параметрів остеогенезу у дітей, хворих на РБ або БА, були спрямовані на створення необхідної інсоляції як основного фізіологічного джерела вироблення вітаміну Д (до 40 хвилин на добу у травні і вересні, 30 хвилин – в літні місяці); модифікацію характеру харчування (введення в раціон хворих на РБ або БА дітей продуктів харчування з високим вмістом кальцію і вітаміну Д); медикаментозну корекцію надходження вітаміну Д3 (розчин вітаміну Д3 2000 МО/добу протягом 4 тижнів з подальшою підтримуючою дозою 1000 МО/добу протягом 8 тижнів, потім повторення цього курсу, що в цілому становить 24 тижні на рік з контролем у крові рівня 25(ОН)D вище 30 нг/мл через 4, 12 і 24 тижні від початку прийому препарату); медикаментозну корекцію надходження кальцію (застосування карбонату кальцію і цитрату кальцію в сумарній кількості 1000 мг елементарного кальцію щодня протягом 4 тижнів з подальшою підтримуючою терапією 500 мг елементарного кальцію на добу протягом 20 тижнів з контролем у крові рівня загального кальцію і ПТГ через 4, 12 і 24 тижні від початку терапії).

Застосування запропонованих терапевтичних заходів у дітей 1-ї групи протягом 4 тижнів привело до збільшення числа осіб, які досягли цільових значень активності ЛФ на 15,0%, концентрації остеокальцину у сироватці крові – на 16,7% і рівня 25(ОН)D – на 28,3% ($p < 0,05$), що визначає ці показники як найбільш ранні маркери відновлення кальцій-фосфорного обміну та метаболізму кісткової тканини.

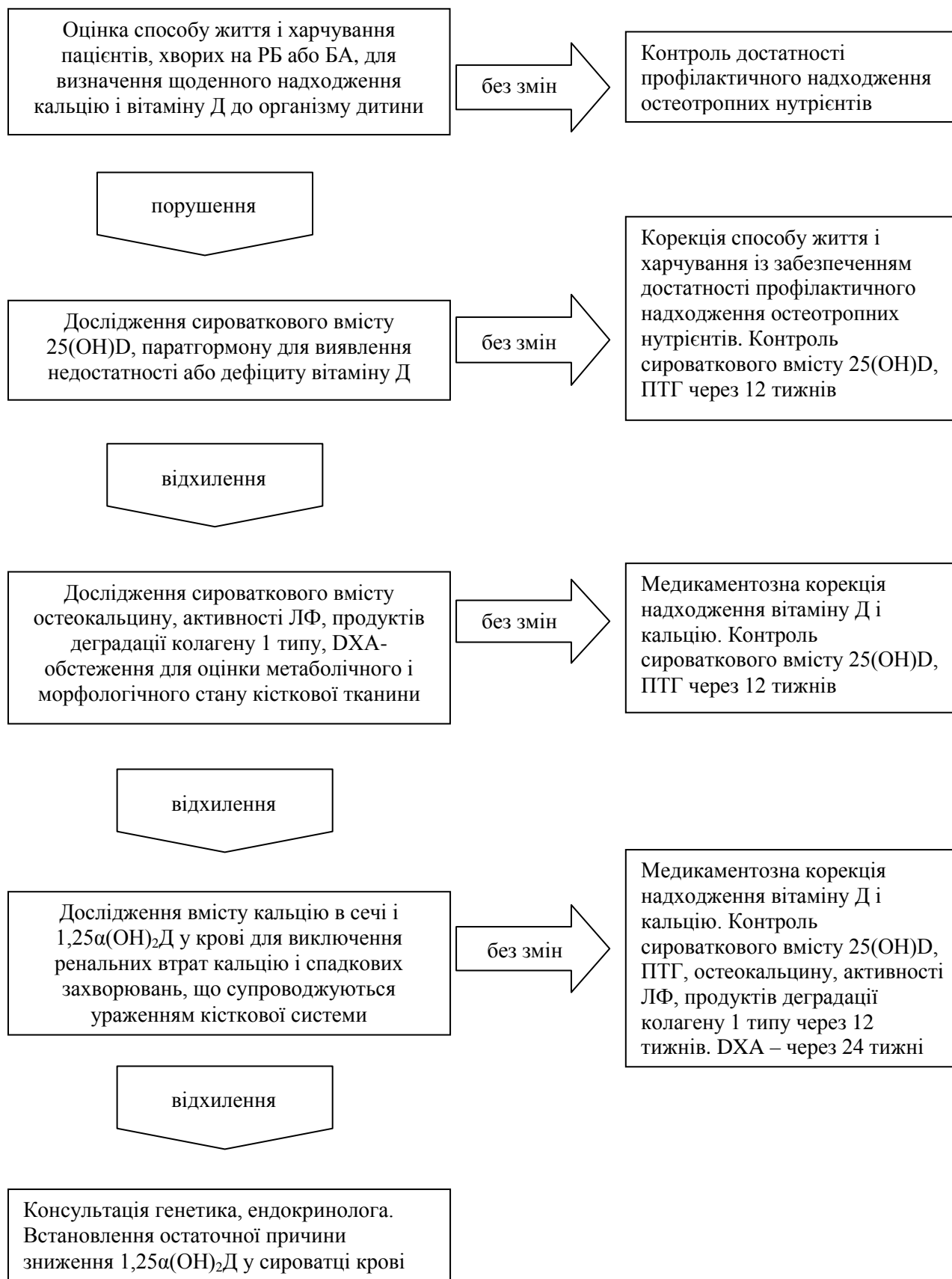


Рис. 1. Алгоритм діагностичного пошуку ранніх стадій порушень кальцій-фосфорного обміну та остеогенезу у дітей.

При використанні запропонованих схем протягом 12 тижнів спостерігалось підвищення числа дітей 1-ї групи, які досягли цільових значень загального кальцію на 16,7%, рівня ПТГ – на 15,0%, продуктів деградації колагену 1 типу – на 20,0% ($p < 0,05$). Через 4 тижні терапії у хлопчиків поліпшення досліджуваних показників відзначалося тільки щодо активності ЛФ на 18,5%, остеокальцину – на 23,0% ($p < 0,05$). Першими відновлювалися маркери кісткоутворення, які характеризують стан кальцій-фосфорного обміну: активність ЛФ, остеокальцин, 25(OH)D. Динаміка вмісту інших параметрів, в тому числі тих, що відповідають за гормональне забезпечення остеогенезу і формування колагенового матриксу кістки, була більш повільною, що обумовлює необхідність їх оцінки не раніше, ніж через 12 тижнів від початку проведених терапевтичних заходів. До 12 тижня терапії відновлення цільових рівнів досліджуваних параметрів досягалося як у хлопчиків, так і у дівчаток.

Таким чином, динамічне дослідження маркерів кісткового метаболізму з метою оцінки ефективності проведеної терапії було доцільним у хлопчиків вже через 4 тижні від початку лікувальних заходів, а у дівчаток – тільки через 12 тижнів. Через 24 тижні після початку лікувальних заходів спостерігалось збільшення кількості дітей з віковими показниками МЩК (у 3,6 рази) майже всіх ділянок скелету за наявності РБ.

У 2-й групі застосування розроблених профілактичних заходів протягом 4 тижнів, у порівнянні з вихідними показниками, привело до збільшення кількості хлопчиків і дівчаток, які досягли цільових значень щодо активності ЛФ у сироватці крові (на 20,9% і 15,2% відповідно), вмісту остеокальцину (на 42,4% і 25,9% відповідно) ($p < 0,05$). Лікування протягом 12 тижнів характеризувалося збільшенням кількості хлопчиків і дівчаток, які досягли цільових значень щодо вмісту загального кальцію (на 24,2% і 14,8% відповідно), продуктів деградації колагену 1 типу (на 27,3% і 22,2% відповідно), 25(OH)D (на 57,6% і 55,6% відповідно) ($p < 0,05$), а протягом 24 тижнів – поліпшенням показників МЩК (у 6 і 5 разів відповідно). Таким чином, оптимальний термін контролю біохімічних характеристик кальцій-фосфорного забезпечення остеогенезу у дітей, хворих на БА, дорівнював 12 тижням з можливістю отримання попередньої інформації через 4 тижні. Використання запропонованої нами схеми нутритивної і медикаментозної корекції протягом 24 тижнів дозволило вірогідно поліпшити показники мінерального і гормонального забезпечення кальцій-фосфорного обміну у дітей, хворих на БА.

Після початку застосування карбонату / цитрату кальцію та вітаміну Д відбувалося зниження відношення шансів (ВШ) і відносного ризику (ВР) обмінних і морфологічних порушень процесів формування кісткової тканини, а

після 24 тижнів використання запропонованих заходів за деякими показниками ВШ і ВР ставали нижчими, ніж у епізодично хворіючих дітей: вміст остеокальцину (ВШ=0,50; 95% ДІ: 0,28-1,06, $p<0,05$), (ВР=0,90; 95% ДІ: 0,43-1,75, $p<0,05$), 25(ОН)D (ВР=0,59; 95% ДІ: 0,29-1,31, $p<0,05$), продуктів деградації колагену 1 типа (ВШ=0,28; 95% ДІ: 0,14-0,56, $p<0,05$). Подібні результати були отримані і в дітей, хворих на БА: імовірність розвитку метаболічних і морфологічних кісткових порушень у яких знижувалася в процесі запропонованих заходів: вміст остеокальцину (ВШ=0,38; 95% ДІ: 0,19-0,78, $p<0,05$), (ВР=0,87; 95% ДІ: 0,42-1,74, $p<0,05$), 25(ОН)D у хлопчиків (ВР=0,04; 95% ДІ: 0,02-0,09, $p<0,05$).

Таким чином, діти, хворі на РБ або БА, мають біохімічні і морфологічні порушення процесів формування кісткової тканини, які обумовлені як особливостями способу життя, так і негативним впливом основного захворювання і зумовленої ним медикаментозної терапії. Виявлені статеві особливості процесів остеогенезу, що досліджувалися, обґрунтовують доцільність вивчення змін кальцій-фосфорного обміну окремо у хлопчиків і дівчаток ще до періоду статевого дозрівання. Позитивні результати, які були досягнуті за допомогою модифікації способу життя і харчування, а також додаткового застосування вітаміну Д і карбонату / цитрату кальцію, характеризують зворотний характер виявлених порушень і можуть використовуватися при веденні пацієнтів, що хворіють на РБ або БА.

ВИСНОВКИ

1. Захворювання органів дихання у дітей є одними з найпоширеніших патологічних станів, серед яких РБ зустрічаються у 2-3 на 1000 дітей віком 1-15 років, а БА – у 5-15% усіх хворих на алергічну патологію. Незважаючи на розроблені методи лікування даних хвороб, часті повторні епізоди інфекційного та тривалість алергічного запалення створюють умови для формування системних ускладнень. Це стосується активації кісткової резорбції на тлі недостатності вітаміну Д, що проявляється порушенням формування кісткової тканини, лікуванню та профілактиці якого приділяється недостатня увага. Тому вивчення особливостей порушень остеогенезу у дітей, хворих на РБ або БА, в залежності від стану системи імунітету і гормональної регуляції кальцій-фосфорного обміну з розробкою їх корекції є актуальною проблемою клінічної педіатрії.

2. Встановлені клінічні особливості розвитку порушень формування кісткової тканини у дітей віком від 4 до 10 років, хворих на РБ або БА, у порівнянні з дітьми, що хворіють епізодично: збільшення захворюваності на рахіт (на 50,3% та 22,4% відповідно), числа кісткових переломів (у 2,6 та 1,6 рази

відповідно), порушень постави (на 82,1% при РБ); зменшення природної інсоляції (у 2,6 та 2,1 рази відповідно) та фізичної активності (на 90,4% та 41,4% відповідно). Виявлені чинники свідчать про негативний характер функціонування кальцій-фосфорного обміну у дітей з респіраторною патологією інфекційного та алергічного генезу.

3. Порушення метаболічних процесів остеогенезу у дітей, хворих на РБ або БА, характеризуються одночасною активацією механізмів остеорезорбції і кісткоутворення у вигляді вірогідного збільшення у сироватці крові активності ЛФ (у 40,0% та 33,3% відповідно), концентрації остеокальцину (у 90,0% та 91,7% відповідно) і продуктів деградації колагену 1 типу (у 23,3% та 26,7% відповідно) на тлі зниження вмісту 25(OH)D3 (у 100,0% та 70,0% відповідно).

4. За даними двохенергетичної рентгенівської абсорбціометрії L1-L4 поперекового відділу хребта та шийки правого і лівого стегон встановлено зниження МЦК у 45,0% дітей, хворих на РБ, та у 40,0% - на БА. Виявлена кореляційна залежність серед хворих на РБ хлопчиків між параметрами зросту та зниженням МЦК L3 відділу хребта ($r=+0,62$; $p<0,05$); ІМТ та МЦК L1 відділу хребта ($r=+0,69$; $p<0,05$); серед хворих на БА дівчаток – між зростом та МЦК шийки лівого стегна ($r=-0,55$; $p<0,05$); масою тіла та МЦК L1 ділянки хребта ($r=-0,55$; $p<0,05$), L2 ділянки хребта ($r=-0,55$; $p<0,05$), шийки лівого стегна ($r=-0,57$; $p<0,05$), що свідчить про доцільність дослідження антропометричних параметрів для оцінки стану остеогенезу у дітей.

5. Показники імунної системи у дітей, хворих на РБ або БА, характеризуються збільшенням вмісту у сироватці крові ФНП- α (на 13,3% та 8,5% відповідно), ІЛ-6 (на 11,2% та 17,3% відповідно) і зменшенням ІЛ-10 (на 16,1% та 12,5% відповідно), ІФН- γ (на 11,2% при РБ) і відбувається на тлі посилення процесів кісткоутворення (підвищення сироваткової концентрації остеокальцину у 3,5 та 3,7 рази, активності лужної фосфатази на 11,1% та 10,9% відповідно), зменшення МЦК L1-L4 поперекового відділу хребта та шийки правого і лівого стегон на 45,0% та 40,0% відповідно.

6. У хворих на РБ дітей, які отримували імунотропні засоби, спрямовані на активацію вродженого імунітету, встановлено посилення резорбції мінерального і колагенового матриксу кісток у вигляді зниження сироваткового рівня загального кальцію (на 17,2%, $p<0,05$), підвищення вмісту продуктів деградації колагену 1 типу (на 35,3%, $p<0,05$) та зростання активності лужної фосфатази (на 30,1%, $p<0,05$) зі збільшенням кількості локусів зниженої мінеральної щільності кісткової тканини на 100% ($p<0,05$). Використання ІКС у середніх терапевтичних дозах протягом 6 місяців для лікування дітей, хворих на БА, не приводило до змін показників кісткового метаболізму та мінеральної щільності кісткової тканини.

7. За результатами послідовного аналізу Вальда до найбільш інформативних ознак прогнозування розвитку порушень стану кісткової тканини у дітей з респіраторною патологією інфекційного та алергічного генезу слід віднести такі: за наявності РБ – активність ЛФ у сироватці крові вище 348 ОД, концентрація 25(ОН)D нижче 30 нг/мл, остеокальцину – вище 43 нг/мл, загального кальцію – нижче 2,25 ммоль/л, концентрація ФНП-α вище 2,85 пг/мл; за наявності БА – сироваткова концентрація 25(ОН)D нижче 30 нг/мл, продуктів деградації колагену 1 типу – вище 0,584 нг/мл, остеокальцину – вище 43 нг/мл, загального кальцію – нижче 2,25 ммоль/л, ПТГ – вище 70 нг/мл, активність ЛФ вище 348 ОД, величина спонтанного НСТ-тесту вище 28,8, ФНП-α – вище 2,85 пг/мл, ІЛ-6 – вище 0,29 пг/мл, ІЛ-10 – нижче 0,98 пг/мл, IgG у плазмі крові – вище 9,7 г/л.

8. Комплексне застосування у дітей, хворих на РБ або БА, лікувально-профілактичних заходів, що спрямовані на скасування дефіциту вітаміну Д та порушень кісткового метаболізму (вживання розчину вітаміну Д3 та карбонату / цитрату кальцію протягом 24 тижнів), сприяє збільшенню числа осіб, які досягли у сироватці крові цільових значень активності ЛФ на 15,0%, концентрації остеокальцину на 16,7%, 25(ОН)D на 28,3% ($p < 0,05$) через 4 тижні; загального кальцію на 16,7%, рівня ПТГ на 15,0%, продуктів деградації колагену 1 типу на 20,0% ($p < 0,05$) через 12 тижнів, а також збільшенню протягом 24 тижнів кількості дітей з віковими показниками МЦК у 3,6 рази та 5,5 разів відповідно зі зменшенням відношення шансів і відносного ризику розвитку порушень остеогенезу.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для ранньої діагностики порушень остеогенезу у дітей, хворих на РБ або БА, доцільно використовувати алгоритм пошуку, який виділяє такі етапи: оцінка щоденного надходження кальцію і вітаміну Д в організм дитини; при виявленому порушенні – дослідження сироваткового вмісту 25(ОН)D та ПТГ; за наявності відхилень означених параметрів – дослідження у сироватці крові остеокальцину, продуктів деградації колагену 1 типу, активності ЛФ, DXA-обстеження; якщо цих результатів недостатньо для встановлення діагнозу – дослідження сироваткового вмісту активної форми вітаміну Д $1,25\alpha(\text{OH})_2\text{D}$.

2. Для встановлення відхилень вікових параметрів формування кісткової тканини у дітей, хворих на РБ або БА, і подальшого контролю ефективності лікувально-профілактичних заходів на первинному та вторинному рівнях надання медичної допомоги рекомендовано використовувати діагностичні таблиці, які побудовані окремо для хлопчиків та дівчаток і містять інформативні клінічні,

біохімічні та імунологічні параметри, що негативно впливають на остеогенез та при досягненні порогового рівня свідчать про високу ймовірність його порушень.

3. Дітям, хворим на РБ або БА, що мають відхилення антропометричних параметрів, незалежно від наявності клінічно значущої історії переломів рекомендоване визначення маркерів порушень кісткового метаболізму 2 рази на рік і проведення денситометричного дослідження МЦК 1 раз на рік.

4. Дітям, хворим на РБ, що отримують два та більше разів на рік медикаментозні імунотропні засоби, що стимулюють функціонування вродженого імунітету, і знаходяться в зоні ризику розвитку порушень остеогенезу, доцільно обов'язкове визначення маркерів порушень кісткового метаболізму 2 рази на рік (у жовтні та квітні) і проведення денситометричного дослідження МЦК 1 раз на рік (квітень).

5. Для підтримання вікових параметрів остеогенезу у дітей віком від 4 до 10 років, хворих на РБ або БА, необхідне проведення таких профілактичних заходів: регулярна природна інсоляція до 40 хвилин на добу у травні та вересні, 30 хвилин – в літні місяці; використання розчину вітаміну Д3 2000 МО/добу протягом 4 тижнів з подальшою підтримуючою терапією 1000 МО/добу протягом 8 тижнів, потім повторення цього курсу, що в цілому становить 24 тижні на рік (листопад – квітень); застосування карбонату / цитрату кальцію в кількості 1000 мг елементарного кальцію щодня протягом 4 тижнів з подальшою підтримуючою терапією 500 мг елементарного кальцію на добу протягом 20 тижнів (листопад – квітень) з контролем мінімального цільового рівня 25(OH)D у сироватці крові вище 30 нг/мл.

6. Для прогнозування порушень кальцій-фосфорного обміну і формування кісткової тканини у дітей віком від 4 до 10 років, хворих на РБ або БА, необхідне дослідження маркерів порушення кісткового метаболізму (загального кальцію, фосфору, активності лужної фосфатази, остеокальцину, продуктів деградації колагену 1 типу, 25(OH)D) щонайменше 1 раз на рік та стану МЦК, але не частіше 1 разу на рік, що надає можливість оцінювати відношення шансів і відносний ризик розвитку відхилень остеогенезу з урахуванням статевих відмінностей та здійснювати динамічний контроль ефективності проведених лікувально-профілактичних заходів.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Вертегел А. А. Состояние минеральной плотности костной ткани у детей с респираторной патологией / А. А. Вертегел // Совр. педиатрия. – 2010. – № 1. – С. 113–115.

2. Вертегел А. А. Распространенность нарушений остеогенеза у детей с респираторной патологией / А. А. Вертегел // Актуальні питання мед. науки та практики : зб. наук. праць ЗМАПО. – Запоріжжя, 2010. – Вип. 77, т. 1, кн. 2. – С. 30–34.

3. Вертегел А. А. Состояние биохимических процессов костного метаболизма у детей с респираторной патологией / А. А. Вертегел // Совр. педиатрия. – 2011. – № 5. – С. 86–88.

4. Вертегел А. А. Половые особенности минеральной плотности костной ткани у детей с рекуррентными формами бронхитов и бронхиальной астмой / А. А. Вертегел // Совр. педиатрия. – 2012. – № 2. – С. 73–76.

5. Вертегел А. А. Состояние костной ткани у детей с бронхиальной астмой, получавших ингаляционные глюкокортикостероиды / А. А. Вертегел // Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики. – 2013. – № 3 (13). – С. 15–18.

6. Вертегел А. А. Антропометрические показатели как одни из маркеров костного здоровья у детей с рекуррентными формами заболеваний респираторного тракта / А. А. Вертегел, Л. С. Овчаренко // Перинатология и педиатрия. – 2009. – № 3. – С. 78–81. *(Дисертантом особисто проведений аналіз результатів, статистична обробка матеріалу, узагальнення одержаних результатів).*

7. Вертегел А. А. Обеспеченность витамином D детей с рекуррентными бронхитами / А. А. Вертегел, Л. С. Овчаренко // Georgian Medical News. – 2014. – № 6 (231). – Р. 55–59. *(Дисертантом особисто проведено клінічне дослідження, статистична обробка матеріалу, узагальнення одержаних результатів).*

8. Рациональная витаминотерапия у детей. Сучасні підходи / Л. Овчаренко, Ф. Шикаєва, А. Вертегел, Т. Андрієнко, А. Бородин, Л. Прочан // Ліки України. – 2005. – № 11. – С. 56–60. *(Дисертантом особисто проведений відбір та контроль контингенту для дослідження, статистична обробка матеріалу, узагальнення одержаних результатів).*

9. Оптимизация программы иммунореабилитации детей с частыми инфекционными заболеваниями органов дыхания / Л. С. Овчаренко, А. А. Вертегел, Т. Г. Андриенко, В. П. Медведев, И. В. Самохин, Л. В. Лень // Совр. педиатрия. – 2005. – № 1 (6). – С. 72–77. *(Дисертантом особисто проведений відбір та контроль контингенту для дослідження, статистична обробка матеріалу, узагальнення одержаних результатів).*

10. Сучасні підходи до раціональної витаминотерапії у дітей / Л. С. Овчаренко, Ф. В. Шикаєва, А. О. Вертегел, Т. Г. Андрієнко, А. Б. Бородин, Л. Б. Прочан // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2005. – № 6. – С. 52–56. *(Дисертантом особисто проведений відбір та контроль контингенту для дослідження, статистична обробка матеріалу, узагальнення одержаних результатів).*

11. Рациональная мукоотропная терапия острого обструктивного бронхита у детей / Л. С. Овчаренко, А. А. Вертегел, Т. Г. Андриенко, В. П. Медведев, И. И. Редько, Н. В. Жихарева, И. В. Самохин, С. В. Шляхова // Совр. педиатрия. – 2006. – № 4. – С. 45–50. *(Дисертантом особисто проведений відбір та контроль контингенту для дослідження, статистична обробка матеріалу, узагальнення одержаних результатів).*

12. Профилактика острых респираторных инфекций у детей шляхом використання мукозальних вакцин / Л. С. Овчаренко, А. О. Вертегел, Т. Г. Андриенко, В. П. Медведев, І. В. Самохін // Перинатологія та педіатрія. – 2006. – № 1 (25). – С. 69–72. *(Дисертантом особисто проведений відбір та контроль контингенту для дослідження, контроль безпеки використання імуномодуляторів, статистична обробка матеріалу, узагальнення одержаних результатів).*

13. Рациональная витаминотерапия та витаминопрофилактика у дітей раннього віку / Л. С. Овчаренко, А. О. Вертегел, Т. Г. Андриенко, Г. Г. Галкіна, Л. В. Лень, О. В. Гужеля // Совр. педиатрия. – 2007. – № 1. – С. 168–171. *(Дисертантом особисто проведений відбір та контроль контингенту для дослідження, статистична обробка матеріалу, узагальнення одержаних результатів).*

14. Поиск универсального средства терапии заболеваний органов дыхания у детей: иммунная и противовоспалительная составляющие как важный компонент комплексного действия / Л. С. Овчаренко, А. А. Вертегел, Т. Г. Андриенко, Н. Н. Мирошниченко, В. П. Медведев, И. И. Редько, Н. В. Жихарева, И. В. Самохин // Совр. педиатрия. – 2008. – № 2. – С. 44–48. *(Дисертантом особисто проведено клінічне дослідження, статистична обробка матеріалу, узагальнення одержаних результатів).*

15. Рациональное использование антигистаминных препаратов в программе терапии клинических проявлений пищевой аллергии у детей / Л. С. Овчаренко, А. А. Вертегел, Т. Г. Андриенко, Н. В. Жихарева, И. В. Самохин // Совр. педиатрия. – 2012. – № 4. – С. 46–49. *(Дисертантом особисто проведено клінічне дослідження дітей з респіраторними проявами харчової алергії, статистична обробка матеріалу, узагальнення одержаних результатів).*

16. Использование изотонического раствора натрия хлорида с прополисом для терапии респираторной патологии у детей / Л. С. Овчаренко, А. А. Вертегел, Т. Г. Андриенко, И. И. Редько, Н. В. Жихарева, И. В. Самохин // Совр. педиатрия. – 2012. – № 6. – С. 134–136. *(Дисертантом особисто проведено клінічне дослідження, статистична обробка матеріалу, узагальнення одержаних результатів).*

17. Новый способ эффективной терапии нарушенного носового дыхания при острых риносинуситах у детей / Л. С. Овчаренко, В. Ю. Ткаченко, А. А. Вертегел, Т. Г. Андриенко, И. И. Редько, Н. В. Жихарева, И. В. Самохин // Совр. педиатрия. – 2013. – № 2. – С. 65–69. *(Дисертантом особисто проведено клінічне дослідження, статистична обробка матеріалу, узагальнення одержаних результатів).*

18. Современный метод усиления противовоспалительных, цитопротекторных и увлажняющих эффектов местной терапии аллергических ринитов у детей / Л. С. Овчаренко, А. А. Вертегел, Т. Г. Андриенко, Н. В. Жихарева, И. В. Самохин, В. Ю. Ткаченко // Совр. педиатрия. – 2014. – № 6. – С. 52–55. *(Дисертантом особисто проведено клінічне дослідження, статистична обробка матеріалу, узагальнення одержаних результатів).*

19. Ингаляционные формы амброксола в терапии секреторно-эвакуаторных нарушений респираторного тракта при острых бронхитах у детей / Л. С. Овчаренко, А. О. Вертегел, Т. Г. Андриенко, И. В. Самохин, Н. В. Жихарева, В. Ю. Ткаченко // Здоровье ребенка. – 2014. – № 3. – С. 25–29. *(Дисертантом особисто проведено клініко-анамнестичне дослідження дітей з рекурентними гострими бронхітами, статистична обробка матеріалу).*

20. Значення анамнестичних даних у діагностиці порушень кальцій-фосфорного забезпечення у дітей раннього віку з проявами харчової алергії / О. В. Кряжев, Л. С. Овчаренко, А. О. Вертегел, І. В. Самохін, Т. Г. Андрієнко, Н. В. Жихарева // Совр. педиатрия. – 2014. – № 3. – С. 78–82. *(Дисертантом проведено клінічне дослідження дітей з респіраторними проявами харчової алергії, статистична обробка матеріалу).*

21. Иммунорегулирующий потенциал омега-3 полиненасыщенных жирных кислот: использование для профилактики частой инфекционной заболеваемости у детей / Л. С. Овчаренко, А. А. Вертегел, Т. Г. Андриенко, Н. В. Жихарева, И. В. Самохин, А. В. Кряжев // Здоровье ребенка. – 2015. – № 2. – С. 48–57. *(Дисертантом особисто проведений відбір та контроль контингенту для дослідження, контроль безпеки використання імуномодуляторів, статистична обробка матеріалу, узагальнення одержаних результатів).*

22. Вертегел А. А. Половые особенности иммунных отклонений у детей с рекуррентным бронхитом и клинически значимой историей переломов / А. А. Вертегел // Актуальні питання мед. науки та практики: зб. наук. праць ЗМАПО. – Запоріжжя, 2011. – Вип. 78, т. 2, кн. 2. – С. 52–57.

23. Вертегел А. А. Связь состояния метаболизма костной ткани с антропометрическими показателями детей с респираторной патологией /

А. А. Вертегел // Актуальні питання мед. науки та практики: зб. наук. праць ЗМАПО. – Запоріжжя, 2011. – Вип. 78, т. 1, кн. 2. – С. 147–151.

24. Вертегел А. А. Сравнительные клинико-анамнестические особенности детей с рекуррентными формами бронхитов и бронхиальной астмой / А. А. Вертегел // Актуальні питання мед. науки та практики: зб. наук. праць ЗМАПО. – Запоріжжя, 2011. – Вип. 78, т. 1, кн. 1. – С. 41–45.

25. Вертегел А. А. Состояние костной ткани у детей с рекуррентными бронхитами, получавших иммуностимулирующие средства / А. А. Вертегел // Актуальні питання мед. науки та практики: зб. наук. праць ЗМАПО. – Запоріжжя, 2012. – Вип. 79, т. 2, кн. 2. – С. 34–41.

26. Вертегел А. А. Связь биохимических показателей костного метаболизма с минеральной плотностью костей скелета у детей с рекуррентными формами острых бронхитов / А. А. Вертегел // Актуальні питання мед. науки та практики: зб. наук. праць ЗМАПО. – Запоріжжя, 2012. – Вип. 79, т. 1, кн. 1. – С. 37–41.

27. Вертегел А. А. Содержание витамина Д в сыворотке крови детей с рекуррентными бронхитами и бронхиальной астмой / А. А. Вертегел // Актуальні питання мед. науки та практики: зб. наук. праць ЗМАПО. – Запоріжжя, 2013. – Вип. 80, т. 2, кн. 1. – С. 15–22.

28. Вертегел А. А. Динамика биохимических показателей кальций-фосфорного обеспечения остеогенеза у детей с рекуррентными бронхитами в результате модификации режима питания и образа жизни / А. А. Вертегел // Актуальні питання мед. науки та практики: зб. наук. праць ЗМАПО. – Запоріжжя, 2013. – Вип. 80, т. 1, кн. 1. – С. 27–34.

29. Вертегел А. А. Особенности денситометрического исследования минеральной плотности костной ткани у детей / А. А. Вертегел, Л. С. Овчаренко // Сучасні мед. технології. – 2009. – № 3. – С. 70–76. *(Дисертантом особисто проведений збір та аналіз частини літературних джерел).*

30. Вертегел А. О. Остеогенез і імунні процеси у дітей / А. О. Вертегел, Л. С. Овчаренко // Здоровье ребенка. – 2009. – № 4. – С. 141–145. *(Дисертантом особисто проведений збір та аналіз частини літературних джерел).*

31. Вертегел А. О. Сучасні погляди на остеогенез як системний процес, що відображає розвиток здорової дитини / А. О. Вертегел, Л. С. Овчаренко // Здоровье ребенка. – 2009. – № 5. – С. 123–127. *(Дисертантом особисто проведений збір та аналіз частини літературних джерел).*

32. Вертегел А. О. Особливості кісткового метаболізму в дітей і інформативність визначення його біохімічних характеристик / А. О. Вертегел, Л. С. Овчаренко // Здоровье ребенка. – 2010. – № 2. – С. 167–171. *(Дисертантом особисто проведений збір та аналіз частини літературних джерел).*

33. Вертегел А. А. Особенности остеогенеза у детей с заболеваниями органов дыхания аллергического и инфекционного генеза // А. А. Вертегел, Л. С. Овчаренко // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія – 2010. – № 3. – С. 22–27. *(Дисертантом особисто проведений збір та аналіз частини літературних джерел).*

34. Вертегел А. А. Современные подходы к терапии и профилактике нарушений остеогенеза у детей / А. А. Вертегел, Л. С. Овчаренко // Дитячий лікар. – 2010. – № 5. – С. 40–44. *(Дисертантом особисто проведений збір та аналіз частини літературних джерел).*

35. Овчаренко Л. С. Антропометрические показатели как маркер физического развития детей с бронхиальной астмой / Л. С. Овчаренко, А. А. Вертегел, М. С. Витко // Актуальні питання мед. науки та практики : зб. наук. праць ЗМАПО. – Запоріжжя, 2010. – Вип. 77, т. 2, кн. 2. – С. 193–198. *(Дисертантом особисто проведене дослідження, статистична обробка матеріалу, узагальнення одержаних результатів).*

36. Частота нарушений костной системы у детей с повторными острыми бронхитами и бронхиальной астмой / Л. С. Овчаренко, Т. Г. Андриенко, Н. В. Жихарева, И. В. Самохин, А. В. Кряжев // Актуальні питання мед. науки та практики : зб. наук. праць ЗМАПО. – Запоріжжя, 2015. – Вип. 82, т. 1, кн. 1. – С. 157–168. *(Дисертантом особисто проведене клінічне дослідження, статистична обробка матеріалу, узагальнення одержаних результатів).*

37. Пат. України на корисну модель № 53425 Україна. МІЦК (2009) А61В 10/00, G01N 33/48 (2006.01). Спосіб ранньої оцінки стану кісткової системи у дітей з алергічними захворюваннями / Л. С. Овчаренко, А. О. Вертегел, О. В. Кряжев; заявник та патентовласник ДЗ "ЗМАПО МОЗ України". – № и 2010 02998 ; заявл. 16.03.10; опубл. 11.10.10, Бюл. № 19. *(Дисертантом особисто проведений патентно-інформаційний пошук, відбір контингенту для дослідження, контроль обстеження дітей з респіраторними проявами алергії, узагальнення одержаних результатів).*

38. Пат. України на корисну модель № 72270 Україна. МІЦК (2012.01) G01N 33/00. Спосіб визначення ступеня тяжкості перебігу частих повторних гострих бронхітів у дітей / Л. С. Овчаренко, А. О. Вертегел, І. В. Шамрай, І. В. Самохін; заявник та патентовласник ДЗ "ЗМАПО МОЗ України". – № и 2012 01610 ; заявл. 14.02.12; опубл. 10.08.12, Бюл. № 15. *(Дисертанту належить ідея патенту, особисто проведений патентно-інформаційний пошук, здійснено контроль можливих ускладнень стану хворих, узагальнення одержаних результатів).*

39. Вертегел А. О. Особливості імунологічних показників у дітей з рекурентним перебігом бронхітів та розладами остеогенезу / А. О. Вертегел // Совр. педиатрия. – 2010. – № 4. – С. 214.

40. Овчаренко Л. С. Нові підходи до імуномодуляції у дітей з частими інфекційними захворюваннями органів дихання / Л. С. Овчаренко, А. О. Вертегел // Матеріали VI Всеукр. наук.-практ. конф. "Питання імунології в педіатрії - сучасні підходи до імунопрофілактики та імунотерапії у дітей". – К., 2006. – С. 25. *(Дисертантом особисто проведене дослідження, статистична обробка матеріалу, узагальнення одержаних результатів).*

41. Вертегел А. А. Распространенность нарушений костной системы в анамнезе у детей с частыми повторными эпизодами острых бронхитов / А. А. Вертегел, Л. С. Овчаренко // Материалы IV Конгресса педиатров стран СНГ «Ребёнок и общество: проблемы здоровья, развития и питания», Львов, 25-26 апр. 2012. – Львов, 2012. – С. 63. *(Дисертантом особисто проведене клінічне дослідження, статистична обробка матеріалу, узагальнення одержаних результатів).*

42. Вертегел А. А. Частота встречаемости нарушений костной системы в анамнезе у детей с бронхиальной астмой / А. А. Вертегел, Л. С. Овчаренко // Материалы IV Конгресса педиатров стран СНГ «Ребёнок и общество: проблемы здоровья, развития и питания», Львов, 25-26 апр. 2012. – Львов, 2012. – С. 64. *(Дисертантом особисто проведене дослідження, статистична обробка матеріалу, узагальнення одержаних результатів).*

43. Вертегел А. А. Влияние приема иммуностимуляторов на состояние костной ткани у детей / А. А. Вертегел, Л. С. Овчаренко // Совр. педиатрия. – 2013. – № 5. – С. 214. *(Дисертантом особисто проведене клінічне дослідження, статистична обробка матеріалу, узагальнення одержаних результатів).*

44. Вертегел А. А. Состояние минеральной плотности костной ткани у детей в зависимости от индекса массы тела / А. А. Вертегел, Л. С. Овчаренко, Т. А. Нефедова // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2009. – № 5. – С. 40. *(Дисертантом особисто проведене дослідження, статистична обробка матеріалу, узагальнення одержаних результатів).*

45. Удосконалення імунореабілітації дітей з рецидивуючою патологією респіраторного тракту / Л. С. Овчаренко, А. А. Вертегел, Т. Г. Андрієнко, Л. Б. Прочан // Перинатологія та педіатрія. – 2005. – № 1/2, ч. 2. – С. 32. *(Дисертантом особисто проведене дослідження, статистична обробка матеріалу, узагальнення одержаних результатів).*

46. Овчаренко Л. С. Оптимизация иммунореабилитации детей с очагами хронической инфекции в респираторном тракте / Л. С. Овчаренко, А. А. Вертегел, Т. Г. Андриенко, В. П. Медведев, И. В. Самохин // Матеріали Всеукр. наук.-практ.

конф. (12-14 квіт. 2005 р., Одеса) "Актуальні питання медичної реабілітації дітей та підлітків". – Одеса, 2005. – С. 77. *(Дисертантом особисто проведене клінічне дослідження, статистична обробка матеріалу, узагальнення одержаних результатів).*

47. Особенности состояния костной ткани у детей пре- и пубертатного возраста с вегетативными дисфункциями / Л. С. Овчаренко, А. А. Вертегел, Т. Г. Андриенко, И. В. Самохин // Таврич. медико.-биологич. вестник. – 2009. – Т. 12, № 2. – С. 122. *(Дисертантом особисто проведене дослідження, статистична обробка матеріалу, узагальнення одержаних результатів).*

48. Вміст фактора некрозу пухлини у дітей із рекурентними формами обструктивних бронхітів та зниженням мінеральної щільності кісткової тканини / А. О. Вертегел, Л. С. Овчаренко, І. В. Шамрай, Т. Г. Андрієнко, І. В. Самохін // Перинатология и педиатрия. – 2009. – № 3. – С. 128–129. *(Дисертантом особисто проведений відбір хворих, статистичний аналіз матеріалу).*

АНОТАЦІЯ

Вертегел А. О. Особливості остеогенезу в залежності від стану системи імунітету і гормональної регуляції кальцій-фосфорного обміну при респіраторній патології у дітей. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія. – Запорізький державний медичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2015.

Дисертація присвячена оптимізації діагностики, терапії та профілактики порушень остеогенезу у дітей, хворих на рекурентний бронхіт або бронхіальну астму. Встановлено збільшення у сироватці крові активності лужної фосфатази, концентрації остеокальцину і продуктів деградації колагену 1 типу, зниження вмісту 25(OH)D, зменшення мінеральної щільності кісткової тканини поперекового відділу хребта та шийки стегна у дітей хворих на рекурентний бронхіт або бронхіальну астму. Функціонування імунної системи у цих дітей характеризується збільшенням вмісту у сироватці крові ФНП- α , ІФН- γ , ІЛ-6 і зменшенням ІЛ-10. Застосування імуностимуляторів у дітей, хворих на рекурентний бронхіт, сприяє підвищенню резорбції кісткової тканини. Застосування інгаляційних кортикостероїдів в середньотерапевтичних дозах для лікування бронхіальної астми не призводить до порушень формування кісткової тканини у дітей. Клінічні та лабораторні особливості остеогенезу у дітей з рекурентними бронхітами або бронхіальною астмою є інформативними діагностичними критеріями розвитку кісткових порушень. Заходи для підтримання вікових параметрів остеогенезу

у дітей, хворих на рекурентний бронхіт або бронхіальну астму, включають достатню інсоляцію, медикаментозну корекцію надходження вітаміну Д та кальцію протягом 6 місяців, що відновлює процеси остеорезорбції та остеосинтезу.

Ключові слова: діти, бронхіт, бронхіальна астма, остеогенез, денситометрія, імунний статус, діагностика, прогноз, лікування.

АННОТАЦІЯ

Вертегел А. А. Особенности остеогенеза в зависимости от состояния системы иммунитета и гормональной регуляции кальций-фосфорного обмена при респираторной патологии у детей. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание научной степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.10 - педиатрия. – Запорожский государственный медицинский университет МЗ Украины, Запорожье, 2015.

Диссертация посвящена повышению оптимизации диагностики, терапии и профилактики нарушений процессов остеогенеза у детей в возрасте от 4 до 10 лет с рекуррентными бронхитами или бронхиальной астмой. Установлены клинические особенности развития нарушений формирования костной ткани у детей с рекуррентными бронхитами или бронхиальной астмой: увеличение заболеваемости рахитом на 50,3% и 22,4% соответственно; количества переломов в 2,6 и 1,6 раза соответственно; уменьшение естественной инсоляции в 2,6 и 2,1 раза соответственно; физической активности на 90,4% и 41,4% соответственно ($p < 0,05$). Выявленные факторы демонстрируют негативный характер функционирования кальций-фосфорного обмена у детей с респираторной патологией инфекционного и аллергического генеза. Метаболические процессы остеогенеза у детей с рекуррентными бронхитами или бронхиальной астмой характеризуются следующими изменениями: увеличением в сыворотке крови активности щелочной фосфатазы у 40,0% и 33,3% детей соответственно; концентрации остеокальцина у 90,0% и 91,7% детей соответственно; продуктов деградации коллагена 1 типа у 23,3% и 26,7% детей соответственно на фоне снижения содержания 25(OH)D у 100,0% и 70,0% детей соответственно ($p < 0,05$). На основании данных двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии установлено снижение минеральной плотности костной ткани L1-L4 поясничного отдела позвоночника и шейки правого и левого бедер у 45,0% детей с рекуррентными бронхитами и у 40,0% детей с бронхиальной астмой. Функционирование иммунной системы у детей с рекуррентными бронхитами или бронхиальной астмой, характеризуется увеличением содержания в сыворотке крови ФНО- α на 13,3% и 8,5%

соответственно, ИЛ-6 на 11,2% и 17,3% соответственно, и уменьшением – ИЛ-10 на 16,1% и 12,5% соответственно ($p < 0,05$). У детей с рекуррентными бронхитами, получающих иммуностропные средства, которые стимулируют функционирование врожденного иммунитета, установлено усиление резорбции минерального и коллагенового матрикса костей с увеличением количества локусов пониженной минеральной плотности костной ткани. Использование ингаляционных кортикостероидов в средних терапевтических дозах для лечения детей с бронхиальной астмой не приводило к изменениям показателей костного метаболизма и минеральной плотности костной ткани. Для поддержания возрастных параметров остеогенеза у детей с рекуррентными бронхитами или бронхиальной астмой необходимо проведение профилактических мероприятий: регулярная естественная инсоляция до 40 минут в сутки в мае и сентябре, 30 минут – в летние месяцы; использование раствора витамина Д3 2000 МЕ / сутки в течение 4 недель с последующей поддерживающей терапией 1000 МЕ / сутки в течение 8 недель, затем повторение этого курса, что в целом составляет 24 недели в год (ноябрь – апрель); применение карбоната / цитрата кальция в количестве 1000 мг элементарного кальция ежедневно в течение 4 недель с последующей поддерживающей терапией 500 мг элементарного кальция в сутки в течение 20 недель (ноябрь – апрель). Использование данной схемы позволяет восстановить возрастные параметры остеогенеза у детей с рекуррентными бронхитами или бронхиальной астмой.

Ключевые слова: дети, бронхит, бронхиальная астма, остеогенез, денситометрия, иммунный статус, диагностика, прогноз, лечение.

ANNOTATION

Vertegel A. O. **The features of osteogenesis depending on immune system status and the calcium-phosphorus metabolism hormonal regulation in children with respiratory diseases.** – As manuscript.

Thesis for the degree of doctor of medical sciences in specialty 14.01.10 - pediatrics. – Zaporozhye State Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Zaporozhye, 2014.

The thesis is devoted to optimizing of the diagnosis, treatment and prevention of osteogenesis lesion in children with recurrent bronchitis or bronchial asthma. In these patients prescribed an increase in serum alkaline phosphatase, osteocalcin concentration and collagen type 1 degradation products, reduction of 25(OH)D, decrease of the lumbar spine and femoral neck bone mineral density. The functioning of the immune system in children with recurrent bronchitis or bronchial asthma, characterized by increased of serum TNF- α , IFN- γ , IL-6 and

decrease of serum IL-10. Using patients with recurrent bronchitis stimulants of innate immunity promotes of bone resorption. The use of inhaled corticosteroids does not lead to the formation of bone disorders. Clinical and laboratory features of bone in children with recurrent bronchitis or bronchial asthma are informative diagnostic criteria of bone disorders. Measures to maintain of optimal bone parameters in children with recurrent bronchitis or asthma, including adequate insolation, correction of vitamin D and calcium for 6 months and restore processes of bone resorption and synthesis.

Key words: children, bronchitis, bronchial asthma, osteogenesis, densitometry, immune status, diagnosis, prognosis, treatment.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ, ТЕРМІНІВ

БА	–	бронхіальна астма
ГРЗ	–	гостре респіраторне захворювання
ВР	–	відносний ризик
ВШ	–	відношення шансів
ДІ	–	довірчий інтервал
ІГКС	–	інгаляційні кортикостероїди
ІЛ	–	інтерлейкін
ІМТ	–	індекс маси тіла
ІФА	–	імуноферментний аналіз
ІФН- γ	–	інтерферон- γ
ЛФ	–	лужна фосфатаза
МЩК	–	мінеральна щільність кісток
НСТ	–	нітросиній тетразолій
ПТГ	–	паратгормон
РБ	–	рекурентний бронхіт
ССС	–	серцево-судинна система
ФНП- α	–	фактор некрозу пухлини - α
ДХА	–	двохенергетична рентгенівська абсорбціометрія
Ig	–	імуноглобулін
p	–	вірогідність відмінностей
25(OH)D	–	25-гідроксиколекальциферол

Підписано до друку 05.11.2015. Гарнітура TimesNewRoman
Папір друкарський. Формат 60×90 1/16. Умовн. друк. арк. 1,5.
Наклад – 100 прим. Замовлення № 6592.
Надруковано з оригінал-макету в типографії
Запорізького державного медичного університету
69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського 26