The book cover features a close-up photograph of a child's face, with a stethoscope resting on their chest. The image is slightly blurred and has a soft, pinkish-red tint. A dark green vertical band runs along the left edge of the cover.

Тураева Н. О
Шамсиев Ф. М
Мухаммадиев Л. А
Рустамова Г. Р

БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА У ДЕТЕЙ

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
МИНИСТЕРСТВО СРЕДНЕГО И
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ**

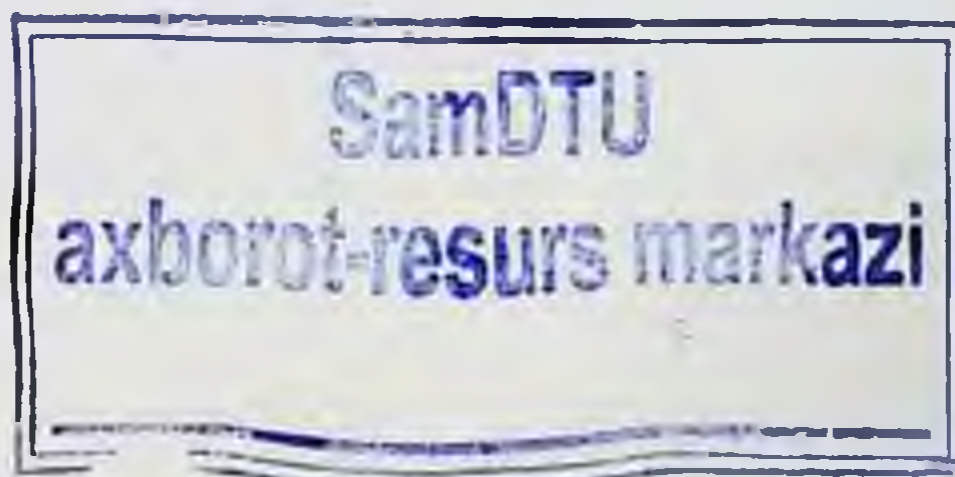


**ТУРАЕВА НАФИСА ОМАНОВНА
ШАМСИЕВ ФУРКАТ МУХИТДИНОВИЧ
МУХАММАДИЕВА ЛОЛА АТАМУРАДОВНА
РУСТАМОВА ГУЛНОЗА РУСТАМОВНА**

«БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА У ДЕТЕЙ»

(МОНОГРАФИЯ)

ЗДРАВООХРАНЕНИЕ - 510000



САМАРКАНД – 2022

ВБК: 54.12

UDK: 616.248-053.2

Бронхиальная астма у детей. Тураева Нафиса Омановна, Шамсиев Фуркат Мухитдинович, Мухаммадиева Лола Атамурадовна, Рустамова Гулноза Рустамовна. - Самарканд: 2022-112с.

В монографии обобщены данные литературы и многолетние исследования коллектива кафедры 3-педиатрии и медицинской генетики Самаркандского государственного медицинского университета (ректор д.м.н. профессор Ж.А. Ризаев) и сотрудниками отделений пульмонологии РСНПМЦ Педиатрии МЗ РУз. (директор д.м.н., профессор Д.И. Ахмедова, руководитель отделением пульмонологии д.м.н., профессор Ф.М. Шамсиев) и аллергологии (заведующая отделением к.м.н. Н.Х. Файзуллаева). Монография предназначена для педиатров, врачей общей практики, магистров и клинических ординаторов.

Рецензенты:

Ш.И. Наврузова - заведующая кафедрой Педиатрии БухГМИ д.м.н., проф.

К.Р. Дильмурадова - заведующая курсом неонатологии факультета последипломного образования СамГМИ д.м.н., доцент

ISBN: 978-9943-8659-1-4

© Tibbiyot ko'zgusi, 2022 й.

© Тураева Н.О., Шамсиев Ф.М., Мухаммадиева Л.А., Рустамова Г.Р.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БОС	– бронхообструктивный синдром
БА	– бронхиальная астма
CD3+	– Т-лимфоциты
CD4+	– Т-хелперы
CD8+	– Т-супрессоры
CD16+	– естественные киллеры
CD20+	– В-лимфоциты.
ФАН	– фагоцитарная активность нейтрофилов
Ig	– иммуноглобулины
IgA	– иммуноглобулины класса А
IgM	– иммуноглобулины класса М
IgG	– иммуноглобулины класса G
ФВД	– функция внешнего дыхания
ИФА	- иммуноферментный анализ
ИГКС	- ингаляционные глюкокортикостероиды
МЭ	- микроэлементы
ПФМ	- пикфлоуметрия
ФНО-α	- фактор некроза опухоли альфа
ПСВ	- пиковая скорость выдоха
γ-IFN	- гамма-интерферон

ВВЕДЕНИЕ

Охрана здоровья подрастающего поколения является важнейшей задачей современной медицины, так как известно, что фундамент здоровья взрослого населения страны закладывается в детском возрасте. В структуре общей заболеваемости детей ведущее место занимают болезни органов дыхания, в частности бронхиальная астма (БА). БА – глобальная проблема здравоохранения (Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2018). По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), «...в мире насчитывается около 300 млн. больных бронхиальной астмой...»¹. В настоящее время «...распространенность достигла уровня 5% среди взрослого и 10% среди детской популяции...»². По результатам проведенного исследования ISAAC, распространенность БА у подростков 13–14 лет составила в среднем 5,3%, у детей 7–8 лет – 4,7%.

Постоянное увеличение доли БА среди детей является важной проблемой здравоохранения всего мира. Все более тяжелое течение БА приводит к росту детской инвалидности. Свою роль играет и гиподиагностика БА, недооценка тяжести, отсутствие адекватного консервативного лечения, низкого профессионализма звеньев здравоохранения приводят к росту смертности от БА.

В мире проводится ряд научных исследований по БА у детей, являющейся одной из важных социальных и медицинских проблем. Наиболее сложной проблемой клинической пульмонологии является трудность профилактики обострений, предупреждение дальнейшего прогрессирования болезни, удлинение периодов стойкой ремиссии у больных БА. Сохранение и укрепление здоровья детей является одной из актуальных проблем здравоохранения нашей Республики, современная медицина направлена на повышение качества оказания помощи детям и подросткам, которая реализуется целевыми государственными программами.

В нашей Республике получены весомые результаты по ранней диагностике и предупреждению осложнений соматических заболеваний среди различных слоев населения, особенно среди

¹ (Генле Н.А., с соавт. Особенности терапии бронхиальной астмы // Медицинский совет. - 2015. №16. - С.38-41)

² Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» 2017 г)

детей с заболеваниями бронхолегочной системы. Наряду с этим в системе здравоохранения существует ряд нерешенных проблем, среди которых наиболее важными являются выявление и профилактика БА у детей. В связи с этим, комплексные меры по коренному улучшению системы здравоохранения будут осуществляться в следующих областях: «... расширение доступа к качественной медицинской помощи для матери и ребенка, предоставление специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи и снижение младенческой и детской смертности». В связи с этим, особенно важно повысить уровень медицинской помощи населению, в том числе принимать меры по выявлению БА на ранних стадиях его формирования, разработать критерии диагностики и меры профилактики, являющееся перспективным научным направлением в улучшении состояния здоровья детей подрастающего поколения.

ГЛАВА I. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ РАЗВИТИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

1.1. Современное представление о развитии бронхиальной астмы у детей

Бронхиальная астма (БА) является одной из наиболее часто встречающихся патологий детского возраста с хроническим течением и занимает видное место в структуре аллергических заболеваний, удельный вес которого среди прочих аллергических заболеваний составляет до 50-70% [77; - С. 7-12, 126; - С. 119-121, 145; - С. 38-42, 147; - С. 8-14, 159; - Р. 1011-1016, 166; - Р. 291-299]. Распространенность БА в мире, по данным ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) (2016) и ECRHS (European Community Respiratory Health Survey), достигает 10-15% у детей – до 150 млн. Распространенность БА среди детского населения, по данным эпидемиологических исследований, достигает в среднем 5-10% (в США 6-8%) [18; - С. 16-21, 46; - С. 116-119, 56; - С. 20-25, 112; - С. 40-42].

В Узбекистане БА признана наиболее частой хронической патологией легких у детей, она занимает 5%. [103; - С. 17-25.]. За 2015 г. летальность от БА в мире составила 0,4 млн. человек, за 25 лет летальность снизилась на 26,7%, но возросла заболеваемость [79; - С. 16-20]. У 70% детей с БА легкое течение, около 25% - средней тяжести и у 5% - тяжелое. Большинству больных диагноз выносят на 2-6 лет позже начала заболевания, что ухудшает течение.

Наследственность БА неоспорима, кровные родственники половины пациентов БА имеют в анамнезе патологию аллергического характера, бронхиальную астму. Если в семье нет аллергической отягощенности, то риск возникновения бронхиальной астмы равен 20%, если в семье страдает один родитель, то риск возрастает до 50%, если оба родителя аллергики, то риск становится 75% [58; - 127 с., 62; - С. 306-310, 73; - С. 512-513, 118; - Р. 91-94].

Антибиотикотерапия на первом году жизни ребёнка признана фактором риска возникновения БА [129; - С. 148-154].

По степени тяжести БА разделяют на астму легкой степени, средней степени и тяжелой степени тяжести, по течению делится на интермиттирующее (при легкой БА) и персистирующее (табл.1.1.1.), степени тяжести и течение БА могут меняться [71; - 87 с., 16; - С. 30-31, 79; - С. 52-53, 148; - Р. 97-110], также подразделяют по степеням контроля БА[48; - 127 с., 52; - С. 306-310, 83; - С. 12-13, 48; - Р. 117-119]. Степени контроля БА не разработаны для детей до 5 лет [76; - С. 36-55].

Контроль за БА зависит от объективных клинических и функциональных показателей (табл. 1.1.2.) [3; - С. 17-29, 12; - С. 116-119, 32; - С. 20-25, 80; - С. 50-62]. и ответов АСТ-теста (Asthma Control Test) для детей в возрасте от 4 до 11 лет или анкеты-вопросника по контролю симптомов бронхиальной астмы для детей старше 11 лет и старше (Asthma Control Questionnaire) [52; - С. 78-90]. Они широко применяются самими пациентами и в качестве скрининг - тестов перед более детальным обследованием больного с БА[33; - С. 89-102].

БА делят на подкатегории по пусковым факторам, моделям воспаления, степеням тяжести, осложнениям и реакции на терапию, которые имеют значение при диагностике и лечении БА. Тяжелая степень БА признана самостоятельной подкатегорией[18; - С. 16-21, 46; - С. 116-119, 56; - С. 20-25, 112; - С. 40-42].

Изучаются факторы риска неблагоприятных исходов, отсутствия контроля БА и частых обострений, такие как персистирующая БА с частыми обострениями заболевания, частый приём β_2 -агонистов короткого действия (β_2 -АКД)(более двух раз в неделю), а также состояния, которые лечатся только системными глюкокортикостероидами (СГКС), низкая эффективность терапии, табакокурение, эозинофилия в крови и мокроте, коморбидный фон и т.д.[28; -С.74-80; 47; -С. 35 - 40; 45; -С. 93-97; 78; -С.15-18.; 98; - С.52-55; 158; -С.36-40.; 280; р. 178–191].

БА имеет периоды обострения и ремиссии [39; -С.78-82.; 5; - С.55-59; 189; -С.11-17; 165; -С.12-17].Обострение бывает острым приступом или затяжной бронхиальной обструкцией.

Таблица 1.1.1.

Классификация бронхиальной астмы у детей по степени тяжести (GINA-2019)

Критерии тяжести заболевания	Интермиттир. Течение заболевания	Персистир. течение заболевания		
		Легкая форма	Среднетяжелая форма	Тяжелая форма
Возраст ребёнка	Младше 5 лет / старше 5 лет	Младше 5 лет / старше 5 лет	Младше 5 лет / старше 5 лет	Младше 5 лет / старше 5 лет
Дневные симптомы	Менее 2 дней в нед	Более 2 дней в нед., но не ежеднев.	Каждый день	Повторно в течение дня
Ночные пробуждения из-за симпт. БА	0 или менее 2 раз в мес	1-2 раза в мес / больше 2 раз в мес	3 – 4 раза в мес / >1 раза в нед, но не кажд. ночь	>1 раза в нед / кажд. ночь (чаще 7 раз в нед)
Потребность в β2-агонистах короткого действ.	менее 2 дней в нед.	менее 2 дней в нед, но не ежеднев	каждый день	Несколько раз за день
Ограничение активности пациента	Не выявлено	Есть некоторые ограничения	Есть умеренно выраженные ограничения	Есть чрезвычайно выраженные ограничения
Функция легких ПСВ (или ОФВ1) ОФВ1/ФЖЕЛ	Более 80% Нормативы относительно роста/ личный рекорд более 85%	Более 80% Выше 80%	60-80% 75% -80%	Менее 60% Ниже 75%
Обострение заболевания, требующее применение СГКС	0-1 раз в год	не более 2 раз в год	более 2 раз в год	Более 2 в год

*Функция внешнего дыхания (ФВД) определяется у детей старше 5 лет.

Тяжесть приступа зависит от «частоты дыхательных движений, участия вспомогательной мускулатуры; эмфизематозного вздутия грудной клетки; аускультативной картины; частоты сердечных сокращений; вынужденного положения; степени ограничения физической активности» [27; С.36-40; 158; С. 36-40.; 108; -161с.]. Для затяжного состояния характерно длительное затруднение дыхания, длящееся несколько дней (недель), протекающее в виде острых приступов различной степени тяжести, данное состояние рассматривается как персистирующий вариант течения БА. Период ремиссии разделяют по степени контроля на полную и неполную, при том, что минимально сохраняющиеся симптомы не снижают жизнедеятельность пациентов [26; С. 84-88.; 81; С.29-40.; 176; -225с.; 272; р.963–974].

Следует помнить о необходимости регулярной повторной оценки степени тяжести БА после достижения контролируемого состояния, это актуально с позиций оценки и пересмотра базисной терапии и при проведении медико-социальной экспертизы [70; С.78-82.; 192; С.85-88.; 194; -95 с.; 193; С. 7-34.; 139; -147с.].

На консенсусе GINA в 2014 г., было дано новое определение для БА, согласно которой «БА – гетерогенное заболевание, характеризующееся хроническим воспалением дыхательных путей, наличием респираторных симптомов, таких как свистящие хрипы, одышка, заложенность в груди и кашель, которые варьируют по времени и интенсивности, и проявляются вместе с вариабельной обструкцией дыхательных путей» [47; С. 35-40.; 78; С.15-18].

Гетерогенность БА обоснована выделением отдельных групп пациентов и индивидуальностью терапии каждого фенотипа [267; Р.299-305.; 59; -165с.]. Фенотип – это «совокупность клинических характеристик БА, сформированная как результат взаимодействия генетических факторов, влияния окружающей среды и образа жизни больного, проявляется сходными патогенетическими характеристиками, симптоматикой и легочной функцией» [28; С.74-80; 47; С. 35 - 40; 45; С. 93-97; 78; С.15-18.; 98; С.52-55; 158; С.36-40.; 180; р. 178–191.].

Согласно Международной классификации болезней (МКБ-10) бронхиальная астма делится на четыре вида: астма с преобладанием аллергического компонента (J45.0);

неаллергическая астма (J45.1); неуточнённая астма (J45.9); астматический статус (J46).

GINA -2019, в свою очередь, делит астму на пять видов: аллергическую астму, неаллергическую астму, поздно начавшуюся аллергическую астму, астму с фиксированной бронхиальной обструкцией и астму, связанную с ожирением. Каждый вид бронхиальной астмы имеет свои особенности клинической симптоматики и свойственные только ему маркеры [154; С. 55-59.; 82; -187с.;70; С.48-54.; 71; С.41-42].

БА, как известно, характеризуется наличием двух основных патогенетических составляющих – это персистирующее хроническое воспаление в бронхах и бронхиальная гиперреактивность к различным неспецифическим триггерам [100; - 154 с., 106; - С. 74-78]. В некоторых литературных источниках высказывается предположение, что предрасположенность к ГРБ имеет генетическую обусловленность, а внешние факторы лишь способствуют ее проявлению, т.е. играют роль пусковых триггеров [64; - С. 53-56, 93; - С. 44-48, 181; - С. 50-54, 102; - Р. 835-838].

Таким образом, несмотря на данные, имеющиеся в литературе, многие вопросы, связанные с выяснением основных факторов, влияющих на начало развития бронхиальной астмы у детей, некоторые патогенетические механизмы и вопросы разработки методов ранней их диагностики остаются не до конца изученными и актуальными в педиатрии.

1.2. Особенности цитокинового статуса при бронхиальной астме у детей

Современная концепция патогенеза БА исходит из признания ведущей роли иммунных механизмов в ее развитии и изменений иммунного ответа вследствие сенсибилизации наряду с генетическими и средовыми факторами. IgE -опосредованные аллергические реакции являются ведущими в развитии бронхиальной астмы у детей [39; - С. 8-16, 50; - С. 4-9, 115; - С. 15-24].

Морфофункциональная незрелость иммунных механизмов у детей раннего возраста обуславливает не только функциональные иммунодефициты, но и раннее развитие иммунопатологических реакций при воздействии антигенных раздражителей на систему

иммунитета, особенно на первом году жизни. Частые ОРЗ у детей раннего возраста способствует срыву адаптационных возможностей организма [21; - P. 56-63].

Аллергия вызывает дисбаланс активации Т-клеток и повышение продукции IgE [162; - С. 274-281]. Th1 продуцируют интерферон γ -ИФН, Th2 IL-4, IL-5 и IL-13. При преобладании Th2 типа γ -ИФН синтезируется больше в сравнении с цитокинами Th1 типа. Такой дисбаланс в раннем детстве может персистировать, следовательно, первые месяцы жизни – знаковые для аллергии [119; - P. 95-111].

Предпосылки атопического фенотипа отмечают в антенатальном периоде – материнские IgE и IgG, цитокины околоплодных вод, при наличии аллергена в фетоплацентарном окружении способствуют его развитию [19; - P. 829-839]. В патогенезе БА большую роль играет вторичная иммуносупрессия с нарушением апоптотических процессов и негативной активации [88; - С. 53–76]. Чрезмерная продукция цитокинов, может привести к усилению выработки интерлейкинов. Если не остановить этот процес, то, дальнейшее выделение цитокинов может привести к тяжелым последствиям. Цитокины, а также другие медиаторы воспаления вместо выполнения защитной функции становятся факторами агрессии. При БА в отличие от здоровых детей преобладает образование провоспалительных лейкотриенов 4 серии по сравнению с противовоспалительными лейкотриенами 5 серии [103; 24-28, 172; - P.219-233].

γ -INF – это «важнейший цитокин активации макрофагов, стимулирует фагоцитоз, а также киллинг нейтрофилов и естественных киллеров, регулирует силу иммунного ответа, способствует адгезии гранулоцитов к эндотелиальным клеткам он повышает и понижает антителообразование, стимулирует реакции клеточного иммунитета, усиливает активность ЕКК и цитотоксическую активность» [5; – С. 11-16, 46; — P. 1283-1287].

На сегодняшний день несомненна контрольно-регуляторная роль INF в сохранении гомеостаза. При этом основные выявленные эффекты INF можно разделить на противовирусные, антимикробные, антипролиферативные, иммуномодулирующие [31; - 330 с., 101; - С. 11-13]. По значимости система INF приближается к системе иммунитета, а по универсальности даже превосходит ее. γ -

INF обладает способностью индуцировать апоптоз, является антагонистом IL-4 [82; — С. 25–30, 83; - С. — 124–127]. IL-4 – необходимый компонент для продукции IgE. Он продуцируется активированными Т-клетками (Th-2 типа). IL-4 воздействует на покоящиеся В-клетки повышая чувствительность к различным стимулам: повышает пролиферативную активность Т- и В-лимфоцитов [179; — С. 7-13]. При пневмонии у детей без ТМ отмечено повышение синтеза IL-4, а при ОРВИ его уровень не изменяется [134; — С. 112-117, 166; - Р. 4-8].

γ -INF усиливает клеточно-опосредованный иммунный ответ, а IL-4 – гуморальный. При соотношении γ -INF/IL-4=1 существует риск присоединения сенсibilизации к ингаляционным аллергенам [16; — Р. 14-25, 46; — Р. 83-87].

Таким образом, дисбаланс противовоспалительных цитокинов вызывает обширные дефекты антиинфекционной защиты, «иммунологический паралич», усиливает повреждающее воздействие микроорганизмов и токсинов легких [43; — С. 10-13, 245; — С. 74-76].

В настоящее время среди возможных причин снижения уровня Т-лимфоцитов рассматривается механизм их поражения по типу апоптоза [125; – 89 с., 166; – 92-103 с.]. Апоптоз важен в обеспечении гомеостаза тканей. Он осуществляет защитную функцию, элиминирует аутореактивные лимфоциты-киллеры, уменьшая тем самым деструкцию собственных клеток организма. В последнее время большое внимание уделяется изучению апоптоза и его влиянию на различные патологические процессы [102; - С. 5-11]. Угнетение апоптоза влияет на морфогенез, элиминацию клеток с генетическими поломками, аутоотолерантность и приводит к дефектам развития, аутоиммунным процессам и злокачественным опухолям [2; - С. 5-11].

Переизбыток апоптотических клеток, приводит к тому, что, во-первых, собственные антигены на поверхности апоптотических клеток распознаются как чужеродные, а во-вторых, изменяется состав лидирующих цитокинов, они с провоспалительных переходят на противовоспалительные, что способствует более длительному обеспечению иммунного Th2-ответа [46; - С. 13, 55; - С. 15-24, 93; - С. 83-99, 155; - С. 81-89, 171; - С. 81-94].

Таким образом, данные литературы свидетельствуют, что на сегодняшний день проблема БА у детей является актуальной и постоянно изучаемой. Есть необходимость в изучении состояния маркеров активации и цитокинового статуса при БОС и БА, в разработке критериев трансформации БОС в БА, длительному проспективному наблюдению детей с повторными эпизодами БОС в анамнезе.

1.3. Участие микроэлементов в развитии бронхолёгочной патологии и основных звеньях патогенеза бронхиальной астмы у детей

Микроэлементное равновесие – важная составляющая физического, психического и интеллектуального здоровья детей [269; р.1-10.; 235; р.48]. Современная наука считает, что микроэлементный гомеостаз организма человека – «важная составляющая регуляции всех жизненных функций организма» [269; р.1-10.; 139; -147с.]. Микроэлементы во всех жидкостях и тканях регулируют свыше 50000 биохимических процессов и регуляции всех жизненно необходимых процессов в организме [169; -16-19с, 192; С.85-88.]. По количеству в организме минеральные вещества разделяют на макро- и микроэлементы, макроэлементы – вещества, концентрацией более 0,01% массы тела, микроэлементы – составляют менее 0,01% [37; С.19-23].

Классифицируют «структурные элементы (натрий, калий, кальций, магний и свинец); эссенциальные (от англ. «essential»), жизненно необходимы железо, цинк, кобальт, хром, йод, селен и др; условно - эссенциальные элементы- это фтор, бром, никель, литий и др.; и токсичные элементы – кадмий, свинец, алюминий, мышьяк и т.д.» [2, 67; -133с.]. Жизненно - необходимые («эссенциальные») это те микроэлементы, при отсутствии или недостаточном поступлении которых, нарушается нормальная жизнедеятельность организма, его развитие и способность к продолжению рода [43; С.87-91]. Организм здорового человека содержит 12 макро- (С, Н, О, N, Са, Cl, F, К, Mg, Na, P, S) и 69 микроэлементов, существуют тканевые депо с резервами макроэлементов, но резервы микроэлементов скудны, что обуславливает чувствительность организма к дефициту МЭ [2; -137с.].

МЭ присутствуют в ферментах, гормонах, витаминах и пигментах [2; -137с.; 68; С. 54-55; 196; С.26-29.; 197; С.84-89.]. участвуют в окислительно-восстановительных и биохимических реакциях, влияют на рост и развитие [263, 135]. «Дыхание обеспечивают медь, цинк, марганец, кобальт, фотосинтез - марганец, медь, синтез белков - марганец, кобальт, медь, никель, хром, кроветворение кобальт, медь, марганец, никель, цинк, белковый, углеводный и жировой обмен веществ молибден, ванадий, кобальт, вольфрам, марганец, цинк» [19;-492с.].

Константа МЭ в организме обязательно для здоровья человека, макро- и микроэлементы не производятся в организме, а из поступающих извне усваиваются 15-20%. Количество минералов в организме зависит от их поступления и от состояния дыхательной и пищеварительной систем [97; -550с.].

Дефицит ряда МЭ (Cr, Cu, Fe, I, Mn, Mo, Se, Zn) дисбалансирует все обменные процессы организма. Биологическая активность МЭ имеет место и при мизерных концентрациях, но превышение нормы концентрации влечет токсическое воздействие [116; -21с.]. Большинство биохимических реакций имеют одну схему «субстрат + фермент + микроэлемент-активатор (кофактор) = реакция», следовательно, отсутствие МЭ делает реакцию невозможной или медленной, или энергозатратной для организма [21; -143с.; 14; -247 с.; 281; -750с.; 282; -20с.].

По предложению Авцына А.П. и соавт. [137; С.21-26] дефицит, избыток или дисбаланс микро- и макроэлементов назван микроэлементозом, они различаются на природные, техногенные и ятрогенные [22; -448с.; 123; С.122-126].

МЭ при патологии легких практически не изучены, хотя дыхательная система – второй путь поступления МЭ в организм и легкие накапливают МЭ вместе с костями, печенью, кожей, головным мозгом и почками [35; -752с.; 57; -432с.].

В силу того, что органы дыхания находятся на границе раздела двух сред — внутренней среды организма и внешней — они постоянно оказываются подверженными неблагоприятному влиянию вредных веществ, загрязняющих атмосферный воздух. В целом долевой вклад экологического неблагополучия в развитие патологии органов дыхательной системы составляет примерно от 40 до 60% [44; -170с.]. В ряде исследований была получена

отчетливая взаимосвязь между избытком тяжелых металлов в волосах у детей и увеличением заболеваний органов дыхания, в том числе респираторных заболеваний и рецидивирующих бронхитов [76;-С.58-61].

В тоже время мало изучено влияние биогеохимической особенности региона проживания на содержание микроэлементов у детей и на течение заболеваний бронхолегочной системы [113;-170с.]. Патогенез заболеваний дыхательных путей иногда связан дефицитом или избытком некоторых эссенциальных МЭ [143; С.16-19]. Влияние содержания МЭ при этом не учитывается под влиянием наличия таких патогенных факторов как колебания температуры воздуха, избыточная или недостаточная влажность воздуха, запыленность окружающей среды и т.д. [89; -400с.; 88;-464с.].

Воздушный путь проникновения очень важен для ряда микроэлементов, но он считается неестественным вследствие начала иммунопатологических процессов в легких по следующим причинам [104; С.18-21]: «...альвеолярные и интерстициальные макрофаги, а также макрофаги дыхательных путей - мишень прямого токсического эффекта МЭ на лизосомальный аппарат этих клеток. Потому что аэрогенно МЭ поступают в виде сложных по химической структуре частиц, вызывающих развитие синдрома «незавершенного фагоцитоза» и вторичной иммунологической недостаточности и также угнетают процессы распознавания других аэрогенных антигенов, вызывая инфекционные и аутоиммунные поражения органов дыхания» [104; С.18-21].

Входящий в воздухоносные пути воздух с МЭ «вызывают индукцию в многочисленных клетках образования свободных радикалов кислорода (СРК), повреждающих мембраны и истощение внутриклеточных антиоксидантных систем, что приводит к генотоксическим последствиям в эпителии и макрофагальных элементах, вызывает иммунологические проблемы, так как ведущими звеньями в патогенезе указанных заболеваний являются интоксикация и кислородная недостаточность, развивающиеся в ответ на бронхоспазм» [18; С.6-11, 115; С.26-30, 142; -223с.].

Бал Ю.М. и Лившиц В.М. [67; -133с] констатировали, что у больных БА при тяжелом приступе удушья накапливался Ni, Zn, Mn

и Cu в эритроцитах и плазме. Увеличение Zn и Cu в плазме при снижении Cuv эритроцитах при БА у взрослых отмечали Г.Б. Федосеев и соавт. [162; С.123-130.; 202; -144с.; 238; р.29–31; 266; р.119–123.; 268; р.29–35].

Т.Г. Решетова и соавт. [195; -127с.] констатировали электролитный дисбаланс у детей с БА, в эритроцитах было мало цинка, меди, магния, а в сыворотке крови — цинка и меди. При БА в слюне фиксировали избыток Zn, Mn, Ag, недостаточность Fe, Cu [135; С.26-28; 190; С.43-47]. Изменения МЭ баланса у детей с БА констатировали и Алексеева О.В. и Кузьменко Л.Г. но у большинства больных БА МЭ баланс восстанавливался [52; С.7-11].

Биологическая роль минералов в развитии аллергии зависит от их биологической активности [49; -21с.; 1; С.86-90] (табл. 1.3.1.).

Таблица 1.3.1.

Влияние некоторых макро- и микроэлементов на патогенез бронхиальной астмы

Процесс	Характер участия микроэлемента	
	ингибирующий эффект	стимулирующий эффект
Сенсибилизация	Au, Br, Cr, Cu, Cl, Co, Ni	Al, Cu, Co, Mn, I
Избыточная продукция IgE	Mg, Se, Zn	Zn
Гиперреактивность бронхов	Mg, Mn,	K
Бронхоспазм	Se, Zn	Br, I,
Усиление активности эозинофилов	Mg, Mn	
Высвобождение гистамина	Au, Cu, Co, Fe, Mg, Se, Zn	Al, Cu, Co, Mn

Таким образом, необходимо комплексное изучение баланса макро- и микроэлементов для оценки участия каждого в патофизиологических изменениях дыхательного тракта при БА и скорректировать фармакологическую коррекцию патологии.

Изучение роли МЭ при БА поможет понять причины затяжного и осложненного течения патологии, разработать новые подходы терапии, реабилитации и профилактики БА.

1.4. Роль витамина D в формировании бронхальной астмы у детей

Витамин D это «стероидный гормон, который вырабатывается в коже под воздействием ультрафиолетового излучения, а также поступает с пищей, человеку для поддержания нормального уровня кальция и паратиреоидного гормона необходимо 30 нг/мл витамина D в крови» [49; С.25-29].

Нормативы по содержанию витамина D в организме изложены в таблице 1.4.1.

Таблица 1.4.1.

Рекомендации организаций различных стран по интерпретации сывороточных уровней витамина D [46; С.200-208]

Наименование профессиональной организации/документ	Дефицит витамина D	Недостаточное содержание витамина D	Оптимальное содержание витамина D
Институт медицины США	меньше 12 нг/мл	От 12 до 20 нг/мл	больше 20 нг/мл
Федеральная комиссия по питанию (Швейцария)	меньше 20 нг/мл	От 21 до 29 нг/мл	больше 30 нг/мл
Общество исследования костей и минерального обмена (Испания)	меньше 20 нг/мл	От 21 до 29 нг/мл	больше 30 нг/мл
«Недостаточность витамина D у детей и подростков РФ: современные подходы к коррекции», национальная программа, 2018 г.	меньше 20 нг/мл	От 20 до 30 нг/мл	больше 30 нг/мл
Национальная программа по обеспеченности витамином D у детей Республики Узбекистан», 2020 г.	меньше 20 нг/мл	20–30 нг/мл	больше 30 нг/мл

Витамин D влияет на обмен кальция, выработку гормонов, иммунную функцию и клеточную пролиферацию, дифференцировку [95; - Р. 167-188]. Кальцитриол взаимодействует с рецепторами к витамину D в большинстве клеток – нуклеарные рецепторы при наличии витамина D3 регулируют транскрипцию генов [63; - 134 с., 88; - С. 81-84, 111; - С. 52-54]. Было установлено, что кальцитриол также



клетках, и тем самым оказывает иммуномодулирующий эффект [151; - С. 291-299].

Витамин D «...регулирует пролиферацию и дифференцирование иммунных клеток, несет особую аутокринную или паракринную функцию, и, соответственно, не вызывает побочных системных эффектов, например, таких как гиперкальциемия и повышения костной усвояемости, выработка витамина D иммунными клетками и его гидроксилирование регулируется IFN- γ и другими цитокинами» [18; - С. 74-76, 25; - 33 с., 40; - С. 62-63, 41; - С. 10-16, 58; - С. 24-32, 70; - С. 98-101, 85; - Р. 469-478, 120; - Р. 66-70, 141; - Р. 323-327].

Витамин D регулирует клеточный и гуморальный иммунитет путём прямого или опосредованного влияния на иммунитет, включая Т-клетки, В-клетки, макрофаги, что было доказано исследованиями на клеточных культурах и на животных [47; С. 35-40.; 78; С.15-18.].

Тяжелое течение БА и аллергии у детей с повышением IgE обусловлено недостатком витамина D. Т. Agrawal et al доказали, что уменьшение риска развития астмы на 40% у детей обусловлено приемом витамина D их матерями при гестации [56; - С. 142-150, 85;- С. 73-81, 153; - С. 1-8, 163; - С. 58-64].

Витамин D угнетает синтез провоспалительных цитокинов, например, TNF- α ингибированием toll-like рецепторов. Норма витамина D в крови должна быть в пределах 30 нг/мл, если больше 50 нг/мл – это уже токсичная концентрация, при содержании менее 20 нг/мл макрофаги и моноциты теряют иммунные свойства [125; - С. 73-81].

В эксперименте доказано, что витамин D помогает циркуляции Т клеток за счет синтеза особых поверхностных маркеров (хемокинов для Т клеток) на кератиноцитах, играет важную роль в адаптивном иммунитете за счет влияния на Т и В лимфоциты и активизации их ответной реакции на воспалительный фактор, в результате чего происходит пятикратное увеличение экспрессии неактивных CD 4+ Т клеток. Через ингибирование пролиферации Т клеток витамин D влияет либо напрямую, либо опосредованно на дендритные клетки [122; - 26 с.].

Витамин D усиливает синтез противовоспалительных цитокинов (IL-10), угнетает провоспалительные цитокины (IL-2)[49; – С. 24–32].

Следовательно, дефицит витамина D во время гестации в младенчестве увеличивает риск возникновения БАи доказана прямая корреляция риска обострений БА с уровнем витамина D. Тяжелые обострения БА учащаются при концентрации витамина D в крови ниже 30 нг/мл [72; - С. 90-91, 99; - Р. 209-306]. Brehm et al. Также подтверждает, что при дефиците витамина D возрастает риск обострения БА [154; - С. 3-5]. Доказана сильная корреляция низкой концентрации в крови 25-гидроксисивитамина D и БА [23; - Р. 62—74].

Низкий уровень витамина D был также ассоциирован с быстрым уменьшением показателей спирографии (FEV1) [84; - Р. 179-187]. Также в определении БА большую значимость имел инфекционный фактор. Инфекционные патогены активируют проявления первых признаков и инициируют обострения БА [143; - С. 16-20, 155; - 44 с.].

Последние исследования показывают, что респираторные вирусы активируют аллергические механизмы в бронхах за счёт способности избирательно стимулировать пролиферацию Th-2 лимфоцитов [24; - 224с., 61; - С. 4-16, 97; - Р. 219-227]. В исследовании J. M. Brehm et al., (приняли участие 1024 детей, страдающих БА), было выявлено, что дети с выраженным дефицитом витамина D имеют более частые обострения заболевания [78; - Р. 786-794]. Дефицит витамина D был связан не только с более частыми обострениями БА за последний год, но и с более низкими показателями спирографии (FEV1/FVC) [163; - 26 с.].

В научных исследованиях Kom Stephanie исследовал, что для людей с тяжелой формой БА характерен более низкий уровень витамина D. К возникновению аллергической реакции может привести как слишком низкое, так и слишком высокое содержание витамина D [13; С.148-150.].

На течение БА оказывает влияние не только дефицит витамина D, но и другие факторами риска (отягощенный аллергоанамнез, вредные привычки родителей, нарушения

грудного вскармливания, перенесенные и сопутствующие заболевания и т.д.) [43; - 26 с., 94; - Р. 75-93, 169; - Р. 1595-1607].

Резюмируя всё вышеизложенное, следует отметить актуальность проблемы бронхиальной астмы у детей, что диктует необходимость проведения дальнейших научных исследований. Разностороннее комплексное изучение возможностей современных методов исследования функциональных, биохимических и иммунологических отклонений представляется наиболее перспективным, что будет иметь особое значение для правильной разработки патогенетической обоснованной коррекции этих изменений, способствующих снижению частоты обострений и замедлению прогрессирования, удлинения периодов ремиссии, что, в конечном итоге, снизит рост заболеваемости, детской инвалидности, обеспечит активную полноценную жизнь и формирование здоровья подрастающего поколения [98; - С. 44-46].

ГЛАВА II. ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА,
МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И СХЕМЫ КОМПЛЕКСНОГО
ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

2.1. Общая характеристика обследованных детей

С учётом поставленных задач для выявления частоты встречаемости бронхиальной астмы у детей нами были изучены истории болезни детей за период 2015-2020гг. (ретроспективный анализ), находившихся на стационарном лечении в отделении пульмонологии РСНПМЦ Педиатрии МЗ РУз (директор - д.м.н., профессор Д.И. Ахмедова, рук. отд. пульмонологии – д.м.н., профессор Ф.М. Шамсиев) и аллергологии (зав.отделения – к.м.н. Файзуллаева Н.Х) и в отделении педиатрии Детского многопрофильного медицинского центра Самаркандской области. Работа проводилась в двух этапах. На I этапе проводилось ретроспективное изучение историй болезни детей, на II этапе проводилось тщательное клинико-лабораторное, функциональное, иммунологическое, исследование отобранного контингента детей.

На основании ретроспективного анализа 1845 историй болезни детей с бронхолегочной патологией, получивших лечение в ОДММЦ города Самарканда в 2015-2020г.г. было выявлено, что бронхиальная астма (БА) встречается у 17,8% детей. Проспективное углубленное исследование проводилось у 120 детей в возрасте от 5 до 15 лет, из них у 43 больных диагностирована БА легкой персистирующей формы, у 42 детей БА среднетяжёлой персистирующей формы, у 35 детей БА тяжёлой персистирующей формы. Контрольную группу составили 20 практически здоровых детей аналогичного возраста. Во всех случаях преобладали мальчики, что соотносится с положением популяционной генетики о том, что мужской генотип обладает меньшими резервными возможностями организма в стрессовых условиях.

Диагноз БА был верифицирован на основании комплексных клинико-инструментальных исследований: тщательно собранный анамнез, клинические, лабораторные и инструментальные (рентгенография органов грудной клетки, спирография, бронхография, компьютерная томография). На этапе клинического

обследования больные дети получили лечение в условиях пульмонологического стационара. Особое внимание уделялось давности патологического процесса, перенесенным и сопутствующим заболеваниям, склонности к аллергическим реакциям. Клиническое обследование предусматривало сбор анамнестических данных, включающий выяснения акушерского анамнеза матери, наследственную предрасположенность к тем или иным заболеваниям, анамнез жизни ребенка, перенесенные заболевания, аллергологический анамнез, преморбидный фон ребенка и оценку общего состояния на момент госпитализации.

Диагноз БА был выставлен основываясь на классификацию, принятую Национальной программой «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика», в России 1997 году, которая была доработана программой GINA-2019.

Все больные по показаниям были проконсультированы узкими специалистами: фтизиатром, ЛОР, невропатологом, аллергологом, кардиологом, психологом и эндокринологом.

В разработку включены материалы лишь тех больных, у которых не обнаруживали признаков другой патологии, не относящейся к заболеваниям органов дыхания. Как правило, дети обследовались перед началом лечения, после него и часть больных – также в процессе катаристического наблюдения (через 3, 6, 12 месяцев). Конкретизированную норму по каждому из изученных показателей установили путем обследования 20 практически здоровых детей соответствующего возраста.

2.2. Методы исследования

В процессе комплексного клинико-лабораторного обследования детей использовались биохимические, иммунологические и функциональные методы исследования.

1. Биохимические исследования:

-Определение микроэлементов: Se, Zn, Br, Cr, Fe, Sc, I, Hg, Co, Cu, Rb в форменных элементах крови у детей с БА методом нейтронно-активационного анализа на спектрофотометре «PerkinElmer» (США). Забор крови больных осуществляли из локтевой вены в чистую пробирку. Центрифугированием производили разделение на сыворотку и осадок, который затем высушивали. Образцы облучались в нейтронном реакторе, после

чего проводилось измерение наведённой гамма-активности определяемых изотопов: селена, цинка, ртути, кобальта, йода, сурьмы, хрома, железа, кобальта, рубидия, брома. Содержание микроэлементов в форменных элементах крови определяли в германий-литиевом детекторе с измерительной аппаратурой с программным обеспечением GENIE 2000 на основе системы IBM. Отбор проб, пробоподготовка и измерения осуществлялись в соответствии с требованиями Международного Агентства по Атомной Энергетике (МАГАТЭ). Исследование проводилось в институте ядерной физики АН РУз (зав.лабораторией активационного анализа Данилова Е.А).

- определение уровня витамина D(25 – гидроксикальциферола), методом иммуноферментного анализа [81; - С. 15-26].

Степень обеспеченности витамином D оценивали по критериям, отражённым в Национальной программе «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции» (2018)[70; - С. 18-36]:

- тяжёлый дефицит витамина D (концентрация витамина D менее 10 нг/мл);
- дефицит витамина D (концентрация витамина D от 10 до 20 нг/мл);
- недостаточность витамина D (концентрация витамина D от 20 до 30 нг/мл);
- оптимальное содержание витамина D (более 30 нг/мл).

Исследование витамина D проводилось в биохимической лаборатории РСНПМЦ Педиатрии МЗ РУз.

2. Иммунологические исследования.

Исследования проводились с изучением количественного определения лимфоцитов методом непрямого розетко-образования с применением

антител моноклональных к CD3⁺-лимфоцитам, CD4⁺-лимфоцитам, CD8⁺-лимфоцитам, CD16⁺-лимфоцитам, CD20⁺-лимфоцитам по методу Гариб Ф.Ю. Коэффициент или индекс иммунной регуляции – определялся соотношением CD4⁺/CD8⁺. В работе были использованы моноклональные антитела производства

Института иммунологии МЗ РФ (г. Москва). Фагоцитарную активность нейтрофилов (ФАН) определяли по методу В. П. Кудрявцевой. Определение сывороточных иммуноглобулинов А, G, М в периферической крови проводили методом простой радиальной иммунодиффузии в геле по G.Manchini et. al.

Концентрацию цитокинов: интерлейкинов – 4 (IL-4); 8 (IL-8); TNF- α ; IFN γ определяли методом ИФА набором реактивов ООО «Цитокин» (Санкт-Петербургский НИИ особо Чистых Биопрепаратов).

Иммунологические исследования выполнялись в Институте иммунологии и геномики человека АН РУЗ).

3. Инструментальные:

• Исследования функции внешнего дыхания.

1. **Пикфлоуметрия (ПФМ).** Её использовали для оценки степени нарушения функции внешнего дыхания у больных детей. ПФМ проводили по общепринятой методике. Тест проводили в вертикальном положении ребенка, трижды, и выбирали самый наивысший результат. Полученные данные соотносили со стандартными нормативами по возрасту, полу и росту исследуемого показателями или индивидуальной наилучшей величиной ПСВ.

Расшифровка полученных результатов проводилась по следующим значениям:

- ПСВ больше 90% от должной величины – показатель нормы;
- ПСВ от 80 до 89% от должной величины – показатель условной нормы, больной нуждается в наблюдении, в динамике;
- ПСВ от 50 до 79% от должной величины – показатель умеренного снижения, больному требуется терапия усиленного характера;
- ПСВ менее 50% от должной величины – показатель резкого снижения, больному необходима срочная госпитализация [69; - С. 33-46].

Для выявления гиперреактивности бронхов ПСВ определяли после физической нагрузки (15 приседаний за 2 минуты).

2. **Компьютерная спирометрия.** Учитывая особенности реактивности бронхов исследование проводилось пациентам в утренние часы. Проводили на компьютерном спирометре Schiller

БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА У ДЕТЕЙ

Spiro vit SP-1 (Spiro PC soft ware 1.5.0.0.). Результаты автоматически корректировались с учетом приведения температуры и относительной влажности (ВТРС) по критериям качества ATS/ERS 2005. Были исследованы нижеследующие показатели [46; - С. 19-45]:

- Жизненная емкость легких (ЖЕЛ, показатель нормы выше 80%).
- Функциональная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ, показатель нормы выше 80%).
- Объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ, показатель нормы выше 80%).
- Пиковая объемная скорость при выдохе (ПСВ, показатель нормы выше 70%).
- Мгновенная объемная скорость воздуха в момент достижения объема ФЖЕЛ 25%, 50%, 75% (МОС25, МОС50, МОС75, показатель нормы МОС75 выше 60%, остальных объемных скоростей - выше 70%).
- Средняя мгновенная объемная скорость в интервале от 25% до 75% ФЖЕЛ (МОС 25-75 показатель нормы равен 70% и выше).
- Индекс Тиффно (ОФВ1/ЖЕЛ, его показатель нормы равен 90%).

Оценивали обструкцию по ОФВ1 и индексу Тиффно, по СОС25-75 оценивали проходимость мелких дыхательных путей. Бронхиальную обструкцию подтверждали увеличением уровня ОФВ1 после введения сальбутамола (200 мг) на более чем 12% от исходного, и разницей в 15% пиковой скорости выдоха [82; - С. 65-71].

Таблица 2.2.1

Оценка степени тяжести обструкции бронхов по объёму форсированного выдоха.

Степень обструкции бронхов	% от должного объёма форсированного выдоха
Легкая степень	Более 70 %
Умеренная степень	От 60 до 69%
Среднетяжелая степень	От 50 до 59%
Тяжелая степень	От 35 до 49%
крайне тяжелая степень	Менее 35%

Показатели ниже приведенных говорят об ограничении скорости воздушного, ОФВ1 менее 0,6 – четкий фактор риска обострения.

- Рентгенография грудной клетки
- ЭКГ

2.3. Характеристика разработанных комплексных схем терапии

Всем детям с БА в первые 6 месяцев наблюдения была назначена гипоаллергенная диета. В последующее 3 года рекомендовалось исключение в питании облигатных аллергенов.

При выборе схемы дифференцированной терапии учитывались биохимические, иммунологические и функциональные данные больных.

Первую группу (группу контроля) составили 14 больных с БА легкого течения, 10 больных с БА среднетяжелого течения, 10 с БА тяжелого течения, получавших только базисную терапию (БТ) - гипоаллергенную диету, режим, бронхолитическая терапия (β_2 -агонисты короткого и длительного действия, ингаляционные глюкокортикостероиды короткого и длительного действия, антилейкотриены), антигистаминные препараты, спазмолитики, муколитические и отхаркивающие препараты, системная энзимотерапия, антиоксиданты (асевит, рыбий жир), симптоматическое лечение и физиопроцедуры.

Вторая группа – 17 больных с БА легкого течения, 15 больных с БА среднетяжелого течения, 10 с БА тяжелого течения, у которых отмечалось низкое содержание витамина D и незначительные отклонения в микроэлементном статусе. Они на фоне БТ получали витамин D (холекальциферол) (препарат Аквадстрим, Медана Фарма), в зависимости от содержания витамина D в организме пациента (при уровне 20-30 нг/мл, доза препарата составляла две тысячи МЕ, если от 10 до 20 нг/мл, лечебная доза препарата составила три тысячи МЕ, если меньше 10 нг/мл, доза препарата была четыре тысячи МЕ, ежедневно, в течение месяца, и затем пациентам назначалась профилактическая доза в размере полторы тысячи МЕ ежедневно.

Третья группа – 12 больных с БА легкого течения, 17 больных с БА среднетяжелого течения, 15 больных с БА тяжелого течения, у которых отмечался дефицит витамина D и выраженные

отклонения в микроэлементном статусе. Они получали на фоне БТ + холекальциферол (препарат Аквадетрим) + витаминно-минеральный комплекс (препарат Vitrum kids, Unifarm, США). Vitrum kids назначали по 1 табл. 1 раз в день, в течение 1 месяца. Витаминно-минеральный комплекс «Vitrumkids» - комбинированный препарат поливитаминов, макро- и микроэлементов в необходимых суточных дозах. Жевательные таблетки принимали внутрь, после еды, тщательно разжёвывая, по 1 табл. 1 раз в день, курс 1 месяц.

Аквадетрим (холекальциферол) - является высокоэффективным лекарственным средством с широким спектром действия, который регулирует метаболизм кальция и фосфатов в организме, который обладает также антиоксидантным, мембраностабилизирующей, иммуномодулирующей, гормонстимулирующей и противовоспалительной активностью. Также, аквадетрим эффективен при вентиляционной гипоксии, то есть ликвидирует проявления дыхательной недостаточности за счет уменьшения бронхиальной обструкции, что особенно актуально у детей с бронхиальной обструкцией. Он содержит водную основу, и жирорастворимые молекулы витамина D в нем окружены наночастицами, мицеллированными молекулами воды, что улучшает его всасывание в кишечнике в 5 раз, и длительно сохраняет концентрацию витамина D на должном уровне.

Витаминно-минеральный комплекс «Vitrumkids» является препаратом, содержащим сбалансированный комплекс витаминов и микроэлементов, которые способствуют здоровому росту и умственному развитию детей. Специально подобранные дозы соответствуют ежедневной потребности ребенка с 4 до 10 лет в витаминах, макро- и микроэлементах. Препарат выпускается в виде жевательных таблеток, с легким фруктовым вкусом и запахом. 1 таблетка содержит: витамина А в дозе 2500 МЕ; витамина D3 в дозе 400 МЕ; витамина Е в дозе 15 МЕ; витамина С в дозе 60 мг; витамина В1 в дозе 1,05 мг; витамина В2 в дозе 1,2 мг; витамина В6 в дозе 1,05 мг; витамина В12 в дозе 4,5 мкг; никотиамида в дозе 13,5 мг; фолиевую кислоту в дозе 300 мкг; кальция пантотенат в дозе 5 мг; биотин в дозе 20 мкг; кальций в дозе 100 мг; магний в дозе 40 мг; фосфор в дозе 50 мг; железо в дозе 15 мг; медь в дозе 1 мг; цинк в

дозе 10 мг; йод в дозе 150 мкг; марганец в дозе 1 мг; селен в дозе 25 мкг; хром в дозе 20 мкг.

Наблюдение за больными проводилось в условиях стационара и консультативного диспансерного кабинета (через 3, 6 и 12 мес.). Катамнестическое наблюдение за 60 больными с БА мы проводили в течение длительного времени в среднем от 1 года и до 3 лет.

Статистическая обработка. Все полученные данные клинико-лабораторных, функциональных, биохимических, иммунологических и психологических исследований статистически обрабатывались на ПК Pentium-IV пакетом программ Microsoft Office Excel-2016.

Применяли методы вариационной параметрической статистики и вариационной непараметрической статистики с расчетом среднего арифметического числа, изучаемого показателя (M), среднего квадратического отклонения (σ), стандартной ошибки среднего (m), относительных величин (частота, %), статистическую значимость определяли по критерию Стьюдента-Джонсона (t) с вычислением вероятности ошибки (P) при нормальном распределении и равенстве генеральных дисперсий (критерий Фишера).

За основу статистических весомых изменений приняты четыре основных уровня значимости: высокий – $P < 0,001$, средний – $P < 0,01$, низкий (предельный) – $P < 0,05$, незначимый (недостовверный) – $P > 0,05$.

