

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДОНЕЦЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ім. М.ГОРЬКОГО
НАУКОВО-ДОСЛІДНИЙ ІНСТИТУТ МЕДИЧНИХ ПРОБЛЕМ СІМ'Ї**

ПАШКОВА ОЛЕНА ЄГОРІВНА

УДК 616.248-06:616-018.2-007.17-053.2-092-08

**КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ ТА ЇЇ
ЛІКУВАННЯ У ДІТЕЙ З СИНДРОМОМ НЕДИФЕРЕНЦІЙОВАНОЇ СИСТЕМНОЇ
ДИСПЛАЗІЇ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ**

14.01.10 – педіатрія

А в т о р е ф е р а т
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Донецьк 2005

Дисертацією є рукопис

Роботу виконано в Запорізькому державному медичному університеті МОЗ України

Наукові керівники:

доктор медичних наук, професор

ТКАЧЕНКО ЮЛІЙ ПЕТРОВИЧ,

завідувач кафедри госпітальної педіатрії Запорізького державного медичного університету МОЗ України

доктор медичних наук, професор

ПРОХОРОВ ЄВГЕН ВІКТОРОВИЧ,

завідувач кафедри дитячих хвороб №1 Донецького державного медичного університету ім. М.Горького МОЗ України

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук

НАГОРНА НАТАЛІЯ ВОЛОДИМИРІВНА.

завідувачка кафедри педіатрії ФПО Донецького державного медичного університету ім. М.Горького МОЗ України

доктор медичних наук, професор

БОГМАТ ЛЮДМИЛА ФЕДОСІЇВНА.

керівник відділу кардіоревматології Інституту охорони здоров'я дітей і підлітків АМН України, м. Харків

Провідна установа:

Педіатричний відділ Інституту педіатрії, акушерства і гінекології АМН України, м. Київ.

Захист відбудеться 09.02.2005 р. о 12 год. на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 11.600.03 при Науково-дослідному інституті медичних проблем сім'ї Донецького державного медичного університету ім. М. Горького (83114, м. Донецьк, просп. Панфілова, 3).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Донецького державного медичного університету ім. М.Горького (83003, м. Донецьк, пр. Ілліча, 16).

Автореферат розісланий 06.01. 2005 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради,

кандидат медичних наук, доцент

О.М.Рогова

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Сучасні досягнення у вивченні патогенезу бронхіальної астми створили умови для розробки ефективних методів лікування хвороби. Між тим, недостатньо розкриті питання супутньої патології і пов'язаних з нею різних варіантів перебігу захворювання, його прогнозу. У зв'язку з цим виникає проблема вивчення фонових станів, які або сприяють виникненню хвороби, або негативно впливають на її перебіг. За даними ряду дослідників (С.М. Гавалов, В.В. Зеленская, 1999, В.М. Яковлев с соавт., 1994; J.E. Lonstein, 1994), одним із факторів, що може впливати на перебіг бронхіальної астми, є синдром недиференційованої системної дисплазії сполучної тканини (СНСДСТ), який зустрічається від 10 до 21,5% загальної популяції дітей (Г.Д. Дорофеева и соавт., 1998; Л.Ф. Богмат, 1997; А.В. Мартынов, 1998). Вроджені дефекти біосинтезу колагену та інших компонентів сполучної тканини, які знаходяться в основі дисплазії сполучної тканини, ведуть до формування різних клініко-функціональних порушень з боку опорно-рухової, дихальної, серцево-судинної, травної, імунної та нервової систем. Захворювання у дітей із СНСДСТ мають схильність до хронізації, гірше піддаються терапії. У сучасній педіатричній літературі відсутні відомості про розповсюдженість СНСДСТ у дітей, хворих на бронхіальну астму, а дані про вплив сполучнотканинної дисплазії на перебіг бронхіальної астми мають лише фрагментарний характер (С.М. Гавалов, В.В. Зеленская, 1999; З.В. Нестеренко, Е.Ю. Нестеренко, 2000).

Крім того, не викликає сумніву суттєва значимість порушень вегетативного гомеостазу в формуванні таких ключових ланок патогенезу бронхіальної астми, як алергічне запалення та гіперреактивність бронхів. Прояви вегетативної дисфункції при бронхіальній астмі відрізняються різноманітністю симптоматики та особливостями вегетативної регуляції серцевої діяльності. Однак на сьогодні відсутні відомості про стан вегетативної регуляції при бронхіальній астмі у дітей із СНСДСТ. При цьому слід підкреслити, що в корекції вегетативних дисфункцій у хворих на бронхіальну астму виникають певні труднощі в зв'язку з тим, що пацієнти одержують препарати, які впливають на стан та процеси регуляції вегетативної нервової системи. Наведені матеріали дають підставу для поглибленого вивчення клініко-патогенетичних особливостей перебігу бронхіальної астми у дітей із СНСДСТ з метою підвищення ефективності терапевтичних заходів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами темами: Дисертація є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри госпітальної педіатрії Запорізького державного медичного університету „Оптимізація лікування вегетативних дисфункцій у дітей з синдромом недиференційованої дисплазії сполучної тканини”, номер держреєстрації – 0102U002864.

Мета дослідження. Удосконалити підходи щодо лікування бронхіальної астми у дітей із синдромом недиференційованої системної дисплазії сполучної тканини на підставі вивчення у них вегетативного забезпечення серцевої діяльності, функції зовнішнього дихання, імунного статусу та

функціонального стану цитомембран і клітинного метаболізму.

Задачі дослідження.

1. Вивчити клінічний перебіг бронхіальної астми у дітей віком 7-15 років із СНСДСТ.
2. Вивчити імунний статус при бронхіальній астмі у дітей із СНСДСТ з визначенням субпопуляційного складу лімфоцитів в крові (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD20+), імуноглобулінів класів E, A, M, G, показників фагоцитозу, рівня лізоциму, інтерлейкінів 2 та 4.
3. Вивчити осмотичну, кислотну резистентність клітин крові та інсулін- і катехоламіндепонуючу функції еритроцитів як показників функціонального стану мембран та клітинного метаболізму при бронхіальній астмі у дітей із СНСДСТ.
4. Встановити характер змін рівня кортизола у дітей з бронхіальною астмою та СНСДСТ.
5. Оцінити стан зовнішнього дихання при бронхіальній астмі у дітей із СНСДСТ.
6. Визначити стан вегетативної регуляції при бронхіальній астмі у дітей із СНСДСТ на підставі комплексної оцінки показників вихідного вегетативного тону, вегетативної реактивності, вегетативного забезпечення.
7. Обґрунтувати показання для диференційованого призначення інстенону та синглетно-кисневої терапії в комплексі лікувальних заходів при бронхіальній астмі у дітей із СНСДСТ.

Об'єкт дослідження – діти з бронхіальною астмою, в тому числі ті, у яких діагностовано синдром недиференційованої системної дисплазії сполучної тканини, здорові однолітки.

Предмет дослідження – Стан імунної реактивності, функціональний стан цитомембран та клітинного метаболізму, рівень кортизолу, функція зовнішнього дихання, вегетативний стан, засоби корекції вегетативних розладів при бронхіальній астмі у дітей із СНСДСТ.

Методи дослідження – загальноклінічні, імунологічні, цитохімічний, інструментальні, аналітико-статистичний.

Наукова новизна роботи. Вперше визначено частоту, з якою зустрічається синдром недиференційованої системної дисплазії сполучної тканини у дітей, хворих на бронхіальну астму. Вивчено особливості перебігу основного захворювання у дітей з СНСДСТ. Вивчено особливості імунного статусу, осмотичної, кислотної резистентності клітин крові та інсулін- і катехоламіндепонуючу функції еритроцитів, рівень кортизолу в сироватці крові, функцію зовнішнього дихання при бронхіальній астмі у дітей з СНСДСТ. Встановлено частоту та найбільш характерні клінічні прояви вегетативних дисфункцій при бронхіальній астмі у дітей з СНСДСТ. На підставі встановлених змін в функціонуванні вегетативної нервової системи при бронхіальній астмі у дітей з СНСДСТ обґрунтовано показання для призначення інстенону та синглетно-кисневої терапії таким хворим. Показано позитивний вплив даних методів корекції вегетативних розладів на перебіг бронхіальної астми у хворих з СНСДСТ.

Практичне значення отриманих результатів. Основні положення роботи мають

безпосередній вихід до практичної охорони здоров'я в плані більш поглибленого обстеження та лікування хворих на бронхіальну астму дітей з СНСДСТ. Доведено ефективність і безпечність використання інстенону та синглетно-кисневої терапії у випадках наявності симптомів вегетативної дисфункції в комплексному лікуванні бронхіальної астми у дітей із СНСДСТ. Доведено, що корекція вегетативних розладів при бронхіальній астмі у дітей із СНСДСТ забезпечує підвищення ефективності лікування.

Впровадження результатів дослідження. На підставі результатів дисертаційної роботи видано 2 інформаційних листи, які присвячені використанню препарату інстенон в комплексному лікуванні бронхіальної астми у дітей з синдромом дисплазії сполучної тканини при наявності вегетативних дисфункцій, а також призначенню синглетно-кисневої терапії в корекції вегетативних розладів у дітей з СНСДСТ, хворих на бронхіальну астму.

Результати досліджень впроваджено в практику пульмонологічних відділень обласних дитячих лікарень (м. Запоріжжя, м. Луганськ, м. Донецьк, м. Чернівці, м. Дніпропетровськ, м. Полтава, м. Житомир), а також дитячої клінічної лікарні №1 (м. Запоріжжя), дитячої багатопрофільної лікарні №3 (м. Луганськ).

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійною працею автора. Автор проаналізувала сучасні вітчизняні та іноземні літературні дані з проблеми, що вивчалася. Автор самостійно проводила клінічне обстеження хворих, вивчення субпопуляційного складу лімфоцитів, стану фагоцитозу, рівня імуноглобулінів крові. Проводила спірографічне дослідження та оцінку функції зовнішнього дихання. Досліджувала вегетативну регуляцію за даними ЕКГ-моніторингу серцевої діяльності з визначенням вихідного вегетативного тону, вегетативної реактивності та вегетативного забезпечення, проводила аналіз електрокардіограм, а також визначала терапевтичний комплекс корекції вегетативних розладів хворим із СНСДСТ шляхом використання інстенону та синглетно-кисневої терапії з послідовною оцінкою їх ефективності. Автор самостійно провела статистичну обробку отриманих результатів та їх аналіз, підготувала наукові дані до публікації, написала глави дисертації, зробила висновки, сформулювала практичні рекомендації.

Апробація результатів дисертації. Апробацію роботи проведено на міжкафедральному засіданні співробітників кафедр госпітальної та факультетської педіатрії, кафедри пропедевтики дитячих хвороб, кафедри дитячих інфекційних хвороб Запорізького державного медичного університету, кафедри педіатрії та кафедри сімейної медицини Запорізької медичної академії післядипломної освіти.

Положення роботи були доведені та обговорені на I, II та III Всеукраїнській науково-практичній конференції „Актуальні питання дитячої кардіоревматології” (м. Євпаторія, 2002, 2003, 2004 р.), науковому симпозиумі „Здоров'я дітей и подростков. Санаторно-курортное лечение. Оздоровление. Медицинская реабилитация” (м. Євпаторія, 2003 р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції

„Реабілітація и иммунореабілітація дітей с захворюваннями органів дихання” (м. Євпаторія, 2003 р.), науково-практичній конференції "Особливості бронхіальної астми у дітей раннього віку. Проблеми супутньої патології" (м. Чернівці, 2004 р.), науково-практичній конференції „Патологія сполучної тканини – основа формування хронічного захворювання у дітей і підлітків” (м. Харків, 2004 р.), науково-практичній конференції „Новые технологии в диагностике, лечении и профилактике заболеваний органов дыхания” (м. Євпаторія, 2004 р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції „Нейроімунно-ендокринні аспекти екопатологічних станів у дітей: шляхи вирішення проблеми на сучасному етапі” (м. Запоріжжя, 2004 р.), а також на науково-практичній конференції асоціації педіатрів Запорізької області „Актуальне вопросы лечения некоторых заболеваний детского возраста” (м. Запоріжжя, 2003 р.),

Публікації за темою дисертації. Основні положення дисертації викладено в 20 науковій публікації, з яких 8 статей у журналах, зареєстрованих в ВАК України, як фахові, 11 тез в матеріалах науково-практичних конференціях, 1 стаття у збірнику і 5 праць є самостійними.

Структура і обсяг дисертації. Дисертаційну роботу викладено на 193 сторінках машинопису, вона складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, 5 розділів власних спостережень, аналізу та узагальнення одержаних результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел. Текстову частину викладено на 139 сторінках. Роботу ілюстровано 57 таблицями та 14 рисунками. Бібліографія включає 268 джерел.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Основні положення та висновки дисертаційної роботи ґрунтуються на результатах обстеження і спостереження 369 дітей у віці від 7 до 15 років, хворих на бронхіальну астму, які знаходилися на лікуванні в обласній клінічній дитячій лікарні м. Запоріжжя за період 2001-2003 рр. Контрольну групу склали 37 практично здорових однолітків.

Всім пацієнтам проводили клініко-лабораторне обстеження, що включало збирання анамнезу, клінічний огляд, лабораторні та інструментальні методи дослідження. При клінічному обстеженні хворих оцінювали характер та кількість стигм дисплазії сполучної тканини та дизембріогенезу (А.И. Мартынов и соавт., 1996; Г.Д. Дорофеева и соавт., 1998; М.М. Cohen, 1997). Для визначення фізичного розвитку дітей з бронхіальною астмою використовували таблиці центільного розподілу довжини та маси тіла відповідно віку і статі з послідовною комплексною оцінкою гармонійності фізичного розвитку (Л.В. Квашніна, 2004). При діагностиці вегетативних дисфункцій використовували критерії та класифікацію, розроблену В.Г. Майданником та В.Г. Бурлаєм (2001), згідно з якою виділяли 4 форми вегетативних розладів: нейроциркуляторну, вегето-судинну, вегето-вісцеральну та пароксизмальну вегетативну недостатність. Крім того, нами було виділено п'ять форм вегетативної дисфункції – змішану.

Імунологічне обстеження включало визначення відносної та абсолютної кількості субпопуляцій

лімфоцитів (CD_{3+} - Т-лімфоцити, CD_{4+} - Т-хелпери, CD_{8+} - Т-кілери/супресори, CD_{16+} - натуральні кілери, CD_{20+} - В-лімфоцити) методом імунофлюоресценції з використанням комерційних наборів виробництва фірми „Сорбент” (Росія), що містили моноклональні антитіла до поверхневих антигенів лімфоцитів. В якості показника гуморального фактора неспецифічної резистентності визначали рівень лізоциму в плазмі крові нефелометричним методом. Характеристики фагоцитозу визначали з використанням субстрату дріжджових клітин. Проводили оцінку рівня імуноглобулінів основних класів А, М, G в сироватці крові за допомогою реакції радіальної імунодифузії за G. Mancini et al. (1965). В дослідженнях використовували стандартні набори моноспецифічних сироваток проти імуноглобулінів людини А, М, G виробництва „ИмБио” (Росія). Вміст загального імуноглобуліну Е в сироватці крові визначали методом ІФА з використанням комерційного набору “Ig E-ИФА” виробництва ООО „Полигност” (Росія). Концентрацію інтерлейкіну-2 людини та інтерлейкіну-4 людини в сироватці крові вивчали за допомогою твердофазного імуноферментного методу з використанням комерційних наборів реагентів ProCon IL-2 і ProCon IL-4 виробництва ООО „Протеиновый контур” (Росія).

Стан клітинних мембран оцінювали на підставі вивчення осмотичної стійкості лімфоцитів за методикою В.М. Компанійця (1986) і кислотної резистентності еритроцитів за методом І.А. Терскова та І.А. Гітельсона в модифікації А.І. Воробйова (1970) з подальшою побудовою еритрограм.

Забезпеченість катехоламінами та інсуліном визначали по їх вмісту в еритроцитах за методом Г.І.Мардаря (1986) та Л.І. Сандуляка (1976) з подальшим розрахуванням цитохімічного індексу напівкількісним методом за L.S. Karlow (Ю.П.Ткаченко, 1980). Для оцінки балансу між симпатoadреналовою та вагоінсулярною системами визначали гормональний інсулін-катехоламіновий індекс (КІ) та показник співвідношення катехоламіндепонуючої функції еритроцитів до інсуліндепонуючої функції (КАЕ/ІДЕ) (Ю.М. Юшко, Г.І. Мардар, 1999).

Концентрацію кортизолу в сироватці крові досліджували з використанням комерційного набору „ИФА-АФ-Кортизол” виробництва ЗАО „Алкор БИО” (Росія).

Усі пацієнти були обстежені в період ремісії бронхіальної астми, крім того у 137 з них обстеження були проведені також в період загострення хвороби. Хворі отримували базисну ступінчасту терапію згідно з прийнятим в 1997 році в Україні Консенсусом по лікуванню бронхіальної астми.

Стан зовнішнього дихання оцінювали за даними спірографічного дослідження при проведенні проб вдиху та видиху. Дослідження проводили в ранковий час в стані клінічної ремісії бронхіальної астми. У роботі використовували комп’ютерний діагностичний комплекс SpiroCom комплектації НТЦ радіоелектронних медичних приладів та технологій „ХАІ-Медіка” (м. Харків).

З метою виявлення малих аномалій серця, патології гепатобіліарної системи та нирок використовували сонографію внутрішніх органів секторним датчиком 5 мГц у одномірному та

двомірному режимі зі стандартних позицій на апараті Ultrasound Scanner EUB-315 Hitachi.

Електрокардіографічне дослідження (ЕКГ) проводили в стані спокою в періоді клінічної ремісії в 12 стандартних відведеннях. Ступінь напруження адаптаційно-приспосувальних реакцій серцево-судинної системи оцінювали методом математичного аналізу серцевого ритму з підрахуванням індексу напруження Р.М. Баєвського (ІН), який найбільш повно інформує про напругу компенсаторних механізмів організму і дозволяє судити про вихідний вегетативний тонус (Р.М. Баєвський і співавт., 1984). Дослідження проводили за допомогою ЕКГ-моніторингу в II стандартному відведенні із застосуванням загальноприйнятих критеріїв. Вегетативну реактивність (ВР) оцінювали за результатами ЕКГ-моніторингу при проведенні активної кліноортостатичної проби (КОП) по відношенню ІНБ в ортоположенні (ІН2) до такого показника в кліноположенні (ІН1). При цьому виділяли нормальну (симпатикотонічну), гіперсимпатикотонічну і асимпатикотонічну ВР. Вегетативне забезпечення (ВЗ) оцінювали при підрахунку частоти серцевих скорочень та вимірюванні артеріального тиску при виконанні активної КОП, яку проводили за класичною методикою. За результатами КОП виділяли достатнє ВЗ (нормальний варіант) і 5 патологічних варіантів (Н.А. Белоконь, М.Б. Кубергер, 1987): з надлишковим включенням симпатико-адреналової системи (гіперсимпатикотонічний) і з недостатньою її функцією (асимпатикотонічний, гіпердіастолічний, симпатикоастенічний і астеносимпатичний).

Аналіз варіабельності серцевого ритму (ВСР) досліджували за допомогою ЕКГ-моніторингу протягом 5 хвилин в орто- та кліноположенні. Оцінку ВСР проводили в режимах часового (time-domain) і частотного (frequency-domain) аналізів у відповідності з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів і Північно-Американського товариства по електростимуляції і електрофізіології (1996). Часовий аналіз ВСР проводився статистичними (при вивченні ритмокардіограми) і графічними (при аналізі варіаційної гістограми) методами. Частотні показники досліджувалися методом спектрального аналізу. Крім того, при аналізі ВСР визначали індекс централізації (ІС) та індекс активації підкоркових центрів (ІАП) (Р.М. Баєвський і соавт., 2001). Стійкість вегетативної нервової системи до стресу визначали за показником Канторіана (Kkant), який характеризує ступінь стохастичності довжини серцевих циклів. Чим вище його значення, тим більше ступінь стресової стійкості вегетативної нервової системи. В роботі використовували електрокардіографічний комплекс CardioLab 2000 комплектації НТЦ радіоелектронних медичних приладів і технологій „ХАІ-Медіка” (м. Харків). Дослідження проводили у хворих в ранковий час в період ремісії бронхіальної астми.

Отримані результати опрацьовано методом варіаційної статистики на IBM PC 586 з використанням пакету прикладних програм “Excel-97”.

Основні результати дослідження. В результаті проведених досліджень встановлено, що серед обстежених 369 дітей з бронхіальною астмою ті чи інші стигми дисплазії сполучної тканини виявлено

майже у всіх обстежених – 343 дитини ($93,0 \pm 1,3\%$), але численні стигми дисплазії сполучної тканини (5 і більше) виявлено у 179 пацієнтів ($48,5 \pm 6,8\%$). Стигми дизембріогенезу виявлено у 335 ($90,8 \pm 1,5\%$) хворих на бронхіальну астму. Наявність 5 та більше стигм дизембріогенезу діагностовано у 48 ($12,9 \pm 1,7\%$) із 369 дітей. Таким чином, серед 369 хворих на бронхіальну астму дітей нами було виділено дві групи: основна група (179 хворих) – діти із синдромом недиференційованої системної дисплазії сполучної тканини (СНСДСТ), група порівняння (190 хворих) – пацієнти без ознак даного синдрому.

Встановлено, що у випадках наявності СНСДСТ бронхіальна астма характеризувалася більш тяжким перебігом, ніж у хворих без його проявів. Так, середньотяжка і тяжка персистуюча бронхіальна астма в основній групі в порівнянні з групою пацієнтів без СНСДСТ зустрічалася в 2 рази частіше ($40,4 \pm 3,8\%$ і $20,7 \pm 3,1\%$, відповідно), а інтермітуюча – в 1,6 разів рідше ($31,3 \pm 3,6\%$ і $50,0 \pm 3,7\%$, відповідно, $p < 0,05$). В той же час наявність численних стигм дизембріогенезу не були прогностичним критерієм для оцінки можливої тяжкості перебігу бронхіальної астми у дітей.

При підсумку результатів імунологічного дослідження констатовано чітке пригнічення факторів імунологічної реактивності як клітинної, так і гуморальної її ланки, при бронхіальній астмі у дітей із СНСДСТ, що може бути однією з значущих причин більш тяжкого перебігу хвороби. При цьому виявлено, що особливостями бронхіальної астми, яка перебігає на тлі СНСДСТ, в порівнянні з показниками групи пацієнтів без даного синдрому, є зниження рівня Т-лімфоцитів та їх дисбаланс в бік імуносупресивної ланки, зниження показників фагоцитозу, зміна співвідношення основних класів імуноглобулінів (А, М, G) в сироватці крові. Характер і ступінь вираженості даних змін залежали від періоду бронхіальної астми.

Дослідження вмісту загального Ig E в період клінічної ремісії бронхіальної астми виявило значне його підвищення в сироватці крові у хворих без проявів СНСДСТ. Найбільш високі показники Ig E були характерні для дітей з тяжким перебігом бронхіальної астми. На відміну від цього, більшість хворих із СНСДСТ (61,3%) не мала тенденції до підвищеної продукції загального Ig E, а його концентрація в сироватці крові виявилася в меншій залежності від тяжкості перебігу захворювання і майже не відрізнялась від рівня Ig E здорових дітей. Середні значення Ig E склали $56,1 \pm 1,4$ КЕ/л в основній групі, $265,2 \pm 1,3$ КЕ/л в групі порівняння та $49,1 \pm 1,5$ КЕ/л – в контролі ($p < 0,05$).

Приймаючи до уваги той факт, що в патогенезі бронхіальної астми суттєва роль надається патології клітинних мембран, вивчено стан останніх у хворих з проявами СНСДСТ. Отримані результати свідчили про значне зниження осмотичної стійкості лімфоцитів у хворих основної групи в порівнянні з показниками групи пацієнтів без ознак такого синдрому та контрольною групою. Системність даного явища підтвердилась визначенням функціональних особливостей еритроцитів, в результаті чого встановлено, що у дітей з бронхіальною астмою і СНСДСТ еритроцити мають меншу кислотну стійкість, ніж у здорових дітей та пацієнтів групи порівняння. Крім того, виявлена в

основній групі знижена катехоламін- та інсуліндепонуюча функція еритроцитів, за нашою думкою, обумовлена більш глибокою ендогенною недостатністю катехоламінів та підвищеною витратою інсуліну у відповідь на екзогенне введення β -адреноміметиків і глюкокортикоїдів. При цьому підвищення ІКІ та показника КАЕ/ІДЕ свідчило про напруження симпатoadреналової системи в періоді ремісії бронхіальної астми у хворих із СНСДСТ. В той же час, при загостренні захворювання, не дивлячись на підвищення вмісту катехоламінів та інсуліну в еритроцитах, у пацієнтів даної групи відбувалося достовірне зниження як ІКІ, так і показника КАЕ/ІДЕ, що є ознакою активації парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи на тлі виснаження її симпатичної ланки.

Встановлено, що в період ремісії бронхіальної астми у дітей із СНСДСТ спостерігається недостатність кортизолсинтезуючої функції надниркових залоз, яка прогресує з віком, і супроводжується зниженням їх компенсаторних можливостей.

Дані про стан функції зовнішнього дихання свідчили про більш значні вентиляційні порушення у хворих із СНСДСТ, ніж у пацієнтів групи порівняння. В пробах видиху у них відмічалось зниження ЖЄЛ, ФЖЄЛ та ОФВ1, а в пробах вдиху зниженими виявилися практично всі об'ємні і швидкісні показники. Найбільш низькими були такі інспіраторні показники, як ПОШ, МОШ вдиху при 25% ФЖЄЛ і ОФВ1. Вентиляційні порушення з віком зростали і спостерігалися більш вираженими у хворих з численними стигмами сполучнотканинної дисплазії.

Особливу увагу, згідно з задачами дослідження, приділяли вивченню у хворих із СНСДСТ вегетативного статусу. При цьому, порушення вегетативного статусу діагностовано у 89,4 \pm 2,4% дітей основної групи, в той час, як серед пацієнтів групи порівняння клінічні прояви розладів вегетативної нервової системи зустрічалися лише у половини хворих - 52,1 \pm 3,9% ($p < 0,05$). Серед форм вегетативної дисфункції домінуючим була нейроциркуляторна. Вегетативні порушення у пацієнтів із СНСДСТ характеризувалися раннім початком і стійкістю клінічних проявів. Так, якщо в групі хворих на бронхіальну астму без ознак СНСДСТ у віці 7-9 років вегетативні дисфункції зареєстровано у третини (35,5 \pm 8,6%), зростаючи у віці 13-15 років до 56,6 \pm 5,6%, то при СНСДСТ частота вегетативних розладів у хворих вже в 7-9-річному віці склала 88,0 \pm 4,6% ($p < 0,05$).

Аналіз ВВТ не виявив достовірних його відмінностей серед пацієнтів обох груп – практично у половини хворих визначалася ваготонія, у третини – симпатикотонія, у 14% - ейтонія і в поодиноких випадках – амфотонія (таблиця 1).

Таблиця 1.

Стан вегетативної регуляції у дітей в періоді клінічної ремісії бронхіальної астми в залежності від наявності синдрому недиференційованої системної дисплазії сполучної тканини ($X \pm x$, %)

Вегетативний гомеостаз	Хворі з СНСДСТ, n=140	Хворі без СНСДСТ, n=137
------------------------	-----------------------	-------------------------

Вихідний вегетативний тонус:		
ейтонія	14,1±2,9	14,2±3,0
ваготонія	44,5±4,2	42,5±4,3
симпатикотонія	38,3±4,1	39,1±4,2
амфотонія	3,1±1,3	4,2±1,6
Вегетативна реактивність:		
симпатикотонічна	32,1±3,9*	51,2±4,3
гіперсимпатикотонічна	50,7±4,2	42,7±4,4
асимпатикотонічна	17,2±3,2*	6,1±2,0
Вегетативне забезпечення:		
нормальне	16,4±3,2*	43,3±4,2
недостатне	83,6±3,2*	56,7±4,2
- гіпердіастолічне	54,7±4,2*	37,5±4,1
- асимпатикотонічне	25,0±3,6	15,8±3,1
- симпатикоастенічне	3,9±1,6	3,3±1,5

Примітка: * $p < 0,05$ – по відношенню до показників групи хворих без СНСДСТ

Проте при проведенні активної КОП у пацієнтів основної групи достовірно частіше, ніж в групі порівняння, визначалася порушена ВР (67,9±4,0% і 48,8±4,4%, відповідно, $p < 0,05$). Серед варіантів ВР в групі хворих із СНСДСТ переважала гіперсимпатикотонія - 50,7±4,3%, значно частіше, ніж серед пацієнтів без проявів даного синдрому, реєструвалася асимпатикотонія (17,2±3,3% і 6,1±2,1%, відповідно, $p < 0,05$). З віком, при наявності у хворого на бронхіальну астму СНСДСТ, гіперсимпатикотонічна направленість вегетативної реактивності зростала, що проявлялося підвищенням у них показника ВР з 1,9±0,2 ум.од. в 7-9 років до 3,9±0,6 ум.од. в 13-15 річному віці. При цьому характер ВР в групі пацієнтів без даного синдрому не залежав від віку. Перебіг бронхіальної астми при СНСДСТ також мав вплив на ВР – при збільшенні тяжкості перебігу захворювання зростала питома вага ролі асимпатикотонічної ВР, в той час як серед пацієнтів групи порівняння подібні відхилення характеру реактивності виявилися менш вираженими і статистично недостовірними. Порушення ВЗ серцевої діяльності при наявності у дитини СНСДСТ також зустрічалися в 1,5 рази частіше, ніж у хворих без подібного синдрому. З віком відбувалося зменшення кількості дітей з нормальним ВЗ в обох групах. Однак, якщо в групі пацієнтів без проявів СНСДСТ до 12-річного віку порушення вегетативного забезпечення були відсутні практично у половини, а в 13-15 років – майже у чверті (22,2±5,6%), то у хворих основної групи вже у віці 7-9 років нормальний варіант КОП визначався тільки у 23,1±6,7%, а в 13-15 років реєструвався лише у 7,0±3,9% ($p < 0,05$).

Результати проведеного спектрального аналізу ВСР свідчили про підвищення активності парасимпатичної ланки вегетативної нервової системи у хворих з СНСДСТ (таблиця 2).

Показники варіабельності серцевого ритму в період ремісії бронхіальної астми в залежності від наявності синдрому недиференційованої системної дисплазії сполучної тканини

Показники, од. вимірювання	Хворі з СНСДСТ, n=140		Хворі без СНСДСТ, n=137	
	Кліноположення	Ортоположення	Кліноположення	Ортоположення
mRR, мс	748,6±9,9	*582,6±7,1	761,4±11,6	*586,5±7,2
SdRR, мс	57,4±2,4	*44,9±2,0	56,6±2,5	*48,0±2,6
pNN50,%	27,1±2,42	*5,6±0,8	28,0±2,1	*6,0±0,9
HRVTi, ум.од.	9,6±0,3	7,4±0,3	10,1±0,3	7,6±0,3
Tot P, мс ²	3837,0±319,9	*1940,7±165,1*	4024,1±382,2	*2635,5±276,0
VLF, мс ²	901,9±88,4	846,6±59,2	985,4±71,3	957,4±98,2
LF, мс ²	952,7±74,6	*648,6±64,0*	996,6±93,0	900,1±102,3
LFn, %	38,9±1,3*	*66,2±1,5	43,0±1,4	*65,0±1,6
HF, мс ²	1877,3±190,0	*428,8±58,7*	1768,7±254,4	*744,7±136,1
HF _n , %	56,1±1,2*	*32,3±1,3	52,1±1,4	*32,3±1,4
LF/HF	0,82±0,06*	*3,7±0,2	0,99±0,06	*2,6±0,2
Kkant	0,94±0,002	*0,91±0,003*	0,94±0,002	*0,92±0,003

Примітка: (*)- p<0,05 – в порівнянні з показниками групи хворих без синдрому недиференційованої системної дисплазії сполучної тканини; *() - p<0,05 – в порівнянні з показниками тієї ж групи в кліноположенні.

При виконанні активної КОП у пацієнтів даної групи, на відміну від хворих групи порівняння, спостерігалася неадекватна реакція на навантаження, що виражалася падінням потужностей всіх складових спектра. З віком виявлені порушення нейрогуморальної регуляції зростали. Дана тенденція підтверджувалася також визначенням показника Канторіану (Kkant). Якщо значення Kkant при переході в ортоположення серед хворих обох груп у віці 7-9 років виявилася однаковим (0,93 ум.од.), то серед пацієнтів старшої вікової групи (13-15 років) цей показник серед осіб без проявів СНСДСТ склав 0,92±0,004 ум.од., а при наявності даного синдрому знизився до 0,90±0,004 (p<0,05). Вище зазначене свідчить про виснаження стресової стійкості нейрогуморальної регуляції серцево-судинної системи при бронхіальній астмі у дітей із СНСДСТ.

Тяжкість перебігу бронхіальної астми при СНСДСТ також впливала на ВСР. При зростанні тяжкості перебігу бронхіальної астми відбувалося достовірне зниження загальної потужності спектра за рахунок всіх його компонент. Найбільш низькі показники потужностей спостерігалися при середньотяжкому персистуючому перебігу захворювання, при якому в порівнянні з інтермітуючою бронхіальною астмою зниження Tot P і LF відбувалося в 1,6 разів, а VLF і HF – в 1,4 разів (p<0,05). Звертало увагу, що при тяжкому персистуючому перебігу астми, в порівнянні з інтермітуючим,

суттєвих відмінностей в показниках потужностей всіх складових спектра в кліноположенні не виявлено. Імовірно, постійне надходження глюкокортикостероїдів ззовні при тяжкому перебігу бронхіальної астми у дітей із СНСДСТ призводить до поліпшення вегетативного контролю в стані спокою, внаслідок чого відбувається підвищення потужностей всіх компонент спектра серцевого ритму. Проте цього недостатньо для адекватної компенсаторної реакції серцево-судинної системи на навантаження, що підтверджується низькими значеннями показника Канторіана при тяжкому персистуючому перебігу захворювання у пацієнтів із проявами СНСДСТ.

Таким чином, проведені дослідження дозволили констатувати суттєві імунні відхилення та порушення стійкості мембран клітин крові, які в умовах підвищеної уразливості до дії екзо- та ендогенних факторів, при наявності генетично детермінованих порушень функціонування цих мембран є підставою для формування у хворих на бронхіальну астму із СНСДСТ вегетативних розладів. В свою чергу, в процесі поглиблення останніх, слід очікувати клітинний та позаклітинний дизгормоноз, котрий приводить до посилення ступеня мембранної патології. Отримані результати, з нашої точки зору, визначають необхідність включення вегетокоригуючої терапії в комплекс лікування хворих на бронхіальну астму дітей із проявами СНСДСТ. З цією метою нами було проведено вивчення ефективності комбінованого препарату інстенон (комбінація гексобендіну, етамівану, етофіліну), який діє на різні патогенетичні ланки вегетативних розладів, а саме впливає на лімбіко-ретикулярний комплекс, приводить до активації підкоркових структур, середнього мозку, оральних відділів стовбура та активує метаболізм міокарду.

Використання інстенону в терапії 32 пацієнтів із СНСДСТ сприяло чіткому зменшенню у них клінічних проявів вегетативних порушень. Поліпшення клінічного стану відбувалося на тлі нормалізації показників вегетативної регуляції організму. Зокрема відмічалось зменшення гіперсимпатикотонічної спрямованості вегетативної реактивності, що підтверджувалося зниженням показника ВР з $3,1 \pm 0,4$ ум.од. до $2,1 \pm 0,2$ ум.од. ($p < 0,05$). Використання інстенону сприяло поліпшенню вегетативного забезпечення діяльності. По закінченні курсу лікування нормальне ВЗ спостерігалось у половини пацієнтів, що в 4 рази частіше, ніж до початку лікування. Найкращі результати були отримані у хворих з нейроциркуляторною та змішаною формами вегетативної дисфункції з вихідними асимпатикотонічним і симпатикоастенічним варіантами КОП, у котрих відмічалось більш адекватне функціонування симпатичного відділу вегетативної нервової системи (таблиця 3).

Таблиця 3.

Динаміка показників вегетативної регуляції при бронхіальній астмі у дітей із синдромом недиференційованої системної дисплазії сполучної тканини на тлі прийому інстенону (%)

Вегетативний гомеостаз	До лікування, n=32	Після лікування, n=32
Вихідний вегетативний тонус:		

ейтонія	5 (15,6%)	5 (15,6%)
симпатикотонія	15 (46,9%)	14 (43,8%)
ваготонія	12 (37,5%)	13 (40,6%)
Вегетативна реактивність:		
симпатикотонічна	10 (31,3%)	15 (46,9%)
гіперсимпатикотонічна	17 (53,1%)	15 (46,9%)
асимпатикотонічна	5 (15,6%)	2 (6,2%)
Вегетативне забезпечення:		
нормальне	4 (12,5%)*	16 (50,0%)
гіпердіастолічне	17 (53,1%)	14 (43,8%)
асимпатикотонічне	8 (25,0%)*	2 (6,2%)
симпатикоастенічне	3 (9,4%)*	-

Примітка: * - $p < 0,05$ – в порівнянні з показниками групи хворих після лікування інстеноном.

Використання інстенону у хворих із СНСДСТ приводило до підвищення загальної потужності спектра серцевого ритму за рахунок підвищення амплітуди всіх його компонент в стані спокою до рівня групи хворих без СНСДСТ. При цьому показник вегетативного балансу LF/HF у них склав $0,97 \pm 0,1$ ум.од. проти $0,69 \pm 0,07$ ум.од. до початку лікування. На тлі прийому інстенону відмічалось відновлення фізіологічної ортостатичної реакції і підвищення адаптаційних компенсаторних можливостей вегетативної нервової системи, що приводило до адекватної реакції серцево-судинної системи на навантаження з підвищенням показника Канторіана при проведенні активної КОП з $0,90 \pm 0,004$ ум.од. до $0,92 \pm 0,005$ ум.од. ($p < 0,05$).

Використання інстенону у хворих із СНСДСТ сприяло поліпшенню функції зовнішнього дихання. У всіх пацієнтів, що отримували даний препарат, збільшувалися показники ЖЄЛ, ФЖЄЛ, ОФВ1, ПОШ, відбувалася нормалізація індексу Тіффно, відновлювалась бронхіальна прохідність на всіх рівнях респіраторного тракту.

Аналіз катамнезу через 3 місяці показав, що серед пацієнтів, які отримували інстенон, у 12 дітей (37,5%) відмічався регрес основних клінічних ознак бронхіальної астми і, як наслідок, - зменшення обсягу базисної терапії. При цьому 1 дитина була переведена з IV ступені лікування бронхіальної астми на III, 4 хворих – з III ступені на II, а 7 – з II ступені на I.

Приймаючи до уваги те, що в патогенезі вегетативних розладів суттєва роль належить патології клітинних мембран, в терапію 36 дітей з бронхіальною астмою і СНСДСТ було включено синглетно-кисневу терапію (СКТ). Основа цього методу полягає в нормалізації каскаду біохімічних та біофізичних процесів та корекції обмінно-окислюваних порушень в організмі дитини під дією зміненого кисню.

Включення курсу СКТ в комплекс лікувальних заходів вегетативних розладів пацієнтів із

СНСДСТ також забезпечувало поліпшення клінічного стану хворих. При цьому інструментальні дані свідчили про нормалізацію серцевого ритму та показників вегетативної регуляції. По закінченні курсу СКТ в 4 рази частіше відмічалася ейтонія, а симпатикотонія – в 1,4 рази рідше. Використання СКТ сприяло зниженню активності симпатичного і підвищенню активності парасимпатичного відділів вегетативної нервової системи, що свідчило про зменшення напруженості компенсаторних механізмів організму. Отримані результати підтвердили і більш низькі значення індексу напруження Баєвського в клініположенні у даних пацієнтів після курсу СКТ. При цьому використання СКТ суттєво не впливало як на частотні, так і на часові показники спектра серцевого ритму. Проте у більшості дітей по закінченні курсу СКТ спостерігалась нормалізація індексу LF/HF в стані спокою – $1,0 \pm 0,2$ ум.од. проти $0,69 \pm 0,07$ до початку лікування ($p < 0,05$). Курс СКТ сприяв підвищенню кислотної стійкості, катехоламін- та інсуліндепонуючої функції еритроцитів, нормалізації ІКІ та показника КАЕ/ІДЕ (таблиця 4).

Таблиця 4.

Динаміка функціонального стану еритроцитів у хворих на бронхіальну астму із синдромом недиференційованої системної дисплазії сполучної тканини при використанні синглетно-кисневої терапії

Показники	Хворі, що отримували СКТ, n=36		p ₁ <	Хворі без СНСДСТ, n=66	Контрольна група, n=37
	До лікування	Після лікування			
Кислотна резистентність еритроцитів, хв.	* $2,2 \pm 0,2$ *	* $3,0 \pm 0,2$	0,05	* $3,1 \pm 0,2$	$4,9 \pm 0,6$
Катехоламіни, ум.од.	* $79,5 \pm 2,3$ *	* $90,7 \pm 3,1$ *	0,05	$104,9 \pm 4,5$	$107,2 \pm 6,4$
Інсулін, ум.од.	* $67,0 \pm 2,7$ *	$84,3 \pm 3,2$ *	0,05	$98,9 \pm 4,4$	$96,2 \pm 5,7$
ІКІ, ум.од.	* $15,4 \pm 2,2$ *	$9,6 \pm 2,6$	0,05	$8,4 \pm 1,8$	$8,2 \pm 1,7$
КАЕ/ІДЕ, ум.од.	* $1,2 \pm 0,03$ *	$1,1 \pm 0,04$	0,05	$1,1 \pm 0,03$	$1,1 \pm 0,03$

Примітка: p₁ – в порівнянні з показниками групи хворих до використання синглетно-кисневої терапії; (*) – p < 0,05 – в порівнянні з показниками групи хворих без наявності синдрому недиференційованої системної дисплазії сполучної тканини; *() – p < 0,05 – в порівнянні з показниками контрольної групи.

Крім того, у всіх пацієнтів, що отримували СКТ, відзначалося поліпшення функції дихання. Найбільш значно збільшились та досягли значення показників групи пацієнтів без СНСДСТ насамперед такі, як ФЖЄЛ вдишу, ОФВ1 вдишу, ПОШ вдишу і видиху.

При 3-місячному катamnестичному спостереженні за хворими, що отримували синглетно-кисневу терапію, виявлено зменшення клінічних проявів бронхіальної астми у 11 пацієнтів (30,6%). При цьому 3 дитини були переведені з III ступені лікування основного захворювання на II, а 8 хворих – з II на I. Погіршення стану не відмічалось в жодному випадку.

Спираючись на одержані результати, необхідно відмітити, що дія інстенону та синглетно-кисневої терапії направлена на підвищення адаптаційних можливостей серцево-судинної, вегетативної нервової систем та функції зовнішнього дихання за рахунок нормалізації показників нейрогуморальної регуляції. Таким чином, використання вищезазначених методів в комплексі лікувальних заходів хворим на бронхіальну астму дітей із СНСДСТ сприяло зменшенню у них клінічних проявів вегетативних розладів та підвищувало ефективність терапії.

ВИСНОВКИ

У роботі наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення наукової проблеми реабілітації дітей з бронхіальною астмою та синдромом недиференційованої системної дисплазії сполучної тканини на підставі вивчення у них імунного статусу, функціонального стану цитомембран і клітинного метаболізму, функції зовнішнього дихання, вегетативного гомеостазу та розробці на цій основі комплексу терапевтичних заходів, спрямованих на підвищення ефективності лікування хворих.

1. Бронхіальна астма, що виникає у дітей з проявами синдрому недиференційованої системної дисплазії сполучної тканини (СНСДСТ), відрізняється більш тяжким перебігом, аніж в випадках „ізолюваного” (без СНСДСТ) перебігу основного захворювання, що потребує урахування при плануванні обстеження та терапії вже в дебюті хвороби.
2. Бронхіальна астма у дітей з СНСДСТ, в порівнянні з хворими без проявів дисплазії, супроводжується недостатністю функціонування поліморфноядерних нейтрофілів із зниженням фагоцитарної їх активності, фагоцитарного числа та показника завершеності фагоцитозу, а також зниженням активності Т-лімфоцитів (CD3+, CD4+).
3. Бронхіальна астма, що перебігає на тлі СНСДСТ супроводжується зниженням осмотичної стійкості, кислотної резистентності клітин крові та інсулін- і катехоламіндепонуючої функції еритроцитів. Ці зміни можуть розглядатися як як один з механізмів формування та несприятливого перебігу захворювання у дітей з СНСДСТ.
4. Бронхіальна астма у дітей з СНСДСТ характеризується недостатністю кортизолсинтезуючої функції надниркових залоз, яка прогресує з віком і суттєво впливає на перебіг захворювання.
5. Особливістю бронхіальної астми у дітей з СНСДСТ є перевага вентиляційних порушень по рестриктивному типу (на вдиху – у $59,1 \pm 4,7\%$, на видиху – у $40,0 \pm 4,7\%$), які зростають з віком пацієнтів і тривалістю захворювання.
6. Бронхіальна астма у дітей, що формується на тлі СНСДСТ, відрізняється високою частотою розвитку вегетативної дисфункції ($89,5 \pm 2,3\%$) перевагою нейроциркуляторної форми ($51,4 \pm 3,7\%$). Гіперсимпатикотонічну вегетативну реактивність у хворих на бронхіальну астму слід розглядати як компенсаторну реакцію серцево-судинної системи, а асимпатикотонічну – як елемент „виснаження” симпатичної ланки вегетативної нервової системи. Вегетативне

забезпечення у більшості хворих на бронхіальну астму з СНСДСТ ($83,6 \pm 3,2\%$) є недостатнім, а серед варіантів його переважає найбільш дезадаптивний тип – гіпердіастолічний ($54,7 \pm 4,2\%$).

7. Наявність у дітей з бронхіальною астмою і СНСДСТ нейроциркуляторної дисфункції визначає доцільність включення в терапію комплексного препарату інстенон, а при виявленні у хворих вегетативних розладів і функціональної недостатності мембран клітин крові - синглетно-кисневої терапії.
8. Включення до комплексної терапії бронхіальної астми у дітей з СНСДСТ корекції вегетативних розладів шляхом призначення інстенону і синглетно-кисневої терапії забезпечило у 37,5% та 30,6% хворих, відповідно, регрес клінічних проявів основного захворювання, що дозволило зменшити дозу патогенетичних препаратів, які передбачені Консенсусом.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Діти з бронхіальною астмою і проявами СНСДСТ потребують обстеження функції зовнішнього дихання (ЖЄЛ, ФЖЄЛ, ОФВ1, ПОШ і т.д.) не тільки на видиху, але й на вдиху, що дозволяє зробити більш повну та об'єктивну оцінку стану його функції.
2. Дітям з бронхіальною астмою і проявами СНСДСТ поряд з дослідженням функції зовнішнього дихання доцільно проводити поглиблене вивчення вегетативного статусу, а також функціонального стану мембрано-рецепторного апарату еритроцитів та лімфоцитів периферичної крові.
3. З метою корекції вегетативних розладів та підвищення ефективності лікування бронхіальної астми дітям із СНСДСТ та нейроциркуляторною формою вегетативної дисфункції рекомендується включення препарату інстенон. в дозі 1 таблетка 2 рази на добу дітям до 12 років і 3 рази на добу – більш старшим протягом 14 днів.
4. З метою нормалізації вегетативного балансу організму та підсилення мембраностабілізуючого ефекту клітин периферичної крові у хворих на бронхіальну астму із СНСДСТ при наявності підвищеного тонуусу симпатичного відділу вегетативної нервової системи, асимпатикотонічної вегетативної реактивності та недостатнього вегетативного забезпечення доцільно використання синглетно-кисневої терапії. Процедура СКТ проводиться апаратом „Валкіон” фірми „Polivalk” та передбачає щоденне ентеральне вживання 100 мл активованої води і сеанси інгаляцій для хворих активованим повітрям протягом 10 хвилин. Тривалість лікування складає 10 днів.

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Ткаченко Ю.П., Пашкова Е.Е., Подлианова Е.И. Особенности иммунного статуса у детей, больных бронхиальной астмой с синдромом недифференцированной системной дисплазии соединительной ткани. //Врачебная практика.-2001.-№5.-С.45-48. (Дисертантом здійснювався підбір літератури та її узагальнення, клінічне обстеження хворих, аналіз біохімічних та імунних змін, проведено статистичну обробку отриманих результатів, наукові висновки).

2. Ткаченко Ю.П., Подлианова Е.И., Пашкова Е.Е. Головная боль у подростков с синдромом недифференцированной системной дисплазии соединительной ткани: Некоторые механизмы патогенеза и направления терапии. //Врачебная практика.-2002.-№5.-С.68-71. (Автор забезпечувала проведення дослідження, статистичну обробку, аналіз результатів та підготовку матеріалів до друку).
3. Ткаченко Ю.П., Пашкова О.Є. Стан кортизолсинтезуючої функції у дітей із сполучнотканинною дисплазією, хворих на бронхіальну астму. //ПАГ.-2003.-№1.-С.30-32. (Дисертанту належать результати клінічного і лабораторного обстеження дітей, статистичної обробки отриманих досліджень, аналіз і узагальнення результатів).
4. Ткаченко Ю.П., Пашкова Е.Е. Особенности вегетативной обеспеченности сердечно-сосудистой системы у больных бронхиальной астмой детей с синдромом соединительнотканной дисплазии. //Врачебная практика.-2003.-№1.-С.61-65. (Дисертантом здійснювався підбір літератури та її узагальнення, проводилось клініко-інструментальне обстеження хворих, проведено аналіз та статистичну обробку отриманих результатів, сформульовані наукові висновки).
5. Пашкова Е.Е., Прохоров Е.В. Состояние функции внешнего дыхания при бронхиальной астме у детей с сопутствующей дисплазией соединительной ткани. //Запорожский медицинский журнал.-2004.-№1.-С.88-90. (Дисертантом здійснювався підбір літератури та її узагальнення, проводилось клінічне обстеження хворих, аналіз даних спірографічного обстеження, проведено статистичну обробку отриманих результатів, сформульовані наукові висновки).
6. Пашкова О.Є. Функциональное состояние клеток периферической крови у детей с бронхиальной астмой на фоне соединительнотканной дисплазии //Запорожский медицинский журнал.-2004.-№3.-С.22-24.
7. Пашкова О.Є. Состояние вегетативной регуляции у детей с бронхиальной астмой при наличии синдрома недифференцированной системной дисплазии соединительной ткани //Український медичний альманах.-2004.-№1.-С.128-130.
8. Пашкова О.Є., Леженко Г.О. Перебіг бронхіальної астми у дітей з дисплазією сполучної тканини (за даними клінічних, функціональних та імунологічних досліджень) //Актуальні питання медичної науки та практики.-Збірник наук.праць.-Запоріжжя: Дике Поле, 2004.-Вип.67.-Книга 1.-С.128-132. (Дисертантом проведено клінічне та інструментальне обстеження хворих, аналіз імунних змін, статистичну обробку отриманих результатів, зроблено наукові висновки).
9. Ткаченко Ю.П., Пашкова Е.Е., Окул Т.И., Токарева Н.С. Валкион-терапия в лечении вегетативных дисфункций у детей с дисплазией соединительной ткани, больных бронхиальной астмой. //Медицинская реабилитация в педиатрии.-2003.-Вып.8.-С.144-147. (Дисертанту належать розробка реабілітаційних заходів вегетативних розладів у хворих на бронхіальну астму з дисплазією сполучної тканини, клініко-лабораторне обстеження хворих, статистична обробка та

узагальнення отриманих результатів).

10. Пашкова Е.Е. Кислотная резистентность эритроцитов детей, больных бронхиальной астмой, с синдромом недифференцированной системной дисплазии соединительной ткани //Матеріали наукових праць І з'їзду алергологів України.-Київ.-2002.-С.126-127.
11. Ткаченко Ю.П., Пашкова Е.Е. Особенности электрокардиографической картины у детей, больных бронхиальной астмой с системной дисплазией соединительной ткани. //Вестник физиотерапии и курортологии. - 2002. -№1.-С.29. (Дисертантом здійснювалося клінічне обстеження хворих, аналіз електрокардіографічних змін, проведено статистичну обробку отриманих результатів).
12. Ткаченко Ю.П., Пашкова Е.Е. Состояние фагоцитоза у больных бронхиальной астмой детей с соединительнотканной дисплазией. //Імунологія та алергологія.-2002.-№2.-С.62. (Дисертантом проведено клінічне обстеження хворих, аналіз імунних змін, статистичну обробку отриманих результатів, зроблено наукові висновки).
13. Ткаченко Ю.П., Пашкова Е.Е. Применение синглетно-кислородной терапии в лечении вегетативных дисфункций у детей, больных бронхиальной астмой. //Вестник физиотерапии и курортологии.-2002.-№3.-С.19. (Дисертантом проведено обстеження хворих, проаналізовано ефективність застосування синглетно-кисневої терапії, проведено статистичну обробку отриманих результатів, сформульовано наукові висновки).
14. Пашкова Е.Е., Окул Т.И., Токарева Н.С. Лечение вегетативных дисфункций у больных бронхиальной астмой детей с дисплазией соединительной ткани. //Вестник физиотерапии и курортологии.-2003.-№1.-С.26. (Дисертанту належать результати клінічного і лабораторного обстеження дітей, статистичної обробки отриманих досліджень, аналіз і узагальнення результатів).
15. Ткаченко Ю.П., Пашкова О.Є. Показания до використання валкіон-терапії в реабілітації дітей, хворих на бронхіальну астму. //ПАГ.-2003.-№1.-С.75. (Дисертантом здійснено клінічне обстеження хворих, розроблено показання до використання валкіон-терапії у хворих, проведено статистичну обробку результатів дослідження та їх аналіз).
16. Ткаченко Ю.П., Пашкова О.Є. Окул Т.И., Токарева Н.С. Стан імунітету у хворих на бронхіальну астму дітей з синдромом недиференційованої системної дисплазії сполучної тканини. //Вестник физиотерапии и курортологии.-2003.-№3.-С.124-125. (Дисертантом проведено збір даних про клінічні та імунологічні особливості стану дітей з бронхіальною астмою та сполучнотканинною дисплазією. Проведено обґрунтування одержаних результатів, сформульовані наукові висновки).
17. Ткаченко Ю.П., Пашкова О.Є. Рівень загального Ig E у дітей, хворих на бронхіальну астму, з синдромом сполучнотканинної дисплазії. //Перинатологія та педіатрія.-2003.-№3.-С.81. (Дисертантом здійснювався підбір літератури та її узагальнення, клініко-імунологічне обстеження хворих, проведено статистичну обробку отриманих результатів, сформульовано

наукові висновки).

18. Пашкова О.Є., Прохоров Є.В. Особливості варіабельності серцевого ритму при бронхіальній астмі у дітей з проявами сполучнотканинної дисплазії. //Таврический медико-биологический вестник. – 2004. – Т.7. – №3. – С.21. (Дисертанту належать результати клініко-інструментального обстеження дітей, статистичної обробки отриманих досліджень і узагальнення результатів).
19. Пашкова О.Є. Корекція вегетативних розладів при бронхіальній астмі у дітей з системною дисплазією сполучної тканини. //ПАГ. – 2004. – №3. – С.63-64.
20. Пашкова О.Є. Функціональний стан зовнішнього дихання при бронхіальній астмі у дітей з ознаками дисплазії сполучної тканини //Патологія сполучної тканини – основа формування хронічних захворювань у дітей і підлітків. – Мат. наук.-практ. конф. – Харків, 2004. – С.108-110.

АНОТАЦІЯ

Пашкова О.Є. Клініко-патогенетичні особливості бронхіальної астми та її лікування у дітей з синдромом недиференційованої системної дисплазії сполучної тканини.- Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія. – Науково-дослідний інститут медичних проблем сім'ї Донецького державного медичного університету ім М.Горького МОЗ України, Донецьк, 2005.

Дисертацію присвячено питанням особливостей перебігу бронхіальної астми та удосконаленню підходів щодо її лікування у дітей із синдромом недиференційованої системної дисплазії сполучної тканини (СНСДСТ). На підставі вивчення імунного статусу, функціонального стану цитомембран і клітинного метаболізму, функції зовнішнього дихання та вегетативної регуляції в роботі доведено, що бронхіальна астма, яка формується на тлі СНСДСТ, характеризується більш тяжким перебігом, аніж у хворих без даного синдрому. Проведено оцінку клініко-імунологічної характеристики хворих на бронхіальну астму дітей із СНСДСТ. Визначено особливості показників фагоцитарної системи, клітинної та гуморальної ланок імунітету в залежності від періоду захворювання. Показано, що бронхіальна астма у дітей із СНСДСТ характеризується високою частотою розвитку вегетативних розладів з порушенням нейрогуморальної регуляції серцевої діяльності. Науково обгрунтовано доцільність призначення інстенону і синглетно-кисневої терапії в комплексному лікуванні бронхіальної астми у дітей із СНСДСТ.

Ключові слова: діти, бронхіальна астма, синдром недиференційованої системної дисплазії сполучної тканини, вегетативна дисфункція, інстенон, синглетно-киснева терапія.

АННОТАЦИЯ

Пашкова Е.Е. Клинико-патогенетические особенности бронхиальной астмы и ее лечение у детей с синдромом недифференцированной системной дисплазии соединительной ткани.-Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности

14.01.10 – педиатрия. – Научно-исследовательский институт медицинских проблем семьи Донецкого государственного медицинского университета им. М.Горького МЗО Украины, Донецк, 2005.

С целью изучения особенностей течения бронхиальной астмы и усовершенствования подходов к ее лечению у детей с синдромом недифференцированной системной дисплазии соединительной ткани изучены особенности их иммунного статуса, функционального состояния цитомембран и клеточного метаболизма, функции внешнего дыхания и вегетативной регуляции. Установлено, что среди детей с бронхиальной астмой в возрасте 7-15 лет синдром недифференцированной системной дисплазии соединительной ткани (СНСДСТ) встречается у $48,5 \pm 6,8\%$ случаев. На основании результатов комплексного клинико-инструментального и лабораторного исследования доказано, что бронхиальная астма, протекающая на фоне СНСДСТ, отличается более тяжелым течением, чем у больных без его признаков. Выявлено, что особенностям бронхиальной астмы, протекающей на фоне СНСДСТ, по сравнению с показателями группы пациентов без данного синдрома, являются нарушения иммунологической реактивности организма (снижение уровня Т-лимфоцитов, дисбаланс Т-лимфоцитов, снижение показателей фагоцитоза, изменение соотношения основных классов иммуноглобулинов (А, М, G) в сыворотке крови). Характер и степень выраженности данных изменений зависят от периода бронхиальной астмы. Установлено также наличие нарушений мембранно-рецепторного аппарата клеток крови у детей с бронхиальной астмой и СНСДСТ сравнительно с больными без данного синдрома. Доказано, что обострение бронхиальной астмы у пациентов с СНСДСТ сопровождается истощением симпатoadреналовой системы и активацией парасимпатического отдела вегетативной нервной системы. Кроме того, у больных с СНСДСТ даже в периоде клинической ремиссии отмечаются вентиляционные нарушения, преимущественно по рестриктивному типу, которые нарастали с возрастом пациентов. При этом одним из наиболее частых клинических проявлений у больных астмой детей с СНСДСТ, в отличие от группы пациентов без данного синдрома, являлись вегетативные расстройства, которые сопровождались нарушениями нейрогуморальной регуляции сердечной деятельности. Обоснованы показания к назначению инстенона и синглетно-кислородной терапии детям с бронхиальной астмой и СНСДСТ. Установлено, что использование данных методов терапии у больных астмой, протекающей на фоне СНСДСТ, способствует уменьшению клинических проявлений вегетативных нарушений, нормализации вегетативной регуляции сердечной деятельности, улучшению функции внешнего дыхания, усилению мембранопротекторного эффекта. Совокупность данных клинических наблюдений и проведенных исследований позволили констатировать, что данные методы терапии повышают эффективность комплексного лечения бронхиальной астмы у детей с СНСДСТ.

Ключевые слова: дети, бронхиальная астма, синдром недифференцированной системной дисплазии соединительной ткани, вегетативная дисфункция, инстенон, синглетно-кислородная терапия.

ANNOTATION

Pashkova E.E. Clinical and pathogenic peculiarities of bronchial asthma and its treatment in children with the an syndrome of undifferentiated connective tissue systemic dysplasia.-Manuscript.

Competitive Thesis for the Degree of Candidate of Sciences (Medicine) in Pediatrics - 14.01.10. – Scientific Research Institute for medical problems of family Donetsk State Medical University named after M.Gorky, Donetsk, 2005.

The work is aimed at studying certain features in the course of bronchial asthma and updating the approaches to its medical treatment in children with the syndrome of undifferentiated connective tissue systemic dysplasia (SUCTSD). On the basis of an integrated study of the immune status, cytomembranes functional state, cellular metabolism, external breathing function and vegetative regulation it was established that bronchial asthma, formed against the background of SUCTSD, was characterized by a more severe course than that observed in patients without said syndrome. Estimation of clinical and immunological data on children with bronchial asthma and SUCTSD was performed in the study. The peculiarities of findings on the fagocytic system activity, as well as on cellular and humoral links of immunity as dependent on the period of the disease were determined. It was shown that bronchial asthma in children with SUCTSD was characterized by a high-incidence of vegetative disorders development accompanied by neurohumoral regulation disurbances in cardiac function. The expedience of Instenone administration together with singlet-oxygen therapy in combined treatment of bronchial asthma in children with SUCTSD was scientifically grounded.

Key words: children, bronchial asthma, syndrome of an undifferentiated connective tissue systemic dysplasia, vegetative dysfunctions, Instenon, singlet oxygen therapy.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ВВТ	вихідний вегетативний тонус
ВЗ	вегетативне забезпечення
ВНС	вегетативна нервова система
ВР	вегетативна реактивність
ВСР	варіабельність серцевого ритму
ІВР	індекс вегетативної рівноваги
ЖЄЛ	життєва ємність легень
ІАП	індекс активації підкоркових центрів
ІС	індекс централізації
ІДЕ	інсуліндепонуюча функцій еритроцитів

ІКІ	інсулін-катехоламіновий індекс
ІН	індекс напруження
КАЕ	катехоламіндепонуюча функція еритроцитів
КОП	кліноортостатична проба
МОШ ₂₅	максимальні об'ємні швидкості руху повітря під час форсованого вдиху та видиху при 25, 50, 75% ФЖЄЛ
МОШ ₅₀	
МОШ ₇₅	
ОФВ1	об'єм форсованого вдиху та видиху за першу секунду
ПОШ	пікова об'ємна швидкість вдиху та видиху
СКТ	синглетно-киснева терапія
СНСДСТ	синдром недиференційованої системної дисплазії сполучної тканини
ФЖЄЛ	форсована життєва ємність легень
Total P	показник загальної потужності спектру
VLF	показник потужностей хвиль дуже низької частоти
LF	показник потужностей хвиль низької частоти
HF	показник потужностей хвиль високої частоти
LF/HF	індекс вагосимпатичної взаємодії

Гарнітура Times. Умов.- друк. арк. 0,9.

Тираж 100 прим.

Підписано до друку 17.11.2004 р.

Надруковано у Центрі Оперативного Друку ТОВ ВКФ "Рома"

Україна, м. Запоріжжя, вул. 40 років Радянської України, 39

Тел. +380 612 13-07-57