Корреляционный анализ проводили с использованием методов Спирмена (R_s) и Пирсона (r).

Для установления градацию влияния тех или иных факторов риска на развитие заболевания были изучены следующие параметры:

Относительный риск:

$$RR = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$$

Этиологическая доля:

$$EF = \frac{RR - 1}{RR} \times 100\%$$

Атрибутивный риск:

$$AR = \left(\frac{a}{a+b} - \frac{c}{c+d} \right)$$

Отношение шансов:

$$OR = \frac{(a \times d)}{(b \times c)}$$

Если показатели отношения шансов равны 1 ($OR=1$), то причинно-следственные связи изучаемого фактора и болезни отсутствуют. Если отношение шансов меньше единицы ($OR<1$), то следует предполагать возможность защитных свойствах изучаемого фактора. Величина отношения шансов свыше единицы ($OR>1$) – свидетельствует об высоком влиянии предполагаемого фактора на течение заболевания.

ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ БОЛЬНЫХ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

3.1. Клиническая характеристика и функциональные особенности у детей с бронхиальной астмой

120 детей в возрасте от 5 до 15 лет прошли полный клинико-функциональный осмотр в отделениях пульмонологии и аллергологии. Из них у 35,8% (43) больных диагностирована БА легкой персистирующей формы, у 35% (42) детей - БА среднетяжёлой персистирующей формы, у 29,6% (35) детей - БА тяжёлой персистирующей формы. Контрольную группу составили 20 практически здоровых детей.

На тяжесть течения и исходы БА существенное влияние оказывает своевременность госпитализации и оказание врачебной помощи. Следует отметить, что больные поступали на лечение и обследование в различные сроки от начала заболевания. Анализируя эти показатели, мы выявили, что больные в основном поступали на 3-5 день заболевания 62 (51,6%) после безуспешного лечения на дому.

Известно, что важными факторами, определяющими состояние здоровья ребенка и его развитие, являются особенности акушерского анамнеза, состояние ребенка при рождении и его развитие до наступления настоящего заболевания. Анализируя полную информацию по анамнезу обследованных детей, мы выделили факторы риска, которые встречались у них наиболее часто (табл. 3.1.1.). Как следует из таблицы, большинство больных БА 59 (49,2%) родились от первой беременности, от II-III беременностей в 45 (37,5%) случаев, от IV и более - 14 (11,6%) детей. У 104 (86,6%) наблюдаемых матерей обследованных больных БА были различные осложнения беременности. 96 (80,0%) матерей отмечали ОРИ во время беременности. В период беременности констатирована легкая или средне - тяжелая форма анемии у матерей больных БА у 99 (82,5%). Недоношенность и рождение в асфиксии встречались у 9 (7,2%) и 26 (21,6%) соответственно. Нами зафиксированы перинатальные и интранатальные патологические симптомы у детей, как факторов риска, оказывающие влияние на развитие БА. Как следует из

БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА У ДЕТЕЙ

таблицы, факторный анализ показал, что наиболее высокий риск возникновения БА возможен при наличии осложнения течения беременности (RR=1,05; OR=5,08), перенесенных заболеваний во время беременности (RR=1,6; OR=4,2) и искусственного вскармливания ребенка (RR=1,7; OR=2,6).

В формировании БА большое значение придается наследственной предрасположенности. В связи с этим мы подробно изучили анамнез 120 семей наблюдавшихся нами групп. Выявленные формы аллергических заболеваний суммированы в таблице 3.1.2.

Таблица 3.1.1

Факторный анализ риска вероятности развития БА у обследованных детей

Факторы риска	Практически здоровые n=20		БА n=120		P	OR	RR
	абс	%	абс	%			
Родились от: I беременности	8	40,0	58	49,1	>0,05	0,907	0,953
II -III беременности	9	45,0	45	37,5	>0,05	0,546	0,802
IV и более беремен.	3	15,0	14	11,6	>0,05	0,702	0,862
Осложнения течения настоящей беремен.: токсикозы I-II-й половины	9	45,0	104	86,6	>0,05	5,08	1,05
Анемия I-II степени	17	85,0	100	83,3	>0,05	0,866	0,977
Заболевания матери во время беремен.: ОРИ	8	40,0	96	80,0	>0,05	4,276	1,665
Патологическое течение родов	6	30,0	48	40,0	<0,01	1,686	1,412
Родились: недоношенными	3	15,0	8	6,6	<0,01	0,341	0,721
в асфиксии	6	30,0	26	21,6	<0,01	0,641	0,718
Питание до года: - естественное	13	65,0	56	46,6	<0,01	0,548	0,785
- искусственное	2	10,0	28	23,3	>0,05	2,643	1,708
- смешанное	5	25,0	42	35,0	>0,05	1,799	1,516

В формировании БА большое значение придается наследственной предрасположенности. В связи с этим мы подробно изучили анамнез 120 семей наблюдавшихся нами групп. Выявленные формы аллергических заболеваний суммированы в таблице 3.1.2. Наследственная отягощенность аллергического фона у детей с БА фиксировалась в 2 раза чаще. Аллергические заболевания отмечались у 78,3% (94) матерей и у 38,3% (96) отцов. В целом у наблюдавшихся детей удалось выявить наследственную отягощенность по аллергическим заболеваниям, причем чаще по материнской линии, которая составила 45,0% (54), чем со стороны отца 40,0% (48). У некоторых детей отмечалась двусторонняя наследственная отягощенность аллергическими заболеваниями 31,6% (38). Также был выявлен факт курения родителей при ребенке у 63,0% (75).

Таблица 3.1.2

Роль наследственной отягощенности по аллергическим заболеваниям у обследованных детей

Анализируемые показатели	Практически здоровые n=20		БА n= 120		P	OR	RR
	абс.	%	абс.	%			
Аллергическая отягощённость у матери заболевания у матери	7	35,0	94	78,3	>0,01	2,933	1,625
Аллергическая отягощённость у отца	3	15,0	46	38,3	>0,01	3,647	2,385
Двусторонняя отягощенность	2	10,0	38	31,6	>0,01	1,22	2,33
По линии матери	5	25,0	54	45,0	>0,01	2,65	1,03
По линии отца	4	20,0	48	40,0	>0,01	1,78	1,25
Курение родителей	7	35,0	75	62,5	>0,01	2,015	1,469

БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА У ДЕТЕЙ

Факторный анализ наследственной отягощенности показал, что наиболее высокий риск возникновения БА возникает при наличии аллергических заболеваний у родителей (RR=2,3; OR=3,6) и курения родителей (RR=1,4; OR=2,05).

На тяжесть обследованных больных существенное влияние оказывает неблагоприятный преморбидный фон и сопутствующая патология. Так у детей с БА было выявлено: анемия I-II степени у 72,5% (87), остаточные явления рахита у 45,8% (55) и атопический дерматит у 70,0% (84). Из сопутствующей патологии заболевания ЛОР органов установлены у 83,3% (100) больных с БА. У больных БА у 54 (83,1%) обследуемых наблюдались заболевания ЛОР органов, у 30,0% (25) БЭНП, у 12,5% (15) избыточный вес.

Факторный анализ фонового состояния и сопутствующей патологии показал, что наиболее высокий риск возникновения БА возможен при наличии остаточных явлений рахита (RR=1,8; OR=2,6), атопического дерматита (RR=2,04; OR=8,6), заболеваний ЛОР-органов (RR=1,5; OR=2,9) (табл. 3.1.3.)

Таблица 3.1.3.

Факторный анализ фонового состояния и сопутствующей патологии у обследованных детей

Фоновые заболевания	Практически здоровые n=20		БА n= 120		P	OR	RR
	абс	%	абс	%			
Анемия I-II	8	40,0	87	72,5	>0,01	1,03	0,25
Остаточные явления рахита	15	25,0	55	45,8	>0,01	2,571	1,846
Атопический дерматит	2	10,0	84	70,0	>0,01	8,65	2,04
Избыточный вес	4	20,0	15	12,5	>0,01	1,6	1,420
БЭНП	3	15,0	18	27,6	>0,01	1,706	1,5
Заболевания ЛОР органов	5	25,0	100	83,3	>0,01	2,9	1,5

Таким образом, представленные данные еще раз подтверждают, что дети с различной степенью выраженности фоновых состояний и сопутствующей патологией являются группой риска по развитию БА.

Основными жалобами родителей всех больных детей при госпитализации были кашель с преимущественно слизистой мокротой, зачастую при пробуждении и одышку, снижение аппетита у 90,0% (108), вялость у 93,3% (112), приступы удушья у 80,0% (96), пероральных хрипов у 80,0% (96), потливость у 50,0% (60) и головная боль у 45,0% (54) больных.

Ведущим клиническим проявлением БА у всех больных 120 (100%) была одышка экспираторного характера с участием в акте дыхания вспомогательной мускулатуры с частотой дыхания в возрасте до 8 года выше 45 в 1 минуту, и старше 10 года выше 48 в 1 минуту. Продолжительность одышки составляла $4,2 \pm 0,2$ суток. Признаки гипоксии (цианоз носогубного треугольника) фиксировали у 49,1% (59) больных продолжительностью $5,5 \pm 0,3$ суток. Пероральные хрипы наблюдались у всех детей больных БА (100%), продолжительность их составила $5,2 \pm 0,2$ суток. Перкуторные изменения в легких отмечались у 51 пациента и составили 43,1%. В лёгких аускультативно выслушивалось жесткое дыхание, на фоне которого у 70 больных с БА, а это 58,3%, выслушивались разнокалиберные влажные хрипы, продолжительность их составила 6-7 суток. У 50 больных прослушивались свистящие хрипы сухого характера (41,7%), продолжительность которых составила $6,5 \pm 0,3$ суток (рис 3.1.1).

По данным рентгенологических исследований органов дыхания, у большинства больных, поступивших в первые дни заболевания, констатировали эмфизематозное расширение легких с обеих сторон с горизонтальным стоянием ребер у 60%, выраженный сосудистый рисунок 49,2%, у всех больных зафиксированы инфильтративные усиленные изменения в корнях легких с признаками деструкции их рентгеноморфологической структуры.

БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА У ДЕТЕЙ

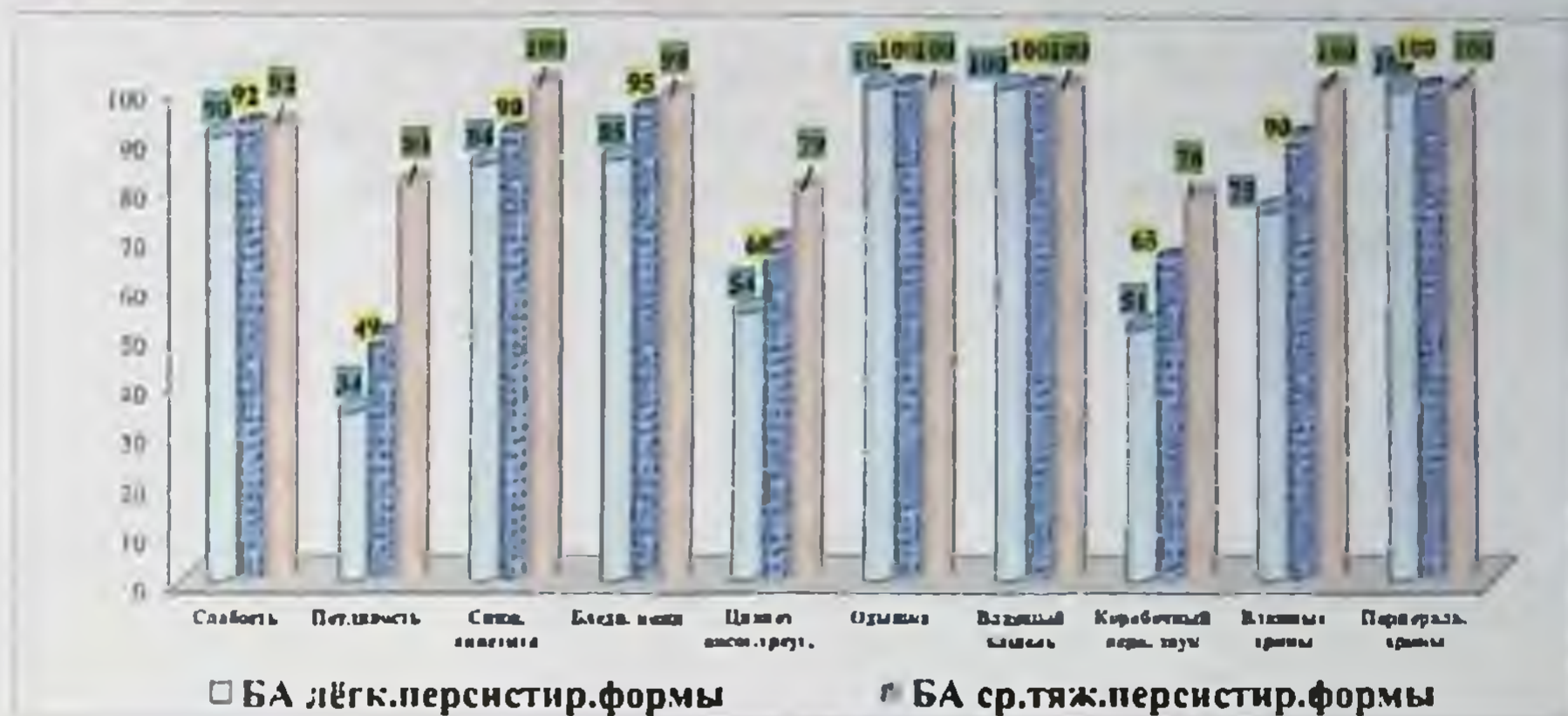


Рис. 3.1.1. Частота основных клинических симптомов в исследуемых группах, (%)

3.2. Особенности цитокинового и гуморального иммунитета у детей с бронхиальной астмой

Результаты изучения иммунного статуса представлены нами в таблице 3.2.1. Как мы видим из таблицы, у детей при БА лёгкой степени тяжести определяется достоверное ($P < 0,01$) снижение $CD3^+$ -лимфоцитов до $46,57 \pm 0,67\%$ в сравнении с контрольной группой. $CD4^+$ и $CD8^+$ составили $29,52 \pm 0,5\%$ и $15,6 \pm 0,47$ соответственно, $CD3^+$ и $CD4^+$ в 1,3 и 1,4 раза меньше контрольной группы. $CD20^+$ у больных достоверно ($P < 0,001$) больше в сравнении с контрольной группой – $28,7 \pm 0,61\%$. Активация натуральных киллеров происходит в результате их контакта с антигеном, следствием чего является цитотоксическое поражение инфицируемой клетки. Относительное число $CD16^+$ - лимфоцитов в группе больных БА (лёгкой ст.тяжести) было достоверно повышено относительно нормальных величин и составило $15,75 \pm 0,58\%$ ($p < 0,01$). Анализ работы неспецифического звена иммунитета фагоцитоза, показал достоверное подавление ФАН по сравнению с контролем в группе больных БА (лёгк.степени тяж.) и составил $43,34 \pm 0,78\%$ ($P < 0,01$).

У больных БА со сред. степ. тяжести $CD3^+$ и $CD4^+$ достоверно ($P < 0,01$) были в 1,6 и 1,5 раз ниже чем в группе контроля. Констатировано снижение $CD8^+$ ($P < 0,01$) по сравнению с контрольной группой в 1,4 раза ниже, $CD16^+$ достоверно ($P < 0,01$) увеличивались в 1,7 раз и составляли $17,83 \pm 0,37\%$. Фагоцитарная

активность нейтрофилов оказалась достоверно в 1,6 раз ниже чем в группе контроля ($P < 0,01$) и равнялась $36,95 \pm 0,42\%$. Содержание $CD20^+$ - лимфоцитов было достоверно ($P < 0,01$) выше в два с половиной раза, чем у практически здоровых детей, и составило $34,75 \pm 0,37\%$.

БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА У ДЕТЕЙ

Таблица 3.2.1.

Показатели клеточного иммунитета у детей, больных БА, (M±m)

Показатели	Практически здоровые дети (n=20)	БА (n=120)	БА, легк. персистирующая форма (n=43)	БА, среднетяж. персистирующая форма (n=42)	БА, тяж. персистирующая форма (n=35)	P	P ₁	P ₂
Лейкоциты, абс.	6677,8±167,9	6200±0,41	6038,33±158,73	6600,22±0,33	5815,1±19,93	>0,05	<0,01	<0,01
Лимфоциты, %	33,51±0,50	35,26±0,56	37,47±0,89	38,35±0,66	43,11±0,94	<0,01	<0,01	>0,05
CD3 ⁺ -лимф., %	61,52±2,21	36,17±0,21	46,57±0,67	38,55±0,54	31,14±1,11	<0,01	<0,01	<0,01
CD4 ⁺ -лимф., %	39,11±2,11	20,31±0,44	29,52±0,54	25,87±1,56	15,19±0,87	<0,01	<0,01	<0,01
CD8 ⁺ -лимф., %	19,50±1,83	12,45±0,61	15,64±0,47	13,92±0,33	10,43±0,62	<0,01	<0,001	<0,01
(CD4 ⁺ /CD8 ⁺) ИРИ	2,0±0,2	1,59±0,03	1,8±0,08	1,86±0,05	1,5±0,1	<0,05	<0,05	<0,05
CD16 ⁺ -лимф., %	10,17±1,28	14,20±0,07	15,75±0,58	17,83±0,37	21,43±0,51	<0,05	<0,01	<0,05
CD20 ⁺ -лимф., %	16,36±0,47	33,91±0,42	28,71±0,61	34,74±0,36	40,73±1,14	<0,01	<0,001	<0,01
ФАН, %	58,54±2,35	34,31±0,17	43,32±0,78	36,94±0,43	24,34±0,93	<0,01	<0,01	<0,05

Примечание: P - достоверность различий показателей между I и II группами больных;
P₁ - достоверность различий показателей между II и III группами больных;
P₂ - достоверность различий показателей между III и IV группами больных.

Результаты иммунологических исследований детей, больных БА тяжёлой степени тяжести указывает на глубокие нарушения: определяется достоверное снижение содержания $CD3^+$ -лимфоцитов до $31,13 \pm 1,0\%$ ($p < 0,01$), включая иммунорегуляторные субпопуляции, $CD4^+$ - лимфоцитов до $15,2 \pm 0,86\%$ ($p < 0,01$) и $CD8^+$ - лимфоцитов до $10,42 \pm 0,61\%$ ($p < 0,01$) по сравнению с показателями БА лёгкой и среднетяжёлой степени тяжести. Содержание $CD20^+$ - лимфоцитов у больных БА тяжёлой степени было достоверно ($p < 0,01$) выше и составило $40,72 \pm 1,0\%$ в сравнении с БА лёгкой и среднетяжёлой степени тяжести. Анализ показателей фагоцитоза характеризующего неспецифическое звено иммунитета, в группе больных БА тяжёлой степени тяжести, показал достоверное ФАН до $24,35 \pm 0,92$ мг/%, что в два раза ниже чем у детей с БА лёгкой степени тяжести ($p < 0,01$).

БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА У ДЕТЕЙ

Показатели гуморального иммунитета у больных представлены в таблице 3.2.2.

Таблица 3.2.2.

Состояние гуморального иммунитета у детей с БА различной степени тяжести (M±m)

Показатели	Практически здоровые дети (n=20)	БА (n=120)	БА, легк. персистиру. форма (n=43)	БА, среднетяж. персистиру. форма (n=42)	БА, тяж. персистиру. форма (n=35)	P	P ₁	P ₂
IgG, мг/%	938,3±17,6	807,41±3,41	792,23±9,02	709,63±4,73	613,32±14,2	<0,05	<0,01	<0,05
IgA, мг/%	107,9±3,6	85,33±1,52	94,4±1,89	89,68±1,85	72,7±1,62	<0,05	<0,01	<0,05
IgM, мг/%	90,7±2,8	133,95±3,7	120,43±2,39	132,37±2,3	150,22±2,48	<0,01	<0,01	<0,05
IgE, мг/%	52,6±0,9	229,31±1,62	113,43±5,12	257,25±2,48	312,27±4,54	<0,01	<0,05	<0,001

Примечание: P - достоверность различий показателей между I и II группами больных;

P₁ - достоверность различий показателей между II и III группами больных;

P₂ - достоверность различий показателей между III и IV группами больных.

У детей, больных БА легк. степ. тяжести концентрация IgA снижалась до $94,4 \pm 1,89$ мг/% и IgG до $792,23 \pm 9,02$ мг/%, а содержание IgM возросло до $120,43 \pm 2,39$ мг/% (при норме $107,9 \pm 3,6$ мг/%; $938,3 \pm 17,6$ мг/% и $90,7 \pm 2,8$ мг/%) в отличие от группы контроля ($P < 0,05$). При БА сред. степ. тяжести выявлялись более выраженные изменения со стороны изучаемых показателей, а именно: уровень IgA снизился до $89,68 \pm 1,85$ мг/% и IgG до $709,63 \pm 4,73$ мг/%, а содержание IgM повышалась до $132,37 \pm 2,3$ мг/%. При БА тяжелой степени тяжести выявлялись наиболее выраженные изменения со стороны изучаемых показателей, а именно: уровень IgA снизился до $72,7 \pm 1,62$ мг/% и IgG до $613,32 \pm 14,2$ мг/%, а содержание IgM повышалась до $150,22 \pm 2,48$ мг/%. При исследовании уровня IgE было установлено, увеличение синтеза этого иммуноглобулина во всех трёх группах детей с БА. Содержание Ig-E было повышено у больных с БА лёгк. степ. тяжести в 2,1 раза, БА средней степени тяжести - в 2 раза, БА среднетяжёлой степени - в 5 раз, БА тяжёлой степени - в 6 раз от нормы. Результаты проведенных исследований еще раз указывают о превалирующем влиянии Th 2 типа у больных с БА над Th 1 типа, что доказывает высокие уровни общего IgE.

Полученные нами результаты говорят о том, что при БА во всех трёх группах до лечения отмечается снижение всех звеньев клеточного иммунитета. Стойкий Т-иммунодефицит сопровождался выраженной Т-лимфоцитопенией, гипосупрессией. Содержание субпопуляций Т-лимфоцитов имело достоверное снижение. Низкое значение иммунорегуляторного индекса являлось показателем неполноценного иммунного ответа.

Результаты изучения цитокинового статуса представлены на диаграмме 3.2.1. Как мы видим из рисунка нами выявлено, что у детей с БА лёгкой степени тяжести продукция IL – 4 достоверно ($p < 0,01$) повышалась до $21,3 \pm 0,34$ нг/мл в отличие от группы контроля. У больных с БА средней степени тяжести показатель продукции IL – 4 был достоверно ($p < 0,01$) повышен до $26,88 \pm 0,59$ нг/мл, что было в шесть раз выше в отличие от группы контроля. У больных с БА тяжёлой степени показатель продукции IL – 4 был повышен до $38,87 \pm 0,43$ нг/мл. Наблюдается закономерное нарастание противовоспалительного цитокина IL – 4

во всех обследованных группах, но оно более выражено при БА тяжёлой степени, превышая норму в 8,4 раза. IL-8 является сильным воспалительным медиатором, который относится к хемокиновой группе. Он вырабатывается под влиянием эндотоксинов и цитокинов бактерий, в основном, за счёт фактора некроза опухоли (TNF). Он создаёт среду для хемотаксиса клеток фагоцитоза. IL-8 является важным медиатором воспалительного процесса в лёгких. При анализе содержания IL – 8 у детей с БА лёгкой степени тяжести достоверно ($p < 0,01$) повышался до $69,54 \pm 2,45$ нг/мл в отличие от группы контроля. У больных с БА средней степени тяжести показатель продукции IL – 8 был достоверно ($p < 0,01$) повышен до $90,9 \pm 7,7$ нг/мл, что было в 4,5 раза выше в отличие от группы контроля. У больных с БА тяжёлой степени показатель продукции IL-8 был повышен до $112,48 \pm 1,17$ нг/мл. Наблюдается закономерное нарастание противовоспалительного цитокина IL – 8 во всех обследованных группах, но оно более выражено при БА тяжёлой степени, превышая норму в 5,6 раз.

Одним из основных средств защиты организма от вирусных и бактериальных инфекций является его собственная система интерферонов. Большинство патогенных микроорганизмов обладает интерферон индуцирующей активностью. Вскоре после первых циклов репродукции возбудителя в клетках, активируется экспрессия многочисленного семейства генов интерферона, сопровождающаяся появлением в крови, как сывороточного интерферона, так и активированных на продукцию интерферона лейкоцитов. Проведенные нами исследования по изучению уровня интерферона - γ у обследованных больных показали глубокий дефицит в их содержании. Так, у детей, больных БА лёгк.степ.тяжести уровень сывороточного гамма-интерферона (IFN γ) был в 1,6 раз ниже и составил $21,64 \pm 0,63$ нг/мл ($p < 0,05$), при БА сред.ст.тяжести был в два раза ниже и составил $16,318 \pm 0,372$ нг/мл и БА тяжёлой степени в три раза ниже ($10,5 \pm 0,89$ нг/мл) соответственно, чем у практически здоровых детей (P во всех случаях от $< 0,05$ до $< 0,001$). Более значительное увеличение определялось у больных с БА тяжёлой степени. Нарушение продукции IFN γ , играющего важную роль в поддержании гомеостаза, является характерным для обследованных больных.

Сниженная при этом продукция IFN γ приводит, по-видимому, к длительному рецидивирующему течению заболевания.

В наших исследованиях уровень фактора некроза опухоли- α был более значительно повышенным в 3,8 раз у детей с БА тяжёлой степени по сравнению с детьми контрольной группы ($P < 0,001$). У больных БА лёгк.степ.тяжести фактор некроза опухоли- α составил $62,5 \pm 1,16$ нг/мл, при БА сред.ст.тяжести - $88,7 \pm 2,04$ нг/мл против $28,4 \pm 1,5$ нг/мл в контроле ($P < 0,001$), что отражает повышенную активность макрофагов, участвующих в поддержании воспалительного процесса.

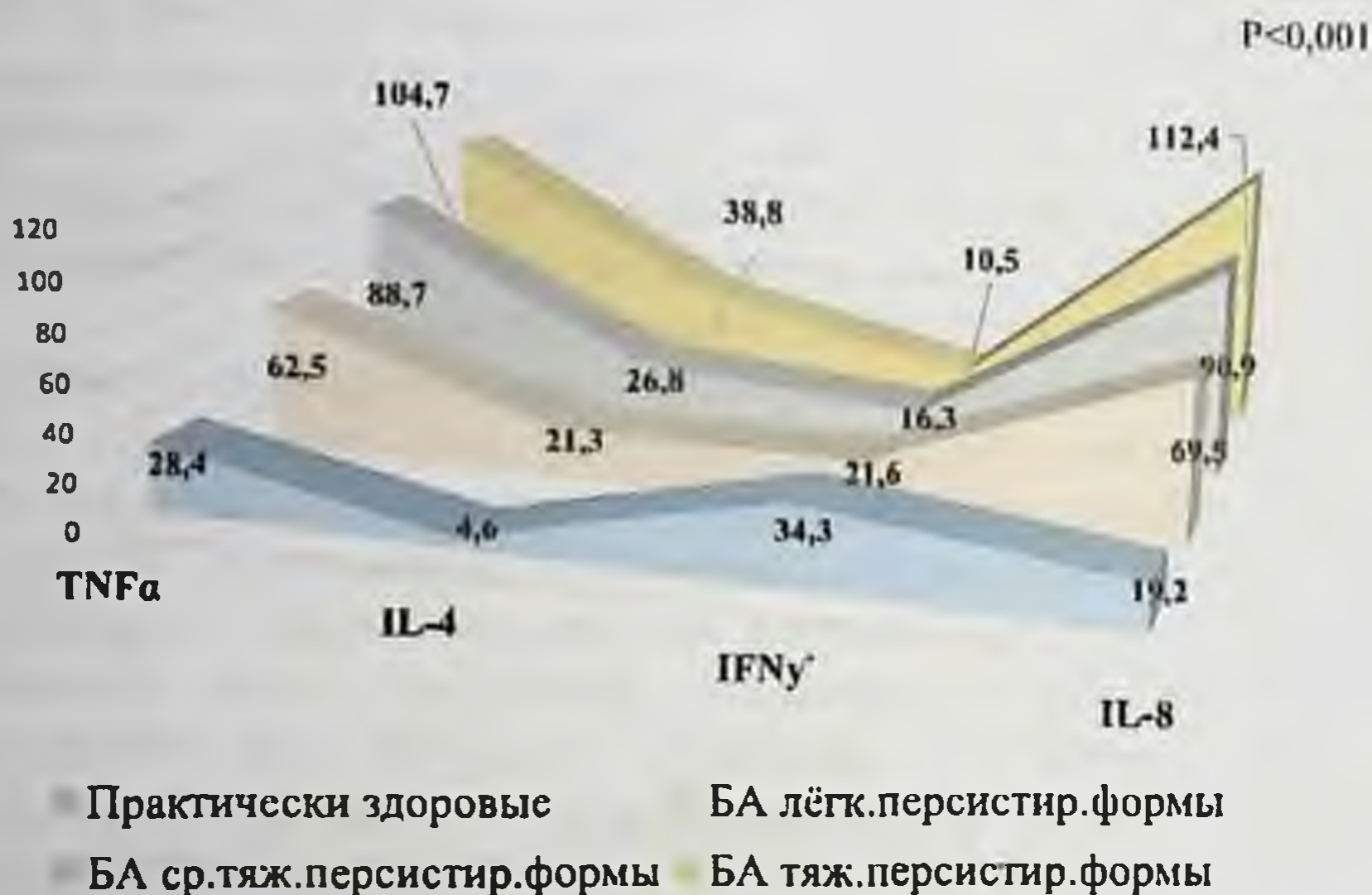


Рис. 3.2.1. Содержание цитокинов у детей с БА, ($M \pm m$)

3.3. Характеристика микроэлементного статуса у детей с бронхиальной астмой и его корреляционная взаимосвязь с иммунологическими параметрами

С целью обнаружения специфических изменений характерных для детей с БА, был проведен анализ их микроэлементного статуса. Были получены результаты в трех основных группах детей с БА: лёгкой, среднетяжёлой и тяжёлой степени тяжести, которые сопоставили с результатами группы контроля. Данные о содержании микроэлементов в крови больных детей с БА, и в группе сравнения, описаны в таблице 3.3.1. Как мы видим из

таблицы дисмикроэлементозы отмечаются во всех трёх группах детей с БА. Определяется достоверный дефицит селена ($p < 0,05$), цинка ($p < 0,05$) и йода ($p < 0,05$). Достоверные гипермикроэлементозы отмечались у брома ($p < 0,01$), хрома ($p < 0,01$), железа ($p < 0,05$), рубидия ($p < 0,0001$) и меди ($p < 0,05$) по сравнению с детьми контрольной группы.

Таблица 3.3.1.

Содержание микроэлементов в крови у детей с БА, (мкмоль/л)

МЭмкмоль/л	Контрольная группа (прак. здоровые n=20)	БА (n=120)	БА, легк. персистир. форма (n=43)	БА, среднетяж. персистир. форма (n=42)	БА, тяж. персистир. форма (n=35)	P	P ₁	P ₂
Se	0,66 ± 0,030	0,334±0,02	0,445±0,03	0,348±0,01	0,238±0,01	>0,05	<0,01	<0,01
Hg	0,016 ± 0,009	0,0312±0,02	0,0431±0,01	0,0476±0,01	0,002±0,04	<0,01	<0,01	>0,05
Br	16,31 ± 0,4	25,44±0,12	18,96±0,34	27,41±0,33	35,9±0,1	<0,01	<0,01	<0,01
Cr	0,37 ± 0,02	2,041±0,03	1,93±0,041	2,171±0,04	3,027±0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Zn	39,23 ± 0,69	15,71±0,33	24,81±0,5	16,97±0,33	12,18±0,41	<0,01	<0,001	<0,01
Co	0,021 ± 0,002	0,0531±0,01	0,023±0,01	0,0663±0,01	0,33±0,07	<0,05	<0,05	<0,05
Fe	35,77 ± 0,99	48,41±0,17	38,95±0,04	49,75±0,33	58,27±0,5	<0,05	<0,01	<0,05
Sc	0,002 ± 0,003	0,0058±0,03	0,00239±0,022	0,0064±0,01	0,00199±0,01	<0,01	<0,01	<0,05
Rb	0,89 ± 0,09	1,23±0,02	0,91±0,03	1,35±0,01	1,57±0,07	>0,05	<0,01	<0,01
I	16,43±0,52	10,16±1,73	20,18±3,37	11,11±2,92	8,615±3,44	<0,01	<0,01	<0,05
Cu	10,36±0,33	12,61±0,14	14,30±2,09	12,99±0,22	16,49±0,78	>0,05	<0,01	<0,01

Примечание: P - достоверность различий показателей между I и II группами больных;

P₁ - достоверность различий показателей между II и III группами больных;

P₂ - достоверность различий показателей между III и IV группами больных.

БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА У ДЕТЕЙ

Наиболее выраженные дисмикροэлементозы отмечаются у таких элементов как селен (Se), цинк (Zn), бром (Br), хром (Cr), железо (Fe), йод (I) и медь (Cu). (рис 3.3.1, 3.3.2.).

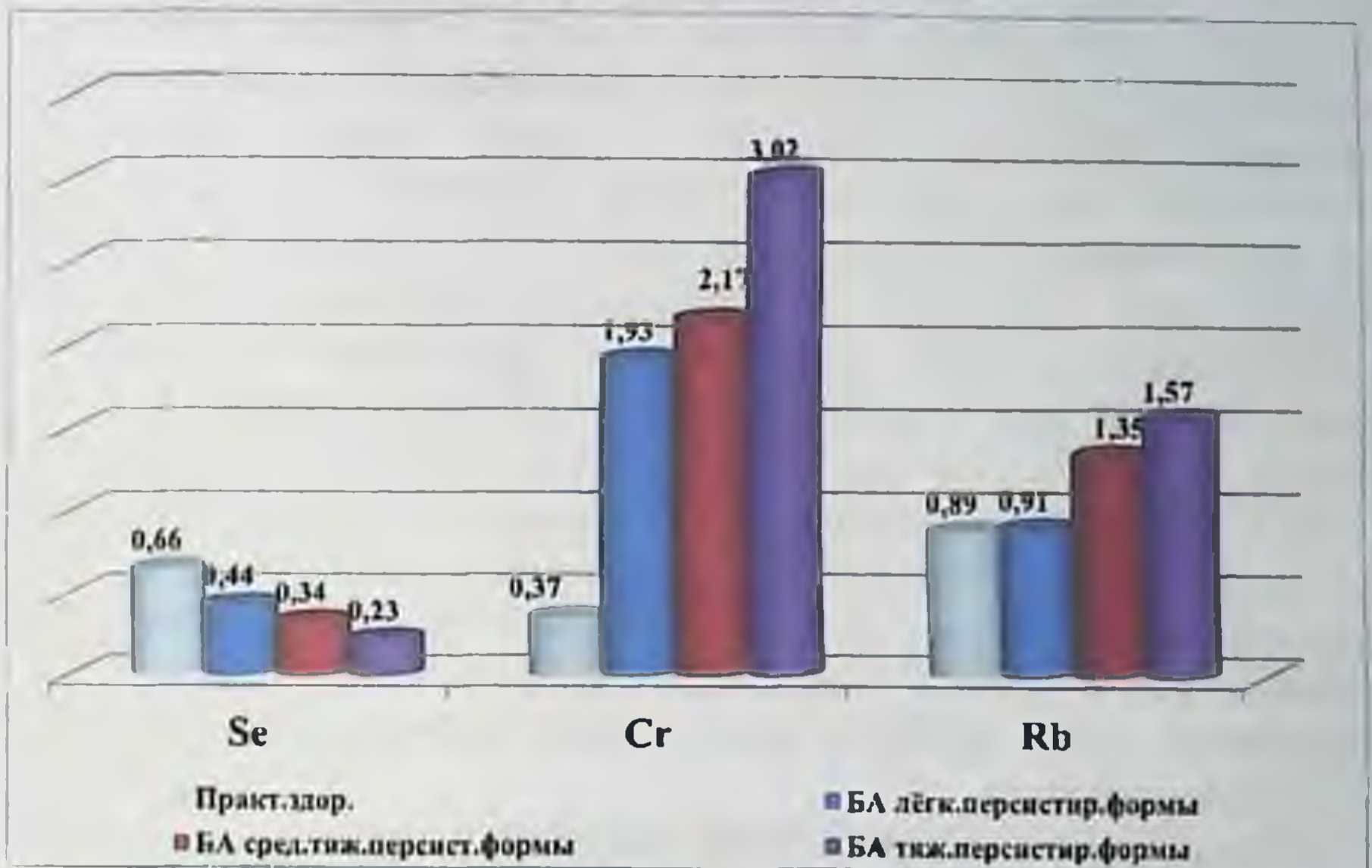


Рис. 3.3.1. Содержание селена, хрома и рубидия у обследованных детей с БА, (мкмоль/л)

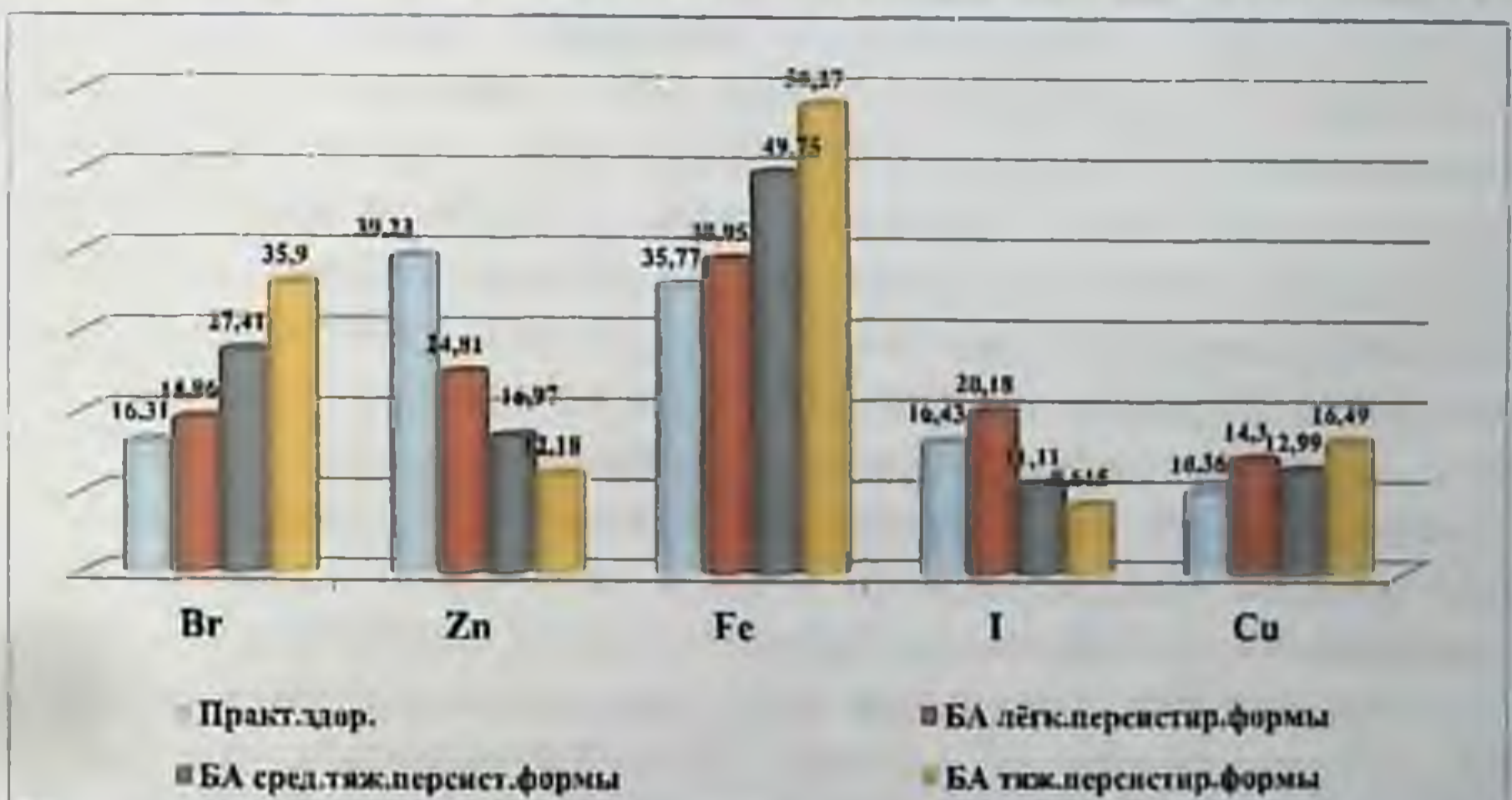


Рис. 3.3.2. Содержание брома, цинка, железа, йода и меди у обследованных детей с БА, (мкмоль/л)

Цинк необходим для правильного функционирования всей системы иммунитета. Он участвует в неспецифической защите организма, стимулирует развитие Т-клеток в тимусе, созревание лимфоцитов группы В, созревание участвующих в аллергических реакциях CD-клеток, приводит в норму число Т-хелперов, способствует продукции интерферона, защищает все клетки, при БА он подавляет выработку гистамина из базофилов и тучных клеток, из-за того, что он нормализует мембраны клеток при аллергических реакциях разного типа. При анализе содержания цинка во всех трёх группах у детей с БА было выявлено, что в группе с БА лёгкого течения составило $24,81 \pm 0,5$ мкмоль/л, что было в 1,5 раза достоверно ниже контрольной группы, в группе с БА среднетяжёлого течения - в два раза ниже, и наиболее значимые различия в показателях МЭ отмечаются в группе с БА тяжёлого течения. Так у детей с тяжёлой БА уровень цинка был в 3 раза достоверно ниже ($p < 0,01$) контрольной группы, что составило $12,18 \pm 0,41$ мкмоль/л.

Селен тормозит усиленную выработку IgE, активирует Т-лимфоциты, участвует в регуляции IgA, IgG, IgM, повышает защитные свойства организма, в лейкоцитах стимулирует фагоцитарную активность, обладает антигистаминными свойствами, ингибирует реакции гиперчувствительности немедленного и замедленного типов. При анализе содержания селена во всех трёх группах у детей с БА было выявлено, что содержание селена в группе с БА лёгкого течения составило $0,445 \pm 0,03$ мкмоль/л, что было в 1,5 раза достоверно ниже контрольной группы, в группе с БА среднетяжёлого течения - в два раза ниже, и наиболее значимые различия в показателях МЭ отмечаются в группе с БА тяжёлого течения. Так у детей с тяжёлой БА уровень селена был в 3 раза достоверно ниже ($p < 0,01$) контрольной группы, что составило $0,238 \pm 0,012$ мкмоль/л.

При анализе содержания йода было выявлено, что в группе с БА лёгкого течения он составил $20,18 \pm 3,37$ мкмоль/л, что было в 1,25 раза достоверно выше контрольной группы, в группе с БА среднетяжёлого течения составил $11,11 \pm 2,92$ мкмоль/л, что в 1,5 раза ниже нормы, в группе с БА тяжёлого течения составил $8,615 \pm 3,44$ мкмоль/л, что в 2 раза ниже нормы.

Медь участвует в процессах тканевого дыхания, она входит в состав цитохромоксидазы, участвует в аллергических процессах, т.к. стимулирует распад гистамина в организме, снижает его выход из базофилов. При анализе содержания меди было выявлено, что в группе с БА лёгкого течения он составил $14,30 \pm 2,09$ мкмоль/л, в группе среднетяжёлого течения он составил $12,99 \pm 0,22$ мкмоль/л, в группе с БА тяжёлого течения бром был достоверно выше в 1,6 раз ($p < 0,01$) контрольной группы ($16,49 \pm 0,78$) мкмоль/л.

Важную значение имеет железо, которое участвует во многих окислительно-восстановительных реакциях, стимулирует эритропоэз, активизирует тканевое дыхание, имеет важное значение при многих биохимических реакциях, которые отвечают за жизнедеятельность всего организма. При анализе содержания железа во всех трёх исследуемых группах было выявлено, что в группе с БА лёгкого течения он составил $38,95 \pm 0,04$ мкмоль/л, в группе среднетяжёлого течения $49,75 \pm 0,33$ мкмоль/л, в группе с БА тяжёлого течения железо было достоверно выше в 1,6 раз ($58,27 \pm 0,5$ мкмоль/л).

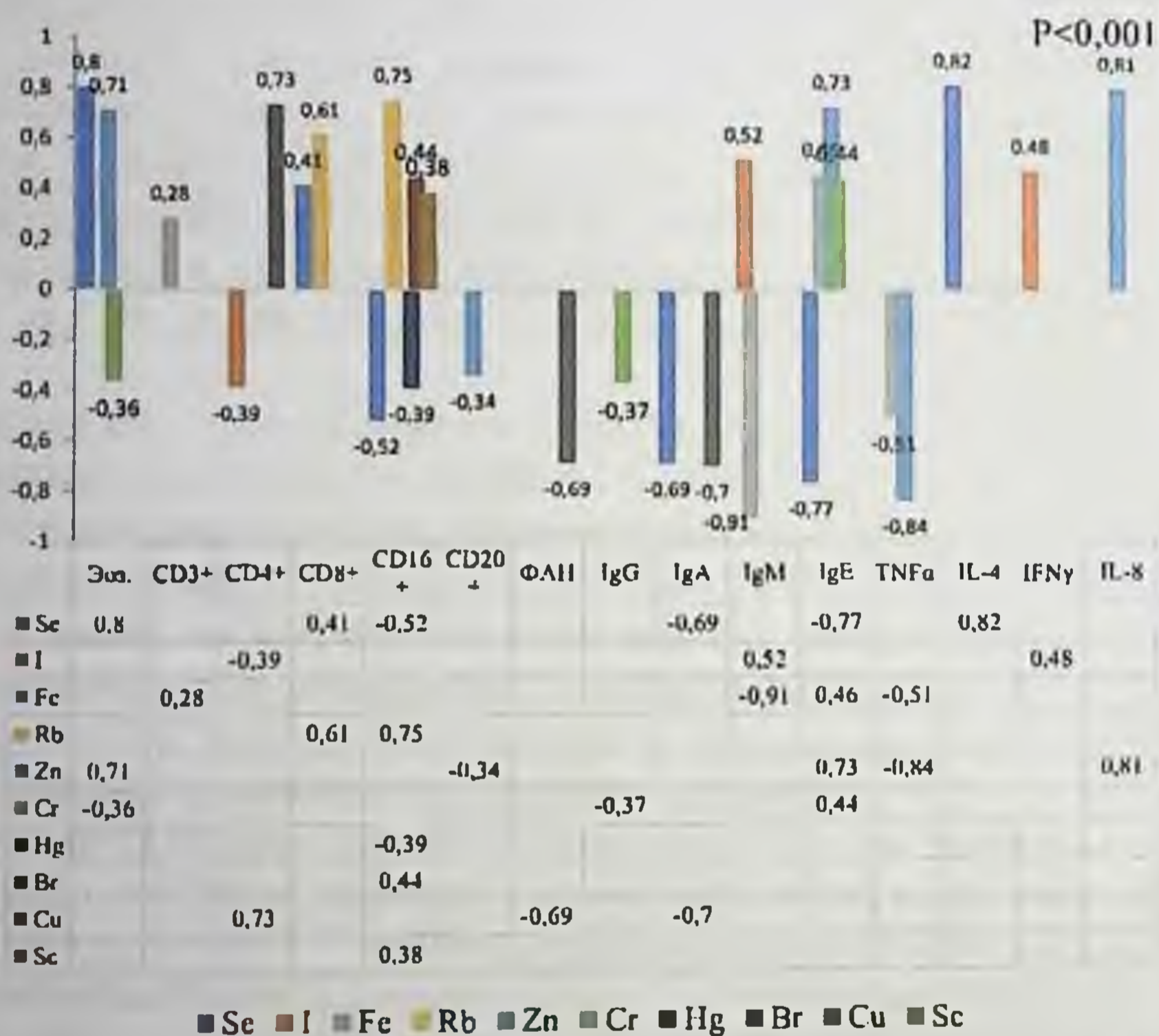
При анализе содержания брома и хрома во всех трёх группах было выявлено, что в группе с БА лёгкого течения они составили $18,96 \pm 0,34$ мкмоль/л; $1,93 \pm 0,04$ мкмоль/л, в группе среднетяжёлого течения они составили $27,41 \pm 0,33$ мкмоль/л; $2,171 \pm 0,04$ мкмоль/л, в группе с БА тяжёлого течения бром был достоверно выше в два раза ($p < 0,01$) контрольной группы ($35,9 \pm 0,1$ мкмоль/л), хром – в 7 раз ($3,027 \pm 0,01$ мкмоль/л).

Анализируя количество дисмикроэлементозов у детей с БА было выявлено, что недостаточность более четырех МЭ у больных с БА выявлена у 56 (46,6%), 4 – в 36 (30,0%), 3 – в 25-ти (20,8 %) случаях, не зафиксировано дефицита 1-2 МЭ.

Гипермикроэлементозы констатированы у большинства детей с БА ($n = 114$; 95,0%), зачастую нескольких МЭ: 5-7 – у 42,3%, 4 – у 20,8%, 3 – у 18,2%, 2 – у 25,2%). Преобладала интоксикация бромом – 68,3% и железом – 72,2%, реже рублием – 30,8% и хромом – 26,6%.

Изучение корреляционной взаимосвязи микроэлементного статуса с иммунологическими параметрами

Известно, что дефицит или избыток микроэлементов прямо или опосредованно влияет на состояние системы иммунитета. Поэтому мы провели корреляционный анализ между изученными параметрами иммунитета и содержанием микроэлементов в крови. В связи с тем, что наиболее выраженные отклонения микроэлементного и иммунного статусов отмечались у детей с БА тяжёлой степени, поэтому именно в этой группе был проведён корреляционный анализ (рис 3.3.3.).



(Примечание: +0,7 - +1,0 - достоверная сильная положительная взаимосвязь; +0,4 - +0,7 - достоверная средняя положительная взаимосвязь; -0,7 - -1,0 - достоверная сильная отрицательная взаимосвязь; -0,4 - -0,7 - достоверная средняя отрицательная взаимосвязь)

Рис. 3.3.3. Показатели корреляции между содержанием микроэлементов в клетках крови и показателями иммунного статуса у детей с БА тяжёлой степени

По результатам корреляционного анализа в группе больных с БА тяжёлой степени тяжести выявлено 27 значимых корреляционных взаимосвязей. Из них 7 сильных положительных и 6 сильных отрицательных. Так содержание селена сильно положительно коррелировало с эозинофилами ($r=+0,8$), IL – 4 ($r=+0,82$), сильно отрицательно коррелировало с IgA ($r= -0,69$), IgE ($r= -0,77$), средне отрицательно с CD8+ ($r= -0,41$), CD16+ ($r= -0,52$). У йода отмечалась средне положительная взаимосвязь с IgM ($r= +0,52$), IFN γ ($r=+0,48$), и средне отрицательная с CD4+ ($r=+0,39$). Железо сильно отрицательно коррелировало с IgM ($r= -0,91$), средне положительно с IgE ($r= +0,46$), средне отрицательно с TNF α ($r= -0,51$). Рубидий средне отрицательно коррелировал с CD8+ ($r= -0,61$), сильно положительно CD16+ ($r= +0,75$). Цинк сильно положительно коррелировало с эозинофилами ($r=+0,71$), IgE ($r= +0,73$), IL – 8 ($r= +0,81$) и сильно отрицательно с TNF α ($r= -0,84$). Хром средне отрицательно коррелировал IgG ($r= -0,37$), средне положительно с IgE ($r= +0,44$). Ртуть средне отрицательно коррелировала с эозинофилами ($r= -0,38$) и CD16+ ($r= -0,39$). Бром средне положительно коррелировал CD16+ ($r= +0,44$). Медь сильно отрицательно коррелировала с ФАН ($r= -0,69$) и IgA ($r= -0,70$), сильно положительно с CD4+ ($r= +0,73$). Сурьма средне положительно коррелировала с CD16+ ($r= +0,38$).

Таким образом, по результатам вышеописанного микроэлементного статуса детей с БА констатировали дисбаланс следующих микроэлементов: гипомикроэлементозы селена, цинка и хрома, а также гипермикроэлементозы брома, железа, рубидия и меди.

Исследование показало, что наибольший дисбаланс микроэлементов констатировался у детей с тяжелой БА. Результаты корреляционного анализа свидетельствуют о высокой степени взаимосвязи концентрации ряда микроэлементов (Se, Fe, Zn, Cu) с некоторыми иммунологическими параметрами. Необходимо подчеркнуть, что для БА тяжёлой степени тяжести, число взаимосвязей, достоверных и высокой степени, регистрируется больше, чем для больных легкой и среднетяжёлой степени БА. По-видимому, возникновение такого количества взаимосвязей между содержанием микроэлементов и иммунологическими параметрами,

свидетельствует о напряжении компенсаторно-адаптационных резервов, о стойкости патологического процесса, способствующих хронизации процесса и может иметь диагностический и прогностический признак в развитии и течении БА у детей.

3.4. Характеристика витамина D у детей с бронхиальной астмой и его корреляционная взаимосвязь с клиническими, функциональными, и иммунологическими параметрами

В этой подглаве приведены данные биохимического исследования содержания витамина D у обследованных детей. Уровень витамина D был определён у 120 детей с БА, которые были разделены на три подгруппы. Полученные результаты содержания витамина D₃ (25(OH)-D) в сыворотке крови обследованных детей приведены на рис.3.4.1.



Рис.3.4.1 Показатели Витамина D₃ у обследованных детей, ng/ml

При изучении содержания витамина D в сыворотке крови было выявлено, что во всех трех исследуемых группах уровень витамина D был ниже нормы. Как видно из рисунка уровень витамина D у детей, больных БА тяжёлой степени достоверно было снижен до $8,11 \pm 0,79$ нг/мл, что в 4,2 раза было ниже чем средние показатели здоровых детей ($34,08 \pm 2,2$ нг/мл; $p < 0,001$) и был достоверно ниже по сравнению с показателями детей БА лёгкой ($19,39 \pm 0,92$ нг/мл) и среднетяжёлой степени ($13,64 \pm 1,24$ нг/мл) ($P < 0,01$).

Изучение количества витамина D в каждой исследуемой группе показал, что в группе с БА лёгкой персистирующей формы больше отмечалась недостаточность витамина D (46,5%), в группе с БА среднетяжёлой и тяжёлой персистирующей формы преобладал дефицит витамина D. Причем в группе с тяжёлой БА дефицит был намного больше (45,2% и 57,1%) чем в контрольной группе (15%) (табл. 3.4.1.).

Дефицит витамина D – неблагоприятный независимый фактор риска тяжелой БА, что предлагает изучать обеспеченность витамином D и проводить лечебно-профилактический прием витамина D в школьном возрасте.

Таблица 3.4.1.

Содержание витамина D у пациентов с БА (%)

Группы пациентов	Уровень дефицита витамина D (ниже 20 нг/мл)	Уровень недостаточности витамина D (от 20 до 30 нг/мл)	Оптимальное (нормальное) содержание витамина D (выше 30 нг/мл)
Группа контроля	3 (15,0%)	6 (30,0%)	11 (55,0%)
БА лёгк. перс. форма	16 (37,2%)	20 (46,5%)	7 (16,2%)
БА ст.тяж. перс. форма	19 (45,2%)	18 (42,8%)	5 (11,9%)
БА тяж. перс. форма	20 (57,1%)	13 (37,1%)	2 (5,7%)

Функциональные методы исследования ФВД

Всем детям в исследуемых группах была проведена компьютерная спирография. У детей с БА во всех трех группах превалировал обструктивный тип нарушения вентиляции легких: при БА лёг.степ.тяжести 25 (58,1%), при БА сред.ст.тяжести 27 (64,2%), при БА тяжёлой степени 28 (80,0%), рестриктивный тип нарушения вентиляции: 7 (16,2%), 6 (14,2%), 4 (8,57%), также во

всех группах отмечался более низкий смешанный тип нарушения вентиляции: 11 (25,5 %), 9 (21,4 %), 3 (11,4%) (рис 3.4.2.).



Рис. 3.4.2. Спирометрические показатели больных исследуемых групп, (%)

Исходное исследование ФВД показало достоверное снижение всех показателей, у больных каждой группы. Наиболее ярко были выражены изменения в подгруппах с дефицитом витамина D, по сравнению с подгруппой с недостаточностью витамина D. Самые сильные нарушения показали дети с БА тяжёлой степени тяжести. У детей с БА с дефицитом витамина D отмечается явное снижение МОС₂₅ до $55,6 \pm 3,1$, что меньше чем МОС₇₅ ($71,4 \pm 5,2$) в 1,3 раза, и это говорит о проксимальном типе обструкции. У детей с БА с недостаточностью витамина D отмечается равномерное снижение всех показателей МОС ($77,5 \pm 1,98$; $76,42 \pm 2,46$; $78,3 \pm 4,8$), что соответствует широкому типу обструкции. При спирометрических исследованиях наблюдается снижение как объёмных, так и скоростных показателей.

Для изучения влияния витамина D на результаты исследования функций внешнего дыхания детям с БА был проведен сравнительный анализ спирографических данных в зависимости от содержания витамина D у пациента.

Дети с БА лёгкой степени тяжести были разделены на 2 подгруппы. 1 группа 20 детей с недостаточным содержанием витамина D и 16 детей с дефицитом витамина D (таблица 3.4.2.).

Таблица 3.4.2.

Сравнительный анализ относительных величин спирометрии у детей с БА лёгкой степени тяжести и витамина D (% от должных величин)

Показатели	БА лёгк.ст.тяжести		Достоверность данных между группами (P)
	уровень витамина D более 20 нг/мл (n=20)	уровень витамина D менее 20 нг/мл (n=16)	
ФЖЕЛ	82,95±1,6	72,85±1,5	<0,01
ОФВ1	94,95±1,4	82,3±6,4	<0,001
ОФВ1/ЖЕЛ (индекс Тиффно)	82,7±8,96	73,95±4,1	<0,001
МОС25	77,5±1,98	55,6±3,1	<0,01
МОС50	76,42±2,46	55,35±2,18	<0,001
МОС75	78,3±4,8	71,4±5,2	<0,01

Дети с БА средней степени тяжести также были разделены на 2 подгруппы: 1 группа – 18 детей с недостаточным содержанием витамина D, и 19 детей с дефицитом витамина D (таблица 3.4.3.).

Таблица 3.4.3.

Сравнительный анализ относительных величин спирометрии у детей с БА и витамина D (% от должных величин)

Показатели	БА сред.ст.тяжести		Достоверность данных между группами (P)
	уровень витамина D более 20 нг/мл (n=18)	уровень витамина D менее 20 нг/мл (n=19)	
ФЖЕЛ	71,6±2,6	71,1±2,56	<0,01
ОФВ1	61,4±3,03	50,4±2,95	<0,001
ОФВ1/ЖЕЛ (индекс Тиффно)	75,1±2,06	66,1±2,11	<0,001
МОС25	64,6±1,98	53,6±1,97	<0,01
МОС50	54,8±2,25	43,8±2,34	<0,001
МОС75	70,3±2,58	61,4±2,06	<0,01

Дети с БА тяжёлой степени также были разделены на 2 подгруппы: 1 группа – 13 детей с недостаточным содержанием витамина D, и 20 детей с дефицитом витамина D (таблица 3.4.4.).

Таблица 3.4.4.

Сравнительный анализ относительных величин спирометрии у детей с БА тяжёлой степени и витамина D (% от должных величин)

Показатели	БА тяж.степени		Достоверность данных между группами (P)
	уровень витамина D более 20 нг/мл (n=13)	уровень витамина D менее 20 нг/мл (n=20)	
ФЖЕЛ	65,4±1,6	60,5±1,5	<0,01
ОФВ1	54,2±1,4	45,1±6,4	<0,001
ОФВ1/ЖЕЛ (индекс Тиффно)	73,0±5,3	62,4±2,1	<0,001
МОС25	57,5±1,7	51,1±1,4	<0,01
МОС50	50,8±1,1	39,4±1,7	<0,001
МОС75	63±4,4	46,6±1,4	<0,01

Исходное исследование ФВД показало достоверное снижение всех показателей, у больных каждой группы. Наиболее ярко были выражены изменения в подгруппах с дефицитом витамина D, по сравнению с подгруппой с недостаточностью витамина D. Самые выраженные нарушения показали дети с БА тяжёлой степени тяжести, в подгруппе с дефицитом витамина D (ФЖЕЛ 60,5±1,5; ОФВ1 45,1±6,4; индекс Тиффно 62,4±2,1; МОС 25 51,1±1,4; МОС 50 39,4±1,7; МОС 75 52,6±1,4), которые отличаются от показателей нормы более чем на 30%.

По полученным результатам можно сказать, что наличие у детей с БА дефицита витамина D обуславливает нарушения механических свойств легких, дыхательной экскурсии, снижает показатель ЖЕЛ. Воспаление дыхательных путей нарушает проходимость дыхательных путей, уменьшая ОФВ1. Выявленные различия между группами подтверждают о существенном значении недостаточности и дефицита витамина D в клиническом течении и тяжести БА, причем дефицит витамина D еще более угнетает показатели ФВД в сравнении с БА.

Корреляционная взаимосвязь витамина D с функциональными и клиническими параметрами

На основании результатов клинического исследования, исследования содержания витамина D, параметров ФВД у детей с

БА, нами был проведен корреляционный анализ их взаимосвязи между собой. При изучении корреляционной взаимосвязи между содержанием витамина D и ФВД были получены следующие данные. В группе с БА ср.ст.тяж отмечалась средняя положительная между витамина D и ОФВ1 ($r=0,386$). В группе с БА тяжёлой степени отмечалась высокая отрицательная коорерлятивная зависимость во всех трех показателях ОФВ (ОФВ1 $r= -0,753$; индекс Тиффно $r= - 0,709$; МОС50 $r= - 0,668$) (табл 3.4.5.).

Таблица 3.4.5.

Характеристика взаимосвязей между витамином D и показателями функции внешнего дыхания у детей в исследуемых группах

Показатели ФВД	витамин D (r)		P
	БА лёгк.перс.форма	БА тяж.перс.форма	
ОФВ1	0,386	-0,753	<0,05
ОФВ1/ЖЕЛ (индекс Тиффно)	0,130	-0,709	<0,001
МОС50	-0,004	-0,668	<0,001

Таким образом результаты, которые мы получили говорят о тесной коррелятивной связи между витамином D и ФВД при БА, что свидетельствует о влиянии витамина D на тяжесть течения бронхиальной астмы и степень бронхиальной обструкции. Установлено, что дефицит витамина D усугубляет течение болезни и ухудшает его прогноз.

Также представляет интерес изучения корреляционной взаимосвязи содержания витамина D с клиническим течением заболевания (табл 3.4.6.). Полученные результаты говорят о сильной взаимосвязи избыточного веса с витамином D в группе БА тяжёлого течения ($r= -0,648$). Недостаточный вес также коррелировал с витамином D в этой группе, но более слабо ($r= 0,485$). Частота обострений и длительность течения заболевания прямо коррелировала с витамином D у детей с БА лёгк.ст. ($r=0,476$; $r=0,581$) и имела обратную высокую взаимосвязь у детей с БА тяж.ст. ($r= -0,681$; $r= -0,711$). Длительность госпитализации имела среднюю отрицательную взаимосвязь во всех трёх группах, но

выше всего была в группе у детей с БА тяжёлого течения (БА лёгк.ст. $r = -0,2372$; БА ср.ст. $r = -0,385$; БА тяж.ст. $r = -0,441$)

Таблица 3.4.6.

Характеристика взаимосвязей между показателями витамина D и показателями ИМТ и клинического течения заболевания у детей в исследуемых группах

Показатели	витамина D			P	P ₁
	БА лёгк.ст.тяж	БА сред.ст.тяж	БА тяж.ст.		
Избыточный вес (более +1CO)	7 0,35	- 0,591	- 0,648	< 0,01	< 0,001
Недостаточный вес (ниже -1CO)	- 0,08283	- 0,144	0,48 5	< 0,05	< 0,001
Частота обострений	- 76	0,4	- 0,681	< 0,05	< 0,001
Длительность госпитализации	- 0,237	- 0,385	- 0,441	> 0,05	< 0,05
Длительность заболевания	- 0,239	0,5 81	- 0,711	< 0,05	< 0,001

Примечание: P - достоверность различий между показателями I и II групп больных; P₁ - достоверность различий между показателями II и III групп больных;

Корреляционная взаимосвязь клеточного и гуморального иммунитета с содержанием витамина D в сыворотке крови

Известно, что дефицит витамина D прямо или опосредовано влияет на состояние иммунной системы. В связи с этим был проведен корреляционный анализ между содержанием витамина D в сыворотке крови и некоторыми параметрами клеточного и гуморального иммунитета. В результате было выявлено наличие 13

корреляционных взаимосвязей, из них 4 сильные положительные и 2 – сильные отрицательные. Анализ клеточного иммунитета показал, что в группе с БА лёгкой степени тяжести отмечается высокая положительная связь витамина D с CD8+ ($r=0,730$), что говорит о высокой противоинойфекционной защите, и средняя положительная связь с CD16+ ($r=0,417$), что также говорит об активации витамином D клеточного иммунитета (рис. 3.4.3.).

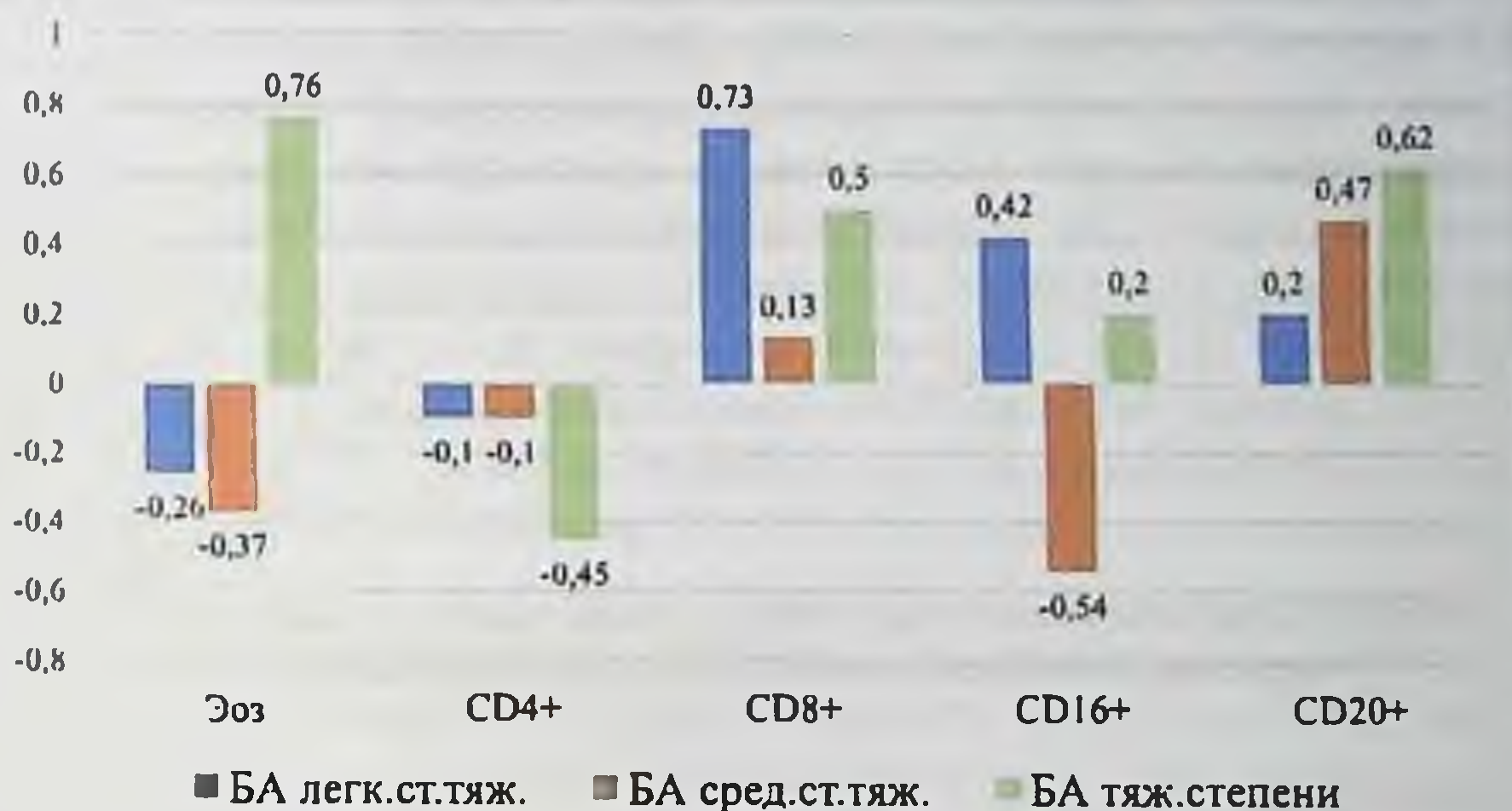


Рис. 3.4.3. Характеристика взаимосвязей между показателями витамина D и клеточным иммунитетом у детей в исследуемых группах

(Примечание: +0,7 - +1,0 - достоверная сильная положительная взаимосвязь; +0,4 - +0,7 - достоверная средняя положительная взаимосвязь; -0,7 - -1,0 - достоверная сильная отрицательная взаимосвязь; -0,4 - -0,7 - достоверная средняя отрицательная взаимосвязь)

В группе с БА средней степени тяжести отмечалась средняя прямая связь витамина D с лейкоцитами и CD20+ ($r=0,486$; $r=0,466$), что говорит о влиянии витамина D на антимикробную защиту, и средняя отрицательная связь с эозинофилами ($r=0,369$), что говорит о повышении антиаллергической реакции при снижении уровня витамина D. В группе с БА тяжёлой степени отмечалась высокая положительная взаимосвязь витамина D с эозинофилами, CD20+ и

CD23+ ($r=0,757$; $r=0,615$; $r=0,690$), средняя положительная связь с CD8+ ($r=0,461$) и средняя отрицательная связь с CD4+ ($r=-0,447$), что говорит о влиянии уровня витамина D на про- и противовоспалительную активность лимфоцитов.

Коррелятивный анализ между витамином D и иммуноглобулинами A, M, G, E, IL-4, IL-8, TNF α , IFN- γ у больных исследуемых групп показал наличие высоких положительных и отрицательных коррелятивных взаимосвязей, особенно в группе с БА тяжёлой степени (таб. 3.4.8.). Проведенный корреляционный анализ показал наличие высокой отрицательной коррелятивной зависимости между содержанием в крови IgE и витамином D у детей, больных с БА тяжёлой степени тяжести ($r= -0,663$), также в этой группе отмечалась высокая положительная коррелятивная зависимость между содержанием в крови IL-4 и витамином D ($r= 0,727$), средняя отрицательная коррелятивная зависимость между IL-8, TNF α и витамином D ($r= -0,456$; $r= -0,551$).

Таблица 3.4.8.

Характеристика взаимосвязей между показателями витамина D и гуморальным иммунитетом у детей в исследуемых группах

Показатели гуморального иммунитета	Витамин D			P ₁	P ₂
	БА лёгк.ст.тяж	БА ср.ст.тяж	БА тяж.степени		
IgE	0,142	-0,258	-0,663	<0,01	<0,01
IL-4	-0,242	0,430	0,727	<0,001	<0,05
IL-8	-0,42	0,57	-0,46	<0,01	<0,01
TNF α	-0,242	-0,05	-0,56	<0,05	<0,05

Примечание: P - достоверность различий между показателями I и II групп больных; P₁ - достоверность различий между показателями II и III групп больных;

У детей с лёгкой БА констатировали среднюю отрицательную коррелятивную связь IL-8 и витамином D ($r = -0,412$). У детей с БА средней степени тяжести констатировали среднюю положительную коррелятивную зависимость между содержанием в крови IL-4, IL-8 и витамином D ($r = 0,430$; $r = 0,571$). К числу патогенетически значимых факторов, во многом определяющих развитие БА у детей, относится снижение содержания витамина D и повышение в сыворотке крови противовоспалительного цитокина IL-4 и IgE, что еще раз убеждает в целесообразности изучения содержания витамина D и иммунного статуса у больных с бронхиальной обструкцией для выявления особенностей формирования БА с последующей обоснованной коррекцией.

Таким образом, дефицит витамина D – независимый фактор риска возникновения БА у детей, он обладает противовоспалительной и антиаллергической активностью, уменьшая синтез IgE и IL-4. Учитывая отрицательную корреляцию витамина D и параметрами ОФВ1, индексом Тиффно и МОС50, следует вывод о воздействии витамина D на ремоделирование дыхательных путей. Частая встречаемость дефицита витамина D у детей с БА обусловлена применением высоких доз ИГКС и необходимостью проведения времени в помещениях без солнечной инсоляции.

Резюмируя результаты исследований, представленных в настоящей главе, можно заключить, что при БА средней и тяжёлой степени наблюдается более длительное проявление одышки, пероральных хрипов, влажного кашля и влажных хрипов в легких. На рентгенограммах больных всех групп, как правило, отмечается эмфизематозное расширение легких с обеих сторон с горизонтальным стоянием ребер, которые характерны для БА. При наличии выраженной бронхоспазма были более выражены симптомы интоксикации, дыхательной недостаточности, что проявляется длительными клиническими признаками заболевания. Развитию БА способствуют особенности питания матери в период беременности и лактации, ранний перевод ребенка на смешанное и искусственное вскармливание, неблагоприятное течение пери-, интранатального периодов и коморбидный фон. Полученные данные свидетельствуют о том, что при БА отмечается снижение

всех звеньев клеточного иммунитета. Стойкий Т-иммунодефицит сопровождался выраженной Т-лимфоцитопенией, гипосупрессией. Содержание субпопуляций Т-лимфоцитов имело достоверно низкое значение. Снижение иммунорегуляторного индекса являлось показателем неполноценного иммунного ответа.

Исследование микроэлементного статуса показало, что наибольший дисбаланс микроэлементов встречался в группе исследуемых детей с БА тяжёлой степени тяжести. Результаты корреляционного анализа свидетельствуют о высокой степени взаимосвязи концентрации ряда микроэлементов (Sc, Fe, Zn, Cu) с некоторыми иммунологическими параметрами. Возникновение такого количества взаимосвязей между содержанием микроэлементов и иммунологическими параметрами, свидетельствует о напряжении компенсаторно-адаптационных резервов, о стойкости патологического процесса, способствующих хронизации процесса и может иметь диагностический и прогностический признак в развитии и течении БА у детей.

Дефицит витамина D имеет непосредственное влияние на клиническую картину БА. У детей с дефицитом витамина D течение БА протекает тяжелее, что подтверждается данными спирографии. Изучение коррелятивных взаимосвязей между содержанием витамина D клеточным и гуморальным иммунитетом показало, что дефицит витамина D – независимый фактор риска возникновения БА у детей, т.к. витамин D обладает противовоспалительной и антиаллергической активностью, способствуя повышению выработки эозинофилов и CD20+ лимфоцитов, снижению выработки IgE и IL-4. Высокая корреляционная взаимосвязь между уровнем витамин D и показателями ФВД позволяет сделать вывод о воздействии витамина D на ремоделирование дыхательных путей. На основании вышеуказанного можно сказать, что сложность патогенеза, каскадность патологических процессов, дефицит микроэлементов и витамина D, а также глубина иммунных повреждений указывают на необходимость включения в терапию БА у детей препаратов витамина D и микроэлементов.

ГЛАВА IV. ОБОСНОВАНИЕ КОМПЛЕКСНОГО ПОДХОДА К
ЛЕЧЕНИЮ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

Современные методы лечения БА у детей не всегда дают желаемые результаты. При применении общепринятой терапии не всегда удается добиться полного выздоровления, часто наблюдаются обострения заболевания. Кроме того, высокая частота БА у детей, которая формируется при недостаточно адекватной терапии повторных случаев БО, диктует необходимость поиска более эффективных и патогенетически обоснованных схем лечения. В связи с этим нами разработаны патогенетически обоснованные дифференцированные схемы терапии больных с БА с учетом: анамнеза, фоновых состояний, особенностей питания ребенка и кормящей матери, клинических проявлений заболевания, биохимических, иммунологических показателей. Нарушения биохимического и иммунного статуса, выявленные у детей при БА, свидетельствовали о сниженной резистентности и неадекватной реактивности организма обследованных больных. Главной задачей, которую мы преследовали в процессе лечения, являлось внедрение метода терапии, отличающегося относительной простотой, безвредностью и достаточной эффективностью. Углубленный анализ современных клинико-патогенетических и патофизиологических проявлений БА показал ведущую роль дефицита микроэлементов и витамина D на нарушение иммунного статуса и в реализации данной патологии у детей. Это является основой для использования комплекса витаминов и минералов, содержащих необходимые для ребёнка микроэлементы и витамина D при выборе лечения детей с БА.

При выборе схемы дифференцированной терапии учитывались биохимические (микроэлементный статус и содержание витамина D), иммунологические и функциональные показатели больных с БА.

Все обследованные нами 120 детей с БА были разделены на три группы.

В первую группу (группу контроля) вошли 14 больных с БА легкого течения, 10 больных с БА среднетяжелого течения, 10 с БА

тяжёлого течения, получавших только базисную терапию (БТ) - гипоаллергенную диету, режим, бронхолитическая терапия (β_2 -агонисты короткого и длительного действия, ингаляционные глюкокортикостероиды короткого и длительного действия, антилейкотриены), антигистаминные препараты, спазмолитики, муколитические и отхаркивающие препараты, системная энзимотерапия, антиоксиданты (асевит, рыбий жир), симптоматическое лечение и физиопроцедуры.

Вторая группа – 17 больных с БА легкого течения, 15 больных с БА среднетяжелого течения, 10 с БА тяжёлого течения, у которых отмечалось низкое содержание витамина D и незначительные отклонения в микроэлементном статусе. Им на фоне БТ назначали препарат холекальциферол (препарат Аквадетрим, Медана Фарма), в зависимости от содержания витамина D в организме пациента (при уровне 20-30 нг/мл, доза препарата составляла две тысячи МЕ, если от 10 до 20 нг/мл, лечебная доза препарата составила три тысячи МЕ, если меньше 10 нг/мл, доза препарата была четыре тысячи МЕ, ежедневно, в течение месяца, и затем пациентам назначалась профилактическая доза в размере полторы тысячи МЕ ежедневно.

Третья группа – 12 больных с БА легкого течения, 17 больных с БА среднетяжелого течения, 15 больных с БА тяжёлого течения, у которых отмечался дефицит витамина D и выраженные отклонения в микроэлементном статусе. Они получали на фоне БТ + холекальциферол (препарат Аквадетрим) + витаминно-минеральный комплекс (препарат Vitrumkids, Unifarm, США). Vitrumkids назначали по 1 табл. 1 раз в день, в течение 1 месяца.

4.1. Влияние комплексной дифференцированной терапии на клинко-иммунологические показатели у детей с бронхиальной астмой

В настоящее время достигнуты значительные успехи в лечении больных с БА, созданы подходы к дифференцированной терапии этой категории больных в зависимости от патогенеза заболевания. В соответствии с представленными данными о патогенезе БОС, лечебные мероприятия ориентированы на устранение или ослабление трех основных патологических

механизмов обструкции – бронхоспазма, отека и гиперсекреции. Для определения эффективности дифференцированного лечения в комплексе традиционной терапии больных с БА проводилась оценка клинических тестов в динамике заболевания.

Анализ клинической эффективности комплексной терапии представлен в таблице 4.1.1. При проведении дифференцированной терапии во II и III группе значительно в короткие сроки подавлялись проявления бронхо обструкции. Достоверно сократилась длительность кашля ($7,3 \pm 0,2$) в 1,2 раза (сухого и влажного) по сравнению с первой группой, получавшей традиционное лечение ($P < 0,001$). Отмечалось сокращение длительности гипоксии, одышки ($3,2 \pm 0,1$) в 1,5 раза ($P < 0,001$) у пациентов, излечение цианоза носогубного треугольника ($3,5 \pm 0,2$) в 1,6 раз ($P < 0,001$), устранение пероральных хрипов ($3,1 \pm 0,1$) в 1,7 раз ($P < 0,001$), кашля, влажных хрипов ($7,4 \pm 0,1$) в легких ($P < 0,001$). На фоне проведенной комплексной терапии у детей уменьшилась вялость в 1,7 раз ($P < 0,001$) и в 2 раза быстрее нормализовался аппетит ($P < 0,01$). При перкуссии грудной клетки выслушиваемый коробочный оттенок перкуторного звука у больных II и III групп на фоне проведенной комплексной терапии определялся в значимо меньшее число дней ($4,6 \pm 0,5$) (1,3 раза меньше) ($P < 0,001$), чем в контрольной группе ($8,7 \pm 0,5$). Аускультативно в лёгких на фоне жесткого дыхания у больных II и III групп, получавших комплексную терапию, влажные и сухие хрипы выслушивались в 1,2 раза меньше дней ($9,2 \pm 0,1$) по сравнению с I группой ($11,2 \pm 0,3$) ($P < 0,001$). Сроки госпитализации больных детей второй и третьей групп, сократились в 1,2 раза ($10,0 \pm 0,2$ и $10,2 \pm 0,3$ койко-дней соответственно, а в I группе - $12,1 \pm 0,4$ дней) ($P < 0,001$).

Таблица 4.1.1.

Динамика основных клинических симптомов у больных с БА, (M±m)

Клинические симптомы	I группа (n=30)	II группа (n=42)	III группа (n=44)
Одышка	4,9±0,3	3,3±0,3***	3,2±0,1***
Кашель: сухой	4,1±0,2	3,1±0,1***	3,3±0,2**
- влажный	9,1±0,3	7,2±0,1***	7,3±0,2***
Цианоз носогубного треугольника	5,6±0,3	3,7±0,3***	3,5±0,2***
Пероральные хрипы	5,0±0,2	3,0±0,1***	3,1±0,1***
Вялость	4,8±0,4	2,9±0,2***	2,8±0,3***
Сниженный аппетит	4,3±0,6	2,3±0,4**	2,1±0,1***
Перкуссия:-укорочение перкуторного звука	8,7±0,5	6,1±0,3***	6,0±0,2***
- коробочный оттенок перкуторного звука	7,8±0,7	4,5±0,4***	4,6±0,5***
Аускультация: - жесткое дыхание	11,2±0,3	9,0±0,2***	9,2±0,1***
- ослабленное дыхание	7,8±0,5	4,6±0,4***	4,0±0,3***
Хрипы: - сухие	10,7±0,4	8,4±0,4***	8,3±0,2***
- влажные	9,1±0,3	7,5±0,3***	7,4±0,1***
Койко-дни	12,1±0,4	10,0±0,2***	10,2±0,3***

* - различия относительно данных контрольной группы
 Примечание: ** - $P < 0,01$, *** - $P < 0,001$, различия
 относительно данных 2 группы незначимы ($P > 0,05$)

Результаты рентгенологического исследование больных детей первой группы свидетельствовало о том, что после получения базисной терапии улучшение рентгенологических изменений в легких отмечалось у 18 пациентов (60,0%), в то время как этот показатель у детей второй группы составил 33 (78,5%), у III групп составил 36 (81,8%). Таким образом, представленные данные на клиническом уровне свидетельствуют о существенной эффективности применения дифференцированного лечения в комплексе традиционной терапии детей, больных с БА.

Анализ влияния дифференцированного лечения на показатели иммунного и цитокинового статуса у обследуемых больных выявил положительный эффект в исследуемых параметрах. Результаты исследований влияния дифференцированного лечения больных БА

на показатели представлены в табл.4.1.2. Как видно из таблицы, к концу курса терапии отмечалось отчетливое повышение относительного числа CD3⁺- и CD4⁺- лимфоцитов до $55,04 \pm 0,87\%$ и $35,7 \pm 1,06\%$ соответственно по сравнению с показателями I группы ($P < 0,01$). У больных БА средней степени тяжести CD3⁺ и CD4⁺ достоверно ($P < 0,01$) снижались в сравнении с I группой в 1,3 и 1,25 раза соответственно. Констатировано повышение CD8⁺ у детей III группы ($P < 0,01$) в сравнении с I группой до $19,1 \pm 0,48\%$.

Лечение способствовало достоверному снижению количества CD20⁺-лимфоцитов до $19,67 \pm 0,63\%$ по сравнению с показателями I группы ($P < 0,01$), что явилось показателем уменьшения числа клеток, принимающих непосредственное участие в формировании гуморального иммунитета. Уровень абсолютного значения CD20⁺ достоверно уменьшился в 1,5 раза по сравнению с I группой ($P < 0,01$). У детей III группы под влиянием комплексной терапии отмечалось достоверное снижение уровня CD16⁺- лимфоцитов до $10,81 \pm 0,29\%$, что в 1,3 раза ниже по сравнению с показателями I группы ($P < 0,01$). Анализ динамики индекса иммунной регуляции показало повышение показателей до $1,84 \pm 1,2$, в отличие от показателей ИРИ в I группе, где он оставался стабильно низким ($1,73 \pm 0,4$ $P < 0,01$). У детей III группы после проведенного комплексного лечения фагоцитоз нейтрофилов увеличивался до $51,63 \pm 1,01\%$ по сравнению с показателями I группы ($P < 0,01$).

Таблица 4.1.2.

Динамика показателей иммунного статуса у детей, больных с БА, (M±m)

Показатели	Практ. здоровые дети (n=20)	БА до лечения (n=120)	I группа (n=30)	II группа (n=42)	III группа (n=44)	P	P ₁
CD3 ⁺ -лимфоц.,%	61,5±2,2	36,17±0,21	42,73±0,67	53,7±0,92	55,04±0,87	P>0,05	P<0,01
CD4 ⁺ -лимфоц.,%	39,1±2,1	20,31±0,44	26,33±0,97	33,2±0,7	35,7±1,06	P>0,05	P<0,01
CD8 ⁺ -лимфоц.,%	19,5±1,8	12,45±0,61	15,73±0,52	18,65±0,54	19,1±0,48	P>0,05	P<0,01
(CD4 ⁺ /CD8 ⁺) ИРИ	2,0±0,2	1,59±0,03	1,73±0,4	1,78±0,9	1,84±1,2	P>0,05	P<0,01
CD16 ⁺ -лимфоц.,%	10,2±1,3	14,20±0,07	14,73±0,67	11,9±0,38	10,81±0,29	P>0,05	P<0,01
CD20 ⁺ -лимфоц.,%	16,4±0,5	33,91±0,42	30,4±0,67	20,26±0,81	19,67±0,63	P>0,05	P<0,01
Фагоцитоз нейтрофилов, %	58,5±2,3	34,31±0,17	39,47±0,75	52,7±1,24	51,63±1,01	P>0,05	P<0,01
IgG, мг/%	938,3±17,6	807,41±3,41	715±3,87	812,52±7,83	846,3±8,18	P>0,05	P<0,01
IgA, мг/%	107,9±3,6	85,33±1,52	90±2,38	102,65±2,97	105,85±2,65	P>0,05	P<0,01
IgM, мг/%	90,7±2,8	133,95±3,7	124,27±2,16	98,96±2,59	99,4±2,31	P>0,05	P<0,01
IgE, мг/%	52,5±0,5	229,31±1,62	198,47±13,42	120,96±4,59	115,85±3,13	P>0,05	P<0,01

Примечание: P – достоверность различий между показателями до лечения и I группами больных;

P₁ – достоверность различий показателей между I и III группами больных.

БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА У ДЕТЕЙ

При изучении уровней иммуноглобулинов, проведенная терапия способствовала положительной динамике показателей IgG, IgA, IgM и IgE по сравнению с показателями I группы. Концентрация иммуноглобулинов в III группе исследования приблизилась к показателям нормы и составило следующее: IgG поднялся до $846,3 \pm 8,18$ мг/%; IgA поднялся в 1,23 раза ($105,85 \pm 2,65$ мг/%); IgM снизился в 1,34 раза ($99,4 \pm 2,31$ мг/%); IgE уменьшился почти в два раза ($115,85 \pm 3,13$) соответственно, тогда как в I группе: IgG уменьшился в 1,14 раз ($715 \pm 3,87$ мг/%); IgA составил $90 \pm 2,38$ мг/%; IgM снизился до $124,27 \pm 2,16$ мг/%; IgE держался в пределах $198,47 \pm 13,42$ соответственно ($P < 0,01$) (рис 4.1.1).



Рис.4.1.1. Динамика показателей гуморального статуса у детей, больных БА, ($M \pm m$)

Анализ дифференцированной терапии на цитокиновый статус больных с БА выявил положительный эффект в исследуемых параметрах. Как видно из рисунка 4.1.2, уровень IL-4 в III группе достоверно снизился до $9,1 \pm 0,39$ мг/мл по сравнению с показателями I группы ($P < 0,01$). Значения IL-4 достоверно снизился в 2,3 раза по сравнению с данными I группы. У больных III группы уровень IL-8 в результате комплексного лечения достоверно снизился до $34,2 \pm 1,06$ пг/мл ($P < 0,01$), что в 2,6 раз ниже по сравнению с данными I группы. Анализ динамики уровня TNF α в III группе показал, достоверное снижение показателей до

45,8±1,78 нг/мл по сравнению с данными 1 группы (95,25±2,16 нг/мл) (P<0,01). Значения TNFα достоверно уменьшился в 2 раза в сравнении с результатами группы I. Комплексная терапия проведенная в III группе повышала IFNγ в 1,6 раза в сравнении с результатами I группы: 29,2±1,21 пг/мл против 18,2±0,96 пг/мл (P<0,01).

Проведенные нами исследования показали, что дифференцированное лечение БА способствует восстановлению некоторых изученных параметров иммунитета, а также цитокинового статуса.

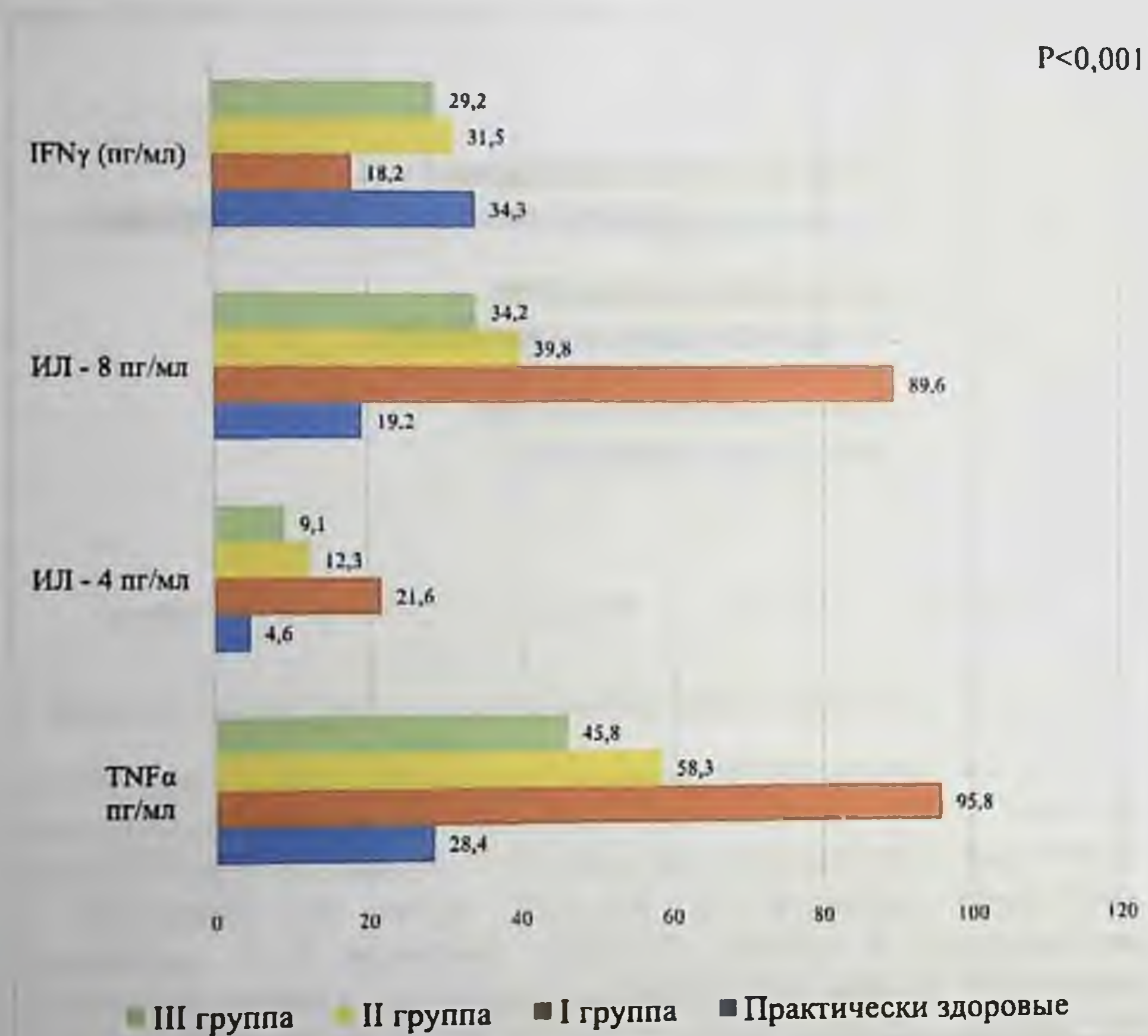


Рисунок 4.1.2. Динамика показателей цитокинового статуса у детей, больных БА, (M±m)

4.2. Влияние комплексной терапии на микроэлементный статус, содержание витамина D и функциональные возможности лёгких у детей с бронхиальной астмой

Результаты влияния дифференцированного лечения на показатели микроэлементного статуса у больных с БА представлены в таблице 4.2.1. Как следует из представленных нами данных, у детей III группы, получавших дифференцированное лечение, отмечалась нормализация микроэлементных нарушений. Лечение способствовало достоверному повышению содержания селена до $0,55 \pm 0,01$ мкмоль/л ($P < 0,01$), и его уровень стал в 1,72 раз выше по сравнению с показателями I группы ($0,312 \pm 0,01$ мкмоль/л). У детей III группы под влиянием комплексной терапии отмечалось достоверное снижение уровня железа, который составил $38,12 \pm 0,04$ мкмоль/л ($P < 0,01$), что оказалось в 1,1 раз ниже чем в I группе ($42,14 \pm 0,5$ мкмоль/л). Дифференцированное лечение также способствовало достоверному повышению содержания цинка ($34,81 \pm 0,5$ мкмоль/л) ($P < 0,01$), и стало в 1,8 раз выше показателей I группы. Уровень брома, хрома, кобальта и рубидия в III группе достоверно снизился и составил $18,96 \pm 0,34$ мкмоль/л; $1,02 \pm 0,023$ мкмоль/л; $0,023 \pm 0,01$ мкмоль/л; $0,95 \pm 0,07$ мкмоль/л ($P < 0,01$), соответственно и приблизился к показателям контрольной группы.

Таблица 4.2.1.

Динамика показателей микроэлементного статуса у детей, больных БА, ($M \pm m$)

МЭ, мкмоль/ л	Практ. здоровые дети (n=20)	БА до лечения (n=120)	I группа (n=30)	II группа (n=42)	III группа (n=44)	P	P ₁
Se	0,66 ± 0,030	0,334 ± 0,02	0,312 ± 0,01	0,37 ± 0,030	0,55 ± 0,01	P > 0,05	P < 0,01
Hg	0,016 ± 0,009	0,0312 ± 0,02	0,024 ± 0,03	0,025 ± 0,009	0,021 ± 0,01	P > 0,05	P < 0,01
Br	16,31 ± 0,4	25,44 ± 0,12	17,9 ± 0,1	19,16 ± 0,21	18,96 ± 0,34	P > 0,05	P < 0,01
Cr	0,37 ± 0,02	2,041 ± 0,03	1,027 ± 0,01	1,37 ± 0,02	1,02 ± 0,023	P > 0,05	P < 0,01
Zn	39,23 ± 0,69	15,71 ± 0,33	18,14 ± 0,11	24,23 ± 0,63	34,81 ± 0,5	P > 0,05	P < 0,01
Co	0,021 ± 0,002	0,0531 ± 0,01	0,13 ± 0,07	0,09 ± 0,03	0,023 ± 0,01	P > 0,05	P < 0,01
Fe	35,77 ± 0,99	48,41 ± 0,17	42,14 ± 0,5	40,74 ± 0,72	38,12 ± 0,04	P > 0,05	P < 0,01
Sc	0,002 ± 0,003	0,0058 ± 0,03	0,0023 ± 0,03	0,002 ± 0,004	0,0019 ± 0,012	P > 0,05	P < 0,01
Rb	0,89 ± 0,09	1,23 ± 0,02	1,41 ± 0,06	1,12 ± 0,04	0,95 ± 0,07	P > 0,05	P < 0,01
I	16,43 ± 0,52	10,16 ± 1,73	7,43 ± 2,41	12,11 ± 0,42	14,19 ± 2,15	P > 0,05	P < 0,01
Cu	10,36 ± 0,33	12,61 ± 0,14	14,33 ± 0,41	13,48 ± 0,13	11,7 ± 1,42	P > 0,05	P < 0,01

Примечание: P – достоверность различий между показателями до лечения и I группами больных;

P₁ – достоверность различий показателей между I и III группами больных.

У детей III группы под влиянием комплексной терапии отмечалось достоверное снижение уровня меди, который составил $11,7 \pm 1,42$ мкмоль/л ($P < 0,01$), что оказалось в 1,2 раз ниже чем в I группе ($14,33 \pm 0,41$ мкмоль/л). Лечение также способствовало достоверному повышению содержания йода до $14,19 \pm 2,15$ мкмоль/л ($P < 0,01$), и его уровень стал в 1,89 раза выше по сравнению с показателями I группы ($7,43 \pm 2,41$ мкмоль/л).

Таким образом, в результате комплексного лечения с включением в базисную терапию витаминно-минерального комплекса и витамина D, у детей III группы отмечалась коррекция микроэлементного статуса, особенно таких жизненно важных, «эссенциальных» микроэлементов как селен, цинк, железо, йод и медь. Это в свою очередь привело к статистически значимым улучшениям клинико-иммунологических показателей у детей с БА.

Результаты исследований влияния дифференцированного лечения на показатели содержания витамина D у больных с БА представлены в таблице 4.2.2. Как мы видим в результатах представленных данных, у детей II и III группы, получавших дифференцированное лечение, отмечалось повышение содержания витамина D в 2,3 и 2,9 раза ($28,11 \pm 0,50$ нг/мл и $26,83 \pm 0,31$ нг/мл соответственно) по сравнению с I группой, результаты которой практически не изменились ($15,0 \pm 0,41$ нг/мл) ($P < 0,05$ и $P < 0,001$).

Таблица 4.2.2.

Содержание в динамике витамина D в сыворотке крови у детей с БА (нг/мл)

Показатель	Практ. здоровые (n=20)	группа I (n=30)		группа II (n=42)		группа III (n=44)		P	P ₁
		до леч.	после леч.	до леч.	после леч.	до леч.	после леч.		
Витамин D	$36,2 \pm 0,4$	$14,5 \pm 0,3$	$15 \pm 0,4$	$12,5 \pm 1,2$	$28,1 \pm 0,5$	$9,3 \pm 0,6$	$26,8 \pm 0,3$	$P > 0,05$	$P < 0,01$

Примечание: P – достоверность различий между показателями до лечения и I группами больных; P₁ – достоверность различий показателей между I и III группами больных.

Данное исследование показывает, что на фоне применения витамина D в комплексной терапии БА у детей во II и III группах выявлено статистически значимое увеличение метаболитов витамина D. Полученные результаты говорят о хорошей усваиваемости препарата, содержащего витамина D (было $9,3 \pm 0,6$ стало $26,8 \pm 0,3$). В результате чего нормализуется содержание его активных метаболитов у детей, что проявляется повышением иммунного статуса и уменьшением количества обострений БА.

Следующим этапом настоящих исследований явился анализ влияния дифференцированного лечения на состояние функции внешнего дыхания, т.е. анализ показателей спирометрии в исследуемых группах (рисунок 4.2.1.).

Как мы видим из представленных нами данных, у детей II и III группы, после проведенного дифференцированного лечения, отмечалось повышение ФЖЕЛ до $73,6 \pm 2,6\%$ и $78,41 \pm 3,4\%$, что было выше показателей I группы - $71,1 \pm 2,5\%$.

Объём ОФВ1 в III группе составил $79,3 \pm 1,2\%$, что было в 1,14 раз выше показателей I группы ($69,9 \pm 4,4\%$). Индекс Тиффно в III группе поднялся до $80,2 \pm 4,2\%$, что было в 1,2 раза выше показателей I группы ($66,1 \pm 2,11\%$). Самые наилучшие результаты были в показателях проходимости бронхов мелкого калибра - МОС 75. В III группе МОС 75 составил $111,4 \pm 11,8\%$, что было в 1,7 раз выше показателей I группы ($61,4 \pm 2,0\%$).

Таким образом, при динамической оценке показателей ФВД во всех лечебных группах отмечается восстановление показателей к нормативным значениям. У детей из третьей группы также отмечалось достоверное улучшение показателей ФВД по сравнению с первоначальными данными, что доказывает то, что дифференцированная терапия с включением витамина D и витаминно-минерального комплекса «Vitrumkids» улучшает результаты ФВД.

P<0,001

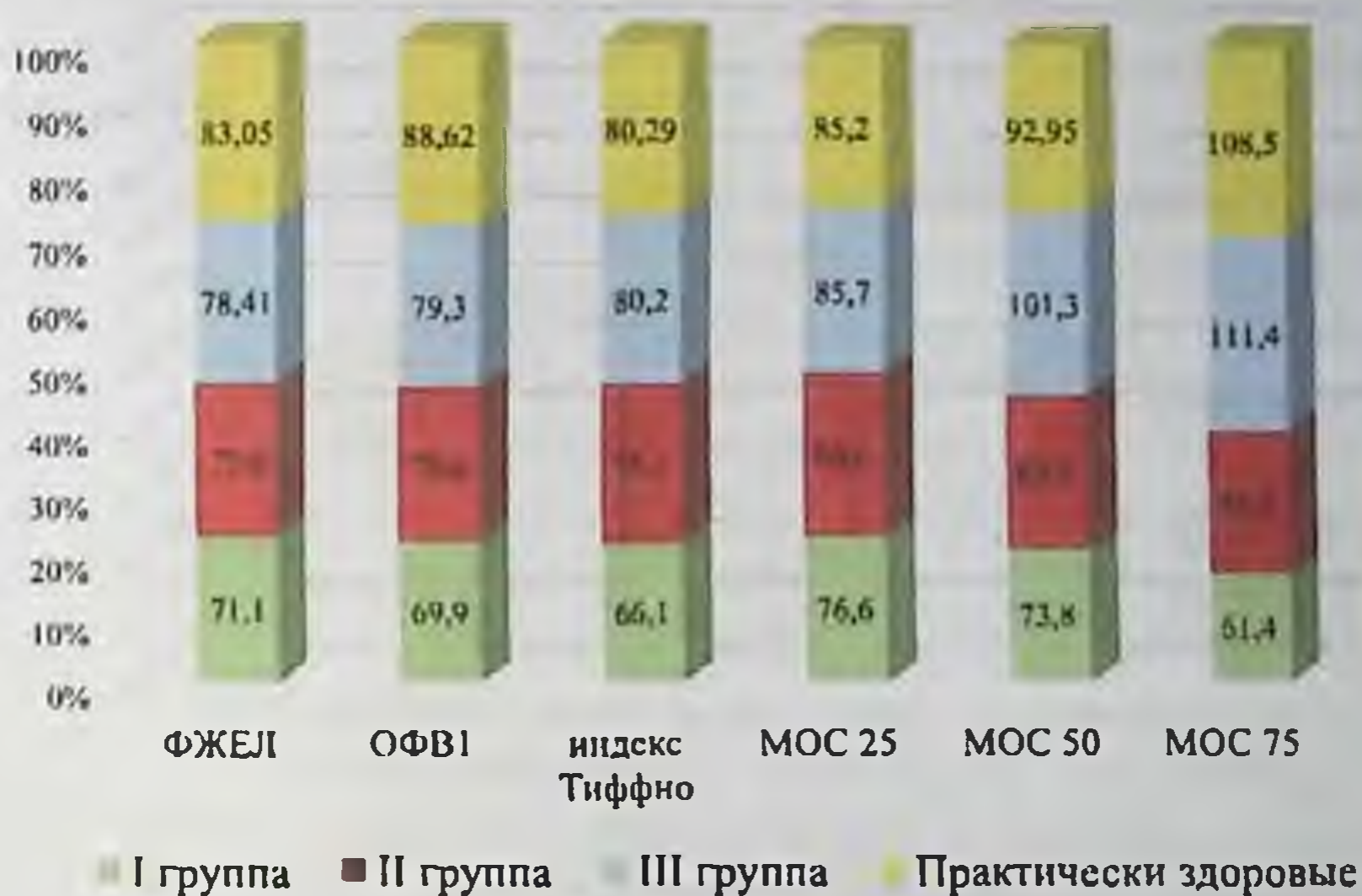


Рис. 4.2.1. Динамика показателей ФВД у детей, больных с БА, (M±m)

4.3. Катамнестическое наблюдение за детьми с бронхиальной астмой

После проведенного комплексного дифференцированного лечения и выписки пациента из стационара, катамнез детей с бронхиальной астмой проводился в течение 3, 6 и 12 месяцев. При этом в динамике определялись достоверно значимые изменения, которые показали эффективность дифференцированных схем лечения у больных. Дополнительно дети осматривались узкими специалистами (невропатолог, кардиолог, ЛОР-врач), неоднократно осматривались в амбулаторных условиях или повторно госпитализировались в отделение пульмонологии РСНПМЦ Педиатрии МЗ РУз и отделение педиатрии Самаркандского ОДММЦ.

Всего под катамнестическим наблюдением находились 60 детей с БА. Контроль эффективности дифференцированной терапии проводили в одной основной группе – 60 детей с БА, разделенной на 2 подгруппы: I – 20 детей, с базисной терапией и II –

40 детей, с комплексной дифференцированной терапией. Катамнестические наблюдения проводились через 3 месяца 48 (80%); через 6 месяцев – 40 (66,6%) и 12 месяцев – 30 (50,0 %) (табл.4.3.1)

Таблица 4.3.1

Количество обследованных детей в период катамнестического наблюдения

Показатели	БА, n=60			
	базисное лечение, n=20		дифференцированное лечение, n=40	
	абс.	%	абс.	%
3 месяца	16,0	80,0	32,0	80,0
6 месяцев	12,0	60,0	28,0	70,0
12 месяцев	10,0	50,0	20,0	30,0

В рассмотренных выше главах было отмечено, что у детей с БА определяются отклонения показателей иммунного статуса различной степени выраженности, которые продолжают определяться и в периоде катамнестического наблюдения. Это послужило основанием для рекомендации родителям продолжить приём витамина D и витаминно-минерального комплекса «Vitrumkids». Также особое внимание уделялось соблюдению гипоаллергенной диеты.

Иммунологические исследования, проведенные в периоде катамнестического наблюдения, показали высокую эффективность предложенных дифференцированных схем терапии. Именно восстановление иммунологических и микроэлементных показателей позволяет вывести ребенка от частого обострения БА. При проведении иммунологического мониторинга в периоде катамнестических наблюдений детей с БА, получавших традиционное лечение, спустя 6 месяцев после выписывания из стационара, не выявлено значимых изменений по сравнению с показателями, отмеченными ранее. Спустя 12 месяцев иммунологическая картина изменялась незначительно. Катамнестическое наблюдение за детьми с БА, получавших дифференцированное лечение (БТ+витамина D + Vitrumkids), через 3 и 6 мес. показало эффективность дифференцированного лечения,

БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА У ДЕТЕЙ

при этом отмечалось снижение частоты обострений. У этих детей наблюдалась положительная динамика со стороны показателей $CD3^+$ -, $CD4^+$ -, $CD8^+$ лимфоцитов, стабилизация неспецифических факторов защиты.

Изучение частоты обострений показало, что у детей, получавших базисное лечение, через 3 мес. обострения наблюдались у 70,0% (14) детей, через 6 мес. – у 50,0% (10), через 12 мес. - у 50,0% (10). В группе детей, получавших дифференцированное лечение, частота обострений заболевания через 3 мес. встречалась у 45,0% (18) детей, через 6 мес. – у 30,0% (12) детей, через 12 мес. – у 20% (8). Таким образом, в группе детей получавших дифференцированное лечение, частота обострений была в 1,5; 1,6 и 2,5 раз реже, чем у детей получавших базисное лечение (табл.4.3.2).

Таблица 4.3.2.

Частота обострений у обследованных детей в период катamnестического наблюдения (%)

Показатели	БА, n=60			
	базисное лечение, n=20		дифференцированное лечение, n=40	
	абс.	%	абс.	%
3 месяца	14,0	70,0	18,0	45,0
6 месяцев	10,0	50,0	12,0	30,0
12 месяцев	10,0	50,0	8,0	20,0

На основании полученных результатов, была обоснована эффективность применения дифференцированного метода лечения БА у детей. Вместе с тем, при анализе данных отдаленных наблюдений мы убедились в том, что обоснованное применение дифференцированных схем лечения больным детям с БА путем использования витамина D и витаминно-минерального комплекса "Vitrumkids" имеет неоспоримые преимущества, а именно: улучшает клиничко-биохимические, иммунологические и функциональные данные, позволяющие достичь длительной ремиссии с уменьшением частоты обострений, благоприятного течения заболевания. В связи вышеизложенным нами была разработана схема диагностики и лечения детей с БА (рис.4.3.1.).



Рис. 43.1. Схема диагностики и лечения БА у детей

Как видно из рисунка, при составлении схемы учитывались клинико-anamnestические данные, результаты исследования ФВД, на основании которых определялась тяжесть течения заболевания. Биохимическое исследование, включающее в себя определение

содержания витамина D и микроэлементного статуса, позволяет в комплексе с базисной терапией дифференцированно назначать Аквадетрим и Vitrumkids. В связи с этим данный алгоритм представляет большой интерес при диагностике и лечении детей с БА.

Таким образом, основным общепризнанным принципом терапии БА у детей признано достижение и удержание контроля над состоянием с хорошим уровнем качества жизни больного, наблюдением за симптомами и регулировании факторов риска, минимизацией риска обострений и побочных эффектов терапии. Контроль над болезнью, назначение наименьшего количества наиболее простых, безвредных с высокой эффективностью лекарственных препаратов это и является основной задачей лечения БА у детей.

Мы разработали патогенетически обоснованные дифференцированные схемы лечения больных с БА с учетом: анамнеза, фоновых состояний, особенностей питания ребенка и кормящей матери, клинических проявлений заболевания, биохимических, иммунологических показателей. Углубленный анализ современных клинико-патогенетических и патофизиологических проявлений БА показал ведущую роль дефицита микроэлементов и витамина D на нарушение иммунного статуса и в реализации данной патологии у детей. Это является основой для использования комплекса витаминов и минералов, содержащих необходимые для ребёнка микроэлементы и витамина D при выборе лечения детей с БА. Представленные клинические данные свидетельствуют о существенной эффективности применения препарата витамина D- Аквадетрим и витаминно-минерального комплекса Vitrumkids в комплексе с базисной терапией (гипоаллергенная диета, режим, бронхолитическая терапия (β 2-агонисты короткого и длительного действия, ингаляционные глюкокортикостероиды короткого и длительного действия, антилейкотриены), антигистаминные препараты, спазмолитики, муколитические и отхаркивающие препараты).

На фоне проводимого лечения положительная динамика констатирована у всех обследованных, но у больных с БА получавших только базисную терапию не происходило полной

нормализации иммунологических, биохимических и функциональных показателей. В группах детей, получавших комплексную терапию в значительно более короткие сроки нормализовалось клиническое течение, значительно улучшились иммунологические, биохимические и функциональные показатели. Коррекция микроэлементного статуса, особенно таких жизненно важных, «эссенциальных» микроэлементов как селен, цинк, железо, йод и медь, в свою очередь привело к статистически значимым улучшениям клинико-иммунологических показателей.

Итогом нашего исследования является вывод, что разработанные нами схемы дифференцированного лечения БА положительно воздействуют на клиническую симптоматику, динамику биохимических, иммунологических, и функциональных показателей, оптимизирует лечебно-профилактические мероприятия неблагоприятного исхода заболевания.

Экономическая эффективность предложенных методов лечения. Экономическая эффективность предложенных методов лечения бронхиальной астмы у детей состоит в том, что удлиняются сроки ремиссии и сокращается число госпитализаций по поводу осложнений БА. Так дети, получавшие Аквадетрим и Vitrumkids в составе традиционной терапии БА в течение 12 месяцев, госпитализировались в среднем $2,3 \pm 0,08$ раз, тогда как дети находившиеся только на традиционной терапии БА в среднем госпитализировались – $4,6 \pm 0,1$ раз. Экономическая эффективность предложенной оптимизированной схемы лечения заключается в сокращении сроков пребывания в стационаре на 2 койко-дня.

Выводы по главе. Таким образом, включение препарата Аквадетрим и витаминно-минерального комплекса Vitrumkids в комплексную терапию детей с БА через 6 месяцев и 12 месяцев после получения стационарного лечения, уменьшало частоту встречаемости обострений у детей бронхиальной астмы в 2 и более раза и нормализовало иммунологические и функциональные показатели, способствовало длительной ремиссии и урежением частоты обострений. Полученные результаты наглядно показывают, что применение в лечебной практике разработанных нами дифференцированных схем лечения в составе комплексной традиционной терапии детей с БА, обладает явными

преимуществами. У пациентов в короткие сроки отмечалось положительное влияние на клиническое течение заболевания. Также со стороны лабораторных исследований отмечались положительные изменения биохимических показателей, иммунологических результатов и анализов функциональных исследований, выражающиеся в достижении длительной ремиссии, что в результате позволит нам усовершенствовать установленные в стандартах лечебно-профилактические мероприятия и улучшает прогноз заболевания. В связи вышеизложенным нами была разработана схема диагностики и лечения БА у детей. Подводя итог проведенных нами исследований, можно сделать заключение о том, что разработанная нами комплексная, дифференцированная терапия БА у детей оказывает положительное влияние на клиническое течение заболевания, динамику биохимических (микроэлементных), иммунологических, и функциональных показателей, что позволит усовершенствовать стандартизированные лечебно-профилактические мероприятия и предупредит развитие неблагоприятного исхода заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА) является одной из самых распространенных хронических патологий детского возраста и занимает видное место в структуре аллергических заболеваний, удельный вес которого среди прочих аллергических заболеваний составляет до 50-70% [77; - С. 7-12, 126; - С. 119-121, 145; - С. 38-42, 147; - С. 8-14, 159; - Р. 1011-1016, 166; - Р. 291-299]. Распространенность БА в мире, по данным ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) (2016) и ECRHS (European Community Respiratory Health Survey), достигает 10-15% из них детей – до 150 млн. Распространенность БА среди детского населения, по данным эпидемиологических исследований, достигает в среднем 5- 10% (в США 6-8%) [18; - С. 16-21, 46; - С. 116-119, 56; - С. 20-25, 112; - С. 40-42].

Частота встречаемости бронхиальной астмы в разных странах мира колеблется от 1 до 18%. Являясь одним из инвалидизирующих заболеваний, БА наносит существенный урон для здравоохранения.

Все это подтверждает значимость и актуальность проведенного нами данного исследования, которое было направлено на разработку современных методов диагностики БА, анализ и выявление комплекса предикторов, способствующих развитию хронического аллергического воспаления бронхов, а также организацию прогнозирования развития данной патологии у детей с хроническим течением. В доступной литературе нами не обнаружено работ по комплексному изучению клинико-биохимических, иммунологических и функциональных показателей БА у детей. Отсутствуют патогенетически обоснованные методики профилактики и лечения БА у детей, что и обуславливает актуальность проведения данных исследований. Прогрессирующий характер течения БА, её серьезные осложнения, ставят перед нами задачу дальнейшего изучения патогенеза заболевания и разработки эффективных методов его лечения.

Учитывая вышеуказанное, мы поставили перед собой цель: изучить клинико-лабораторные особенности бронхиальной астмы у

детей с различной степенью тяжести и разработать комплексный подход и дифференцированные схемы лечения.

В задачи научного исследования входило: изучить характер и выявить особенности проявлений клинического характера у детей с бронхиальной астмой с различной степенью тяжести; изучить показатели иммунного статуса, про- и противовоспалительных цитокинов у детей бронхиальной астмой; оценить значимость микроэлементов в формировании бронхиальной астмы у детей с различной степенью тяжести; определить роль витамина D и его влияние на клиническую манифестацию и течение бронхиальной астмы у детей; разработать комплексный подход к лечению детей с различной степенью тяжести бронхиальной астмой.

Настоящая работа выполнена в период с 2019 по 2021 гг. на основании обследования детей, находившихся на стационарном лечении в отделениях пульмонологии и аллергологии РСНПМЦ Педиатрии МЗРУз и в отделении педиатрии Самаркандского ОДММЦ. Для решения поставленных в работе задач проводились клинические наблюдения и лабораторное обследование детей с бронхиальной астмой с использованием биохимических, иммунологических и функциональных методов исследования.

Мы обследовали 120 детей в возрасте старше 5 лет, и до 15 лет, с БА различной степени тяжести. Из них у 43 больных была диагностирована БА легкой персистирующей формы, у 42 больных - БА среднетяжёлой персистирующей формы, у 35 больных с БА тяж.персистир. формы. Группу контроля составили 20 практически здоровых детей аналогичного возраста.

Анализируя анамнестические данные обследованных больных можно заключить, что БА у детей развивается на фоне неблагоприятного перинатального и интранатального периодов, наследственно отягощенном преморбидном фоне, сопутствующих и перенесенных заболеваний, отягощенного аллергологического анамнеза, пассивного курения, искусственного вскармливания ребёнка. Факторный анализ фонового состояния и сопутствующей патологии показал, что наиболее высокий риск возникновения БА возможен при наличии остаточных явлений рахита, атопического дерматита, заболеваний ЛОР-органов. Наиболее частыми клиническими проявлениями БА были одышка, снижения аппетита,

вялость, приступы удушья, пероральные хрипы, потливость, головная боль. Продолжительность одышки, признаки гипоксии в виде цианоза носогубного треугольника, пероральные хрипы, перкуторные изменения в легких, выслушивание разнокалиберных влажных хрипов достоверно более длительно и тяжело протекали у детей с БА тяжёлого персистирующего течения. Это всё может привести к функциональной несостоятельности иммунной системы, способствующей неблагоприятному течению заболевания.

В связи с вышесказанным, нами было изучено состояния иммунной и цитокиновой системы у детей с БА. У всех обследованных больных определялись нарушения показателей как клеточного, так и гуморального звеньев иммунитета, но наиболее выраженные отклонения были у детей с БА тяжёлого персистирующего течения. У больных с тяжёлой формой БА в фазе обострения было обнаружено достоверное снижение содержания CD3⁺ лимфоцитов, CD4⁺ лимфоцитов, CD8⁺ лимфоцитов в 1,5 раза по отношению к группе сравнения, содержание CD16⁺, CD20⁺ - лимфоцитов было достоверно выше в 1,7 и 2 раза. Анализ показателей фагоцитоза характеризующего неспецифическое звено иммунитета, в группе больных БА тяжёлой формы показал достоверное снижение в 2 раза по сравнению контрольной группой. Наряду с изменениями клеточного звена определялись существенные сдвиги в гуморальном иммунитете. Наиболее выраженные отклонения были при БА тяжелой степени тяжести, а именно: уровень IgA снизился в 1,3 раза, IgG снизился в 1,5 раза; содержание IgM повысилось в 1,6 раз, а уровень IgE увеличился в 6 раз больше показателей контрольной группы. Результаты проведенных исследований еще раз указывают о превалирующем влиянии Th 2 типа у больных с БА над Th 1 типа, что доказывает высокие уровни общего IgE. Повышение IgE, IL-8 и IL-4 связано с развитием аллергических реакций (I тип гиперчувствительности немедленного типа). Исследование цитокинового статуса также показало наличие дисбаланса в исследуемых группах. Наиболее выраженные отклонения регистрировались в группе у детей с БА тяжёлого персистирующего течения, а именно повышение TNF α в 3,7 раз, IL – 4 в 7,7 раз, IL – 8 в 5,8 раз, а также снижение IFN γ в 3,2 раза.

Угнетение иммунологических показателей при БА у детей указывает на стойкий иммунодефицит, который поддерживает хронический процесс и тем самым устойчивое состояние болезни. Снижение фагоцитарной активности нейтрофилов характеризуются значительным снижением активности фагоцитов, не сформированным фагоцитозом у детей, это в свою очередь говорит о поздней диагностике БА у ребёнка.

Другим важным и менее изученным фактором в развитии БА у детей являются изменения в содержании микроэлементов, катализирующих реакции обмена в организме. В экспериментальных исследованиях показано, что ряд микроэлементов способны снижать иммунную реакцию в сотни раз, что делает их дальнейшее изучение в клинических условиях весьма актуальным. В связи с этим нами было изучено содержание микроэлементного статуса в крови у детей с БА. В результате проведенных исследований было обнаружено достоверное увеличение концентрации брома, железа, рубидия и меди, а также достоверное снижение концентрации селена, цинка, хрома и йода, и наиболее выраженные отклонения отмечались у детей с БА тяжёлого персистирующего течения. В этой группе определилось увеличение брома в 2,2 раза, железа в 1,6 раз, рубидия в 1,76 раз, меди в 1,6 раз; а также уменьшение селена в 2,7 раз, цинка в 3,2 раз, хрома в 8 раз, йода в 1,9 раз. Полученные результаты позволяют предположить участие этих микроэлементов в патогенезе БА, в связи с чем представляло интерес изучить взаимосвязи микроэлементов с параметрами иммунного статуса. Проведенный корреляционный анализ в группе у детей с тяжёлой персистирующей формой БА показал наличие 27 значимых корреляционных взаимосвязей, из которых 7 - сильных положительных и 6 - сильных отрицательных, остальные взаимосвязи были среднего уровня. Избыток ряда микроэлементов (Cr, Rb, Fe, Cu) сопровождался значительным снижением CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺-лимфоцитов, ФАН, IFN γ , IgG, IgA, что свидетельствует об участии этих микроэлементов в процессах иммунной защиты. Недостаток ряда микроэлементов (Se, Zn, Cr, I) сопровождался значительным повышением CD16⁻, CD20⁺-лимфоцитов, TNF α , IL - 4, IL - 8, IgM, IgE, что свидетельствует об

участии этих микроэлементов в возникновении аллергического воспаления и соответственно учащении обострения БА. Таким образом полученные нами данные свидетельствуют о наличии у детей с тяжёлой персистирующей формой БА достоверных сильных взаимосвязей высокой степени, между содержанием микроэлементов и иммунологическими параметрами, что говорит о стойкости патологического процесса, возникновении новых стабильных связей, что способствует хронизации процесса и усилению бронхиальной гиперреактивности и обструкции. Наличие у пациентов с БА подобных дисмикроэлементозов может иметь диагностический и прогностический признак в развитии и характере течения заболевания.

Изучение содержания витамина D – ещё одно биохимическое исследование, проведенное в настоящей работе. Оно позволили выявить недостаточность в содержании холекальциферола практически у всех детей с БА. Наиболее выраженные отклонения отмечались у детей с БА тяжёлого персистирующего течения, при которой уровень витамина D был достоверно более чем в 4,2 раза ниже средних показателей здоровых детей. Частота обострений и длительность заболевания в группе у детей с БА тяжёлого персистирующего течения имела достоверную, сильную, прямую коррелятивную связь с уровнем витамина D. Изучение корреляционной взаимосвязи витамина D с клеточным и гуморальным иммунитетом показало наличие достоверных, сильных взаимосвязей в группе у детей с БА тяжёлого персистирующего течения, это говорит о том, что дефицит витамина D – независимый фактор риска возникновения БА у детей, т.к. витамин D обладает противовоспалительной и антиаллергической активностью, способствуя повышению выработки эозинофилов и CD20+ лимфоцитов, снижению выработки IgE и IL-4.

Всем детям в исследуемых группах была проведена компьютерная спирография. У детей с БА во всех трех группах превалировал обструктивный тип нарушения вентиляции легких: при БА лёгк.степ.тяжести он составил 58,1%, при БА средн.степ.тяжести - 64,2%, при БА тяжёлой степени - 80,0%. Исследование спирометрических показателей в зависимости

от содержания витамина D (недостаточность и дефицит) показало достоверное снижение всех показателей ФВД, у больных каждой группы. Наиболее ярко были выражены изменения в подгруппах с дефицитом витамина D, по сравнению с подгруппой с недостаточностью витамина D. Самые сильные нарушения показали дети с БА тяжёлой степени тяжести. Высокая корреляционная взаимосвязь между уровнем витамин D и показателями ФВД позволяет сделать вывод о воздействии витамина D на ремоделирование дыхательных путей.

Таким образом, у больных с БА в фазе обострения заболевания установлены нарушения иммунного статуса, микроэлементного статуса, отклонения в содержании витамина D и в показателях ФВД.

В связи с тем, что при применении общепринятой терапии не удается добиться полного выздоровления, часто наблюдаются обострения БА. Кроме того, высокая частота БА у детей, которая формируется при недостаточно адекватной терапии, диктует необходимость поиска более эффективных и патогенетически обоснованных схем лечения. В связи с этим, нами была разработана обоснованная схема терапии больных с БА с учетом: анамнеза, фоновых состояний, особенностей питания ребенка и кормящей матери, клинических проявлений заболевания, биохимических, иммунологических и функциональных показателей. Углубленный анализ современных клинико-патогенетических и патофизиологических проявлений БА показал ведущую роль дефицита микроэлементов и витамина D на нарушение иммунного статуса и в реализации данной патологии у детей. Это является основой для использования комплекса витаминов и минералов, содержащих необходимые для ребёнка микроэлементы и витамина D при выборе лечения детей с БА. Разработанные нами дифференцированные методы диагностики и лечения БА показали своё преимущество по сравнению с традиционным методом лечения.

Для определения эффективности дифференцированных методов лечения в комплексе традиционной терапии больных БА проводилась оценка клинических симптомов в динамике заболевания во II и III группах, с дифференцированным лечением.

Иммунологические показатели во II и III группах с комплексной дифференцированной терапией демонстрировало ее хорошую эффективность. После проведенного дифференцированного лечения у детей II и III групп в фазе ремиссии со стороны цитокинового статуса отмечалась более существенная стабилизация CD3⁺-, CD4⁺- лимфоцитов, снизилось абсолютное число CD16⁺-, CD20⁺ - лимфоцитов, отмечалась активация фагоцитарной функции: достоверное повышение ФАН. У больных II и III групп, получавших дифференцированное лечение в гуморальном иммунитете также отмечалось достоверное снижение концентрации IgE, IL-8, IL-4 и фактора некроза опухоли- α по отношению к показателям I группы ($p < 0,01$).

Анализ влияния комплексной дифференцированной терапии на биохимические показатели у больных с БА выявил положительный эффект в исследуемых параметрах. У детей II и III группы, получавших комплексную дифференцированную терапию, нормализовался микроэлементный статус, рос уровень витамина D в сыворотке крови, что благоприятно влияло на ФВД и иммунитет. При оценке показателей ФВД у детей с БА, получавших дифференцированное лечение, отмечалось восстановление показателей к нормативным значениям, по сравнению с детьми, получавшими базисную терапию. Это свидетельствует о том, что дифференцированная терапия эффективнее снимает бронхообструкцию и улучшает показатели ФВД, по сравнению с базисной терапией. Таким образом, применение в терапии у детей с БА витаминно-минерального комплекса и витамина D повышает эффективность лечения, поскольку именно такое сочетание уменьшает частоту обострений и способствует удлинению периодов ремиссии заболевания.

Катамнестическое наблюдение 60 больными с БА через 3, 6 и 12 мес. показало эффективность дифференцированного лечения, при этом отмечалось снижение частоты обострений по сравнению с группой, получившей традиционное лечение. Так у детей, получавших комплексное лечение через 3 мес. обострения БА наблюдались у 45,0% детей, через 6 мес. – у 30,0% и через 12 мес. – у 20% детей. В группе детей, получавших дифференцированное

лечение, частота обострений была в 1,8 и 1,6 раз реже, чем у детей, получавших базисную терапию.

В связи с вышеизложенным нами была разработана схема диагностики и лечения БА у детей. При составлении схемы учитывались клиничко - анамнестические данные, результаты исследования ФВД, на основании которых определялась тяжесть течения заболсвания. Биохимическое исследование, включающее в себя определение содержания витамина D и микроэлементного статуса, позволило в комплексе с базисной терапией дифференцированно назначать Аквадетрим и Vitrumkids. В связи с этим данная схема представляет большой интерес для диагностики и лечения детей с БА.

Подводя итог проведенных нами исследований, можно сделать следующее заключение, предложенное нами лечение с использованием витаминно-минерального комплекса «Vitrumkids» и витамина D (Аквадетрим) в комплексе с традиционной терапией у детей с БА оказывает положительное влияние на динамику болезни, улучшает клиничко-функциональные, биохимические и иммунологических показатели и позволяет достичь длительной ремиссии со снижением частоты обострений.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В качестве дополнительных диагностических критериев БА у детей рекомендуется определять иммунный статус, микроэлементный состав крови и уровень витамина D;

2. Для повышения эффективности лечения БА у детей, с учетом микроэлементного состава крови, содержания витамина D в сыворотке крови, показателей гуморального, клеточного иммунитета и ФВД, рекомендуется комплексное дифференцированное лечение, с включением в базисную терапию витамина D (Аквадетрим) и витаминно-минерального комплекса "Vitrumkids":

- при БА, со сниженным содержанием витамина D и незначительными отклонениями в спирографии, рекомендуется включение в комплексную терапию холекальциферола (препарат Аквадетрим, Медана Фарма), в зависимости от содержания витамина D в организме пациента (при уровне 20-30 нг/мл, доза препарата составляла две тысячи МЕ, если от 10 до 20 нг/мл, лечебная доза препарата составила три тысячи МЕ, если меньше 10 нг/мл, доза препарата была четыре тысячи МЕ, ежедневно, в течение месяца, и затем пациентам назначается профилактическая доза в размере полторы тысячи МЕ ежедневно).

- при БА со сниженным содержанием витамина D, выраженными отклонениями в микроэлементном статусе и значительными отклонениями в спирографии, рекомендуется включение в комплексную терапию холекальциферол (препарат Аквадетрим) и витаминно-минеральный комплекс "Vitrum kids" (ежедневно, утром, натощак по 1 таб 1 раз 30 дней).

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ахмедова Д.И. Влияние физической активности на формирование гармонично развитого и здорового поколения / Д.И.Ахмедова, Ахмедова Н.Р., К.Ш.Салихова //Материалы междунар. конференции «Достижения и перспективы специализированной медицинской помощи детям (Узбекская модель). Ташкент, 2015, - С. 25-26.
2. Алексеева О.В. Клиническое значение дисбаланса минералов и микроэлементов при бронхиальной астме у детей: дис... канд. мед. наук: Москва 2003 124с
3. Анохин, М. И. Компьютерная спирометрия у детей/ М. И. Анохин. - М.: Бином, 2012. - 104 с.
4. Анохина, Т. Н. Трудная для контроля бронхиальная астма: всегда ли это тяжелая форма заболевания? / Т. Н. Анохина, А. С. Белевский // Астма и аллергия. – 2016. – № 2. – С. 31-36.
5. Архипов В. В. Контроль над бронхиальной астмой в России: результаты многоцентрового наблюдательного исследования НИКА / Архипов В. В., Григорьева Е.В., Гавришина Е. В. //Пульмонология. – 2014. –Т.6.– С.87-93.
6. Ашурова Д.Т. Клинико-иммунологическая характеристика синдрома бронхиальной обструкции у детей раннего возраста.// Материалы 9 съезда педиатров России, Москва. - 2001. –С. 54.
7. Бабушкина А.В. Острые респираторные вирусные заболевания и бронхообструктивный синдром /А.В.Бабушкина // Украинский медицинский журнал. – 2011. – Т. 81, № 1. – С. 69-74.
8. Балаболкин, И.И. Атопия и аллергические заболевания у детей / И.И.Балаболкин // Педиатрия.–2013.–№ 6.–С. 4-7, 99-102.
9. Балаболкин И.И. Бронхиальная астма у детей [// М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агенство». – 2015. – 144 с.
10. Балаболкин И. И. Современные подходы к терапии бронхиальной астмы у детей : научное издание / И. И. Балаболкин

// Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского. - М., 2016. - Том 95
№4. - С. 131-136. - Библиогр.: 24 назв.

11. Балаболкин, И.И. Иммунокорректирующая терапия в комплексном лечении детей с аллергией / И.И. Балаболкин // Лечащий врач. - 2015. - № 7. - С. 40-43.

12. Балаболкин, И.И. Ранняя диагностика и профилактика респираторной аллергии у детей / И.И. Балаболкин // Аллергология и иммунология в педиатрии. - 2014. - № 1. - С. 2-3.

13. Баранова А.А., Балаболкина И.И. Детская аллергология. Под ред.,. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.

14. Бобоев А.Т., Хотамов Х. М. Диагностическая значимость цитокинового профиля у пациентов с бронхиальной астмой // Матер. Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Непрерывное образование медицине: вчера, сегодня, завтра». - Ташкент, 2012. - С. 223-224.

15. Бродская О.Н. Бронхиальная астма с частыми обострениями: факторы риска и меры профилактики [Текст] / О.Н. Бродская // Практическая пульмонология. - 2016. - №3. - С. 11-18.

16. Волков И.К. Дифференциальная диагностика бронхообструктивного синдрома у детей / И.К. Волков // Медицина неотложных состояний. - 2013. - №48(1). - С.125-128.

17. Геппе Н.А. Фармакотерапия бронхиальной астмы у детей.

Комбинированная бронхолитическая терапия бронхиальной астмы у детей // Consilium Medicum. - Педиатрия. - 2007. - №1. 38-42.

18. Геппе, Н.А. Перспективы развития и проблемы детской пульмонологии в России // Пульмонология. - 2007. - № 4. - С. 5-6.

19. Геппе Н.А. Возможности комбинированной бронхолитической терапии у детей с бронхиальной астмой [Текст] / Н.А. Геппе, Л.С. Старостина, В.С. Малышев, Т. Берая // Трудный пациент. - 2010. - №10. - С27-33.

20. Геппе Н.А. Причины бронхиальной обструкции у детей и направления терапии / Н.А. Геппе, Н.А. Селивёрстова, В.С.

Малышев и др. //Рус. мед. журн. Педиатрия. – 2011. - №22. – С. 21–25.

21. Геппе Н.А. Дискуссионные вопросы бронхиальной астмы у детей / Н.А. Геппе // Современная педиатрия. - 2012. - № 8 (48). - С.76.

22. Геппе Н.А. Эффективность комбинированной терапии бронхиальной астмы у детей в условиях реальной амбулаторной практики / Н.А. Геппе, Н.Г. Колосова, А.Р. Денисова, О.В. Батырева и др. //Медицинский Совет. – 2014. - №14. С. 50-56.

23. Геппе, Н.А. Актуальность проблемы бронхиальной астмы у детей// Педиатрия. — 2012. — Т. 91, №3. — С. 76—82.

24. Геппе, Н.А. Бронхиальная астма у детей. Диалог с родителями / Н.А. Геппе, В.А. Ревякина, Н.Г. Астафьева // М.: Медиа Сфера. –2014. – 70 с.

25. Геппе, Н.А. Рациональная терапия ингаляционными кортикостероидами при бронхиальной астме у детей/ Н.А. Геппе, Н.Г. Колосова, С.И. Шаталина // Медицинский Совет. – 2016. – Т. 1, №1. – С. 63-67.

26. Геппе Н.А., Особенности терапии бронхиальной астмы в детском возрасте / Н.А. Геппе, Н.Г. Колосова, А.Р. Денисова.// Медицинский совет. – 2015. - №16. С. 38-41.

27. Германова О.Н. Клинико-иммунологические особенности обструктивного бронхита у детей с инфекциями респираторного тракта:автореф. дис. ... канд. мед. наук [Текст]/ О.Н. Германова - Ставрополь, 2011.- 23 с.

28. Гирина А.А. Острые респираторные вирусные инфекции и бронхиальная астма у детей: можно ли разорвать порочный круг? /А.А. Гирина, А.Л. Заплатников, Е.И. Бурцева, С.М. Харит, Г.Ф. Железникова, А.А. Добровольский // РМЖ. - 2014. - №21. - С.1507.

29. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (перевод 2014 г.)/ Пер. с англ. под ред. А.С. Белевского. – Москва: Российское респираторное общество, 2015. – 148 с.

30. Глотов С.И. Мониторинг легочных звуков - способ контроля бронхиальной астмы / С.И. Глотов, В.Н. Абросимов, Е.В. Аронова и др. // Ульяновский медико-биологический журнал. - 2016. - № 4. - С. 22-23.

31. Даминов Т.А. Выявление группы риска по развитию бронхиальной астмы у детей и прогнозирование отдаленных последствий заболеваний с бронхообструктивным синдромом: Даминов Т.А., Халматова Б.Т., Сотиболдисва Н.Р. Инф.письмо (№8п/53).—Т.,2015.—4 с

32. Деев, И.А. Гиперреактивность дыхательных путей при бронхиальной астме; основы патогенеза /Деев И.А., Петровский Ф.Н., Огородова Л.М. //Бюллетень сибирской медицины. – 2014. – 4. – С. 65-74.

33. Добрынина О. Д. Оптимизация ранней диагностики бронхиальной астмы у детей : Тезисы XV Российского конгресса "Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии" с международным участием / О. Д. Добрынина, В. В. Мецряков // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - М., 2016. - Том 61 N4. - С. 235-236

34. Долбня С. В., Курьянинова В. А., Абрамская Л.М. Витамин D и его биологическая роль в организме. Сообщение 2. Некальциемические эффекты витамина D / и др. //Вестник молодого ученого. – 2015. – Т. 11. – № 4. – С.24-34.

35. Дьякова С. Э. Рентгено-функциональные особенности обструктивного синдрома при бронхиальной астме у детей : Тезисы XV Российского конгресса "Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии" с международным участием / С. Э. Дьякова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - М., 2016. - Том 61 N4. - С. 236-237

36. Емельянов А.В., Роль нарушений микроэлементного гомеостаза при различных вариантах бронхиальной астмы. Дисс..канд.мед.наук, Л, 2015.— 153 с.

37. Желенина Л. А. Роль перинатальных факторов риска в формировании различных фенотипов бронхиальной астма у детей :

Тезисы XV Российского конгресса "Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии" с международным участием / Л. А. Желенина, О. В. Лаврова, Н. Б. Платонова, М. В. Куропатенко // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - М., 2016. - Том 61 N4. - С. 141

38. Жукова О. В. Концепция факторов риска в оценке влияния "атипичных" возбудителей на формирование бронхиальной астмы у детей с острым и рецидивирующим обструктивным бронхитом: научное издание / О. В. Жукова // Российский медицинский журнал. - М., 2016. - Том 22 N2P220162. - С. 77-81. - Библиогр.: 5 назв.

39. Зайков С.В. Бронхообструктивный синдром: принципы диагностики и терапии / С.В.Зайков // Украинский пульмонологический журнал. – 2016. – № 1. – С. 45-49.

40. Зайцева О.В. Бронхиальная астма и респираторные инфекции у детей / О.В. Зайцева // Медицинский Совет. – 2013. – Т.1, №1. – С.34- 41.

41. Зайцева О.В. Бронхообструктивный синдром у детей // Педиатрия.— 2015. — № 4. — С. 94-104.

42. Зайцева С.В. Синдром бронхиальной обструкции у детей / С.В.Зайцева, О.А.Муртазаева // Трудный пациент. – 2016. – №10 (2-3). – С. 34-39.

43. Захарова И.Н., Мальцев С.В., Боровик Т. Э. Результаты многоцентрового исследования «Родничок» по изучению недостаточности витамина D у детей раннего возраста в России // Педиатрия. Журнал им. ГН Сперанского. – 2015. – Т.94, № 1. – С. – 62-67.

44. Захарова И.Н., Климов Л. Я., Касьянова А. Н. Роль антимикробных пептидов и витамина D в формировании противoinфекционной защиты // Педиатрия им. Г. Н. Сперанского. – 2017. – Т. 96, № 4. – С. 171-179.

45. Зиядуллаев Ш. Х. Роль генеза высокоафинного гена IgE в формировании предрасположенности к бронхиальной астме

узбекской популяции // Проблемы биологии и медицины, - Самарканд, 2011. - №3 (66). - С. 56-58.

46. Зюзева, Н.А. Состояние здоровья и обеспеченность витамином D детей раннего возраста / Н.А. Зюзева, И.В. Вахлова // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2017. – Том 14, № 2. – С. 200–208.

47. Иванова Н. А. Рецидивирующая обструкция бронхов и бронхиальная астма у детей первых пяти лет жизни : научное издание / Н. А. Иванова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - М., 2016. - Том 61 N5. - С. 64-69. - Библиогр.: 40 назв.

48. Игнатова Г. Л., Родионова О.В., Захарова И.А. Сравнительный анализ показателей функции внешнего дыхания у больных бронхиальной астмой молодого возраста [и др.] // Практическая медицина. – 2013. – № 5 (74).– С. 113 – 115.

49. Калматов Р. К. Цитокиновый статус часто болеющих детей и детей с бронхиальной астмой до и после лечения : научное издание / Р. К. Калматов // Вестник новых медицинских технологий. - Тула, 2016. - Том 23 N4. - С. 112-118. - Библиогр.: 13 назв.

50. Коденцова В.М, Мендель О.И., Хотимченко С.А. Физиологическая потребность и эффективные дозы витамина D для коррекции его дефицита. Современное состояние проблемы // Вопросы питания. – 2017. – Т.86, № 2. – С. 47 – 62.

51. Кочетков А.Г. Методы статистической обработки медицинских данных [Текст] / сост. А.Г. Кочетков, О.В. Лянг, В.П. Масенко, И.В. Жиров,,С.Н. Наконечников, С.Н. Терещенко // Методические рекомендации для ординаторов и аспирантов медицинских учебных заведений, научных работников. – М.: РКНПК. – 2012. – 42 с

52. Курбачева, О. М. Современный подход к выбору терапии бронхиальной астмы: от понимания клинических фенотипов к практическим аспектам / О. М. Курбачева, К. С. Павлова, И. Е. Козулина // РМЖ. – 2013. – Т. 21, № 29. – С. 1452-1459.

53. Лебедев А.Б., Рывкин А.И., Антонова С.Н. Способы лечения тяжелого бронхообструктивного синдрома у детей раннего возраста // 12 Национ. Конгресс по болезням органов дыхания: Тез. докл. – М., 2015

54. Лебеденко А. А., Особенности клинического течения бронхиальной астмы у детей различного возраста / А. А. Лебеденко, О. Е. Семерник // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2017. – №. 7(2). – С. 198-200.

55. Лебеденко А. А., Семерник О.Е., Демьяненко А.В. Особенности нарушений функции внешнего дыхания у детей с обострением бронхиальной астмы // Современные научные исследования и инновации. – 2017. – №. 3. – С. 661-663.

56. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» - 3-е изд., испр. и доп. – М.: ИД «Атмосфера», 2018. – 108 с.

57. Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции» / Союз педиатров России [и др.]. – М.: ПедиатрЪ, 2018. – 96 с.

58. Ненашева, Н. М. Биологическая терапия бронхиальной астмы: настоящее и будущее. / Н.М. Ненашева // Consilium Medicum. – 2016. – Т. 18, № 11. – С. 30-38.

59. Нестеренко З. В. Острые респираторные заболевания у детей как причина ошибки диагноза бронхиальной астмы: Тезисы XV Российского конгресса "Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии" с международным участием / З. В. Нестеренко // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - М., 2016. - Том 61 N4. - С. 143

60. Малюжинская Н.В., Полякова О.В., Федько Н.А., Джанибекова А.С. Аллергологический анамнез, характер сенсибилизации и уровень биомаркеров аллергического воспаления у детей дошкольного возраста с бронхиальной астмой // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2016. – Т. 11, – № 1. – С. 77-79.

61. Малюжинская Н.В. Бронхиальная астма у детей / // Издательство: Волгоградский государственный медицинский университет (Волгоград) 2015 — С.112 -146

62. Мещеряков В.В. Клинические особенности и закономерности дебюта бронхиальной астмы у детей / В.В. Мещеряков, Е.Ю. Маренко, А.М. Маренко // Пульмонология. – 2012. - №4. – С.40 – 44.

63. Мещеряков В.В. Роль и место комбинированных препаратов в базисной терапии среднетяжелой бронхиальной астмы у детей / В.В. Мещеряков, Е.Л. Титова // Педиатрическая фармакология. – 2011. – Т.8. №1.– С. 40-44.

64. Мизерницкий Ю.Л. Дифференциальная диагностика и дифференцированная терапия при острой бронхиальной обструкции при ОРВИ у детей раннего возраста / Ю.Л. Мизерницкий // Практик. Мед. – 2014. – Т. 85, №9. – С. 82–89.

65. Мизерницкий Ю.Л. Оценка функционального состояния бронхолегочной системы у детей / Мизерницкий Ю.Л., Цыпленкова С.Э., Мельникова И.М. Учебное пособие для врачей. Москва. Изд-во: Аверс Плюс, 2013. – 120 с.

66. Мизерницкий Ю.Л. Клинико-функциональные критерии прогноза бронхиальной астмы в раннем детском возрасте/ Ю.Л. Мизерницкий, В.А. Павленко, И.М. Мельникова // Пульмонология. – 2015. - №4. – С. 82 – 88

67. Мизерницкий Ю.Л. Диагностика и принципы терапии острой бронхиальной обструкции у детей / Ю.Л.Мизерницкий // Педиатрия. Прил. к журн. Consilium Medicum. – 2018. – № 1. – С. 41-46.

68. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» (5-ое издание, перераб. и доп.). -М. - 2017. – 159 с.

69. Одинаева Н.Д., Яцык Г.В., Скальный А.В. Нарушения минерального обмена у детей //Российский педиатрический журнал. — 2016. — № 4.— С. 6 —10.

70. Охотнікова О.М. Синдром бронхіальної обструкції у дітей: диференційна діагностика та лікування / О.М. Охотнікова // Мистецтво лікування. – 2012. – №1 (67). – С. 45-56.
71. Петров В. И., Малюжинская Н. В., Вальмер Д. Н. Особенности аллергологического анамнеза и сенсибилизации у детей дошкольного возраста с основными фенотипами свистящих хрипов // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2013. – №. 2 (46). – С. 65-67.
72. Петров В.И., Малюжинская Н.В. Сравнительная эффективность различных вариантов терапии stepdown у детей 3-6 лет с бронхиальной астмой, получающих терапию ингаляционными глюкокортикостероидами // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2013. – №. 1 (45). – С. 17-20
73. Петровская, М.И. Часто совершаемые ошибки при диагностике и лечении бронхиальной астмы у детей / М.И. Петровская, М.Д. Бакрадзе // Медицинский Совет. – 2014. - №14. – С.39-45.
74. Пигарова, Е. А. Влияние витамина D на иммунную систему / Е. А. Пигарова, А. В. Плещеев, Л. К. Дзеранова // Иммунология. – 2015. – Т. 36, № 1. – С.62-66.
75. Рис Дж. Диагностические тесты в пульмонологии / Дж. Рис; пер. с англ. – М.: Медицина, 1994. – 240 с.
76. Сенцова Т.Б., Ворожко И.В., Черняк О.О. Полиморфизм гена VDR у детей с аллергическими заболеваниями // Российский аллергологический журнал. – 2016. – № 2. – С. 32-35.
77. Савельев, Б. П. Функциональные параметры системы дыхания у детей и подростков: руководство для врачей / Б. П. Савельев, И. С. Ширяева. - М.: Медицина, 2001. - 232 с.
78. Сероклинов В.Н. Бронхообструктивный синдром у детей: учеб. пособие для врачей / В.Н.Сероклинов, А.В.Федоров, И.А.Пономарева. – Барнаул : АГМУ, 2010. – 49 с. 37. Симбирцев А.С. Цитокины в диагностике и лечении заболеваний органов дыхания // Российская ринология. – 2014. – № 1. – С. 38-40.

79. Скальный А.В., Быкова А.Т., Скальная М.Г., Шарыгин Р.Х., Алексеенко Е.Э., Велданова М.В./Выявление и коррекция нарушений обмена макро- и микроэлементов // Методические рекомендации. М., 2010. — 32 с.

80. Солдатов, А. А. Механизмы аллергической реакции немедленного типа, препараты и методы специфической иммунотерапии / А. А. Солдатов, Ж. И. Авдеева, Н. В. Медуницын // Иммунология. – 2016. – Т. 37, № 1. – С. 51 – 60.

81. Соловьева Н.А. Клинико-патогенетические варианты бронхообструктивного синдрома у детей грудного возраста: Н.А. Соловьева / Дисс...канд. мед.наук. 14.01.08. – Красноярск –2014,- 115 с.

82. Сорока Ю.А., Чернышева О.Е., Левченко С.А., Фоменко Т.А. Алгоритм оказания неотложной помощи детям раннего возраста с бронхообструктивным синдромом // Педиатрия на пороге третьего тысячелетия: Сб. науч. трудов - Донецк, 2012. - С.82-86.

83. Сорока Ю.А. Бронхообструктивный синдром в педиатрической практике / Ю.А.Сорока // Здоровье ребенка. – 2016. – Т.2, №2. – С.5-14.

84. Сорока Ю.А. Искусственное вскармливание как один из факторов риска развития бронхообструктивного синдрома у детей раннего возраста / Ю.А.Сорока, О.Е.Чернышева // Здоровье ребенка. – 2012. – № 7 (42). – С.60-62.

85. Сотиболдиева Н.Р. Прогнозирование отдаленных последствий заболеваний с бронхообструктивным синдромом у детей: Сотиболдиева Н.Р. автореф. дисс ... канд. мед. наук. 14.00.09. Ташкент 2011. – 24 с.

86. Старостина Л.С. Функция внешнего дыхания у детей раннего возраста с различными заболеваниями бронхолегочной системы: автореф. дис. ... канд. мед. наук [Текст] / Л.С Старостина - Москва, 2009. - 24 с.

87. Сюракшина, М.В. Функциональная характеристика лёгких при бронхиальной астме у детей первых лет жизни / М.В.

Сюракшина, О.Ф. Лукина, И.И. Балаболкин // Рос. вестник перинатологии и педиатрии. – 2008. – Т.53, №4. – С.28-34.

88. Теблосев К.И., Фомина К.А., Жилев Е.В. Оценка влияния различных факторов на прогрессирование хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы: результаты долгосрочного когортного исследования // Терапия — 2016. – № 5. – С. 62-69.

89. Таточенко В.К. Болезни органов дыхания у детей: практ. рук. / В.К.Таточенко. – М.: ПедиатрЪ, 2012. – 479 с. 48. Терещук В.И. Клинико-иммунологическая характеристика рецидивирующего бронхита у детей и роль иммунокоррекции : дис. ...канд.мед.наук: 14.00.09 / – М., 2015. – 173 с.

90. Фурман, Е.Г. Компьютерный анализ респираторных шумов при бронхиальной астме у детей [Текст] / Е.В. Яковлева, С.В. Малинин, Г. Фурман, В. Соколовский // Клиническая медицина. – 2014. - Т. 6, №1. - С.83-88.

91. Хаитов, Р. М. Аллергология и иммунология. Национальное руководство / Р. М. Хаитов, Н. И. Ильина. - М.: Гэотар-Медиа, 2014. - 656 с.

92. Хаитова Н. М. Иммунокорригирующая терапия в комплексном лечении подростков с бронхиальной астмой : научное издание / Н. М. Хаитова, Ш. Х. Зиядуллаев, Н. Р. Аралов // Вестник последипломного медицинского образования. - М., 2011. - N4. - С. 39-41

93. Халматова Б.Т. Отдаленные последствия бронхообструктивного синдрома у детей // Б.Т.Халматова, Н.Р.Сотиболдиева, Д.Т. Абдуллаева. Врач-аспирант –Воронеж, 2010.- 6 (43).- С.57-61.

94. Черкашин Д.В., Шарова Н.В., Кучмин А.Н. Спирография в клинической практике// под ред. А. С. Свистова. – Спб.: Политехника, 2014. 139 с.

95. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Бушманов А.Ю.и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и

лечению бронхиальной астмы: Российское респираторное общество//

Пульмонология. – 2014. – №2. - С.11-32.

96. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Чикина С.Ю., Черняк А.В., Калманова Е.Н. Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по использованию метода спирометрии //Пульмонология. – 2014. - №6. – С. 11-24.

97. Шамансурова Э. А. Выявляемость бронхиальной астмы у детей-подростков в Узбекистане : научное издание / Э. А. Шамансурова, С. А. Убайдуллаева // Педиатрия. - Ташкент, 2016. - N3. - С. 39-41. - Библиогр.: 8 назв.

98. Шамсиев Ф.М. Дифференцированный подход к терапии детей с бронхиальной астмой / Ф.М.Шамсиев, Н.Х.Мирсалихова, Н.Д.Азизова [и др.] // Материалы международной конференции «Достижения и перспективы специализированной медицинской помощи детям (Узбекская модель). Ташкент, 2015, - С. 129-130.

99. Шамсиев Ф.М. Особенности некоторых показателей иммунитета при бронхиальной астме у детей / Ф.М.Шамсиев, Н.Х.Мирсалихова, Р.А.Мусажанова [и др.] // Материалы республиканской научнопрактической конференции «Замонавий педиатрия: долзарб вазифалари ва уларни ечиш йуллари. Ташкент, 2015, - С. 308-309.

100. Шамсиев Ф. М. [и др.]. Роль и значение микроэлементов при бронхиальной астме у детей : научное издание / // Педиатрия. - Ташкент, 2016. - N4. - С. 149-153. - Библиогр.: 8 назв.

101. Шевелев С.Э. Особенности нарушений минерального обмена и возможные пути их коррекции у больных бронхиальной астмой. Автореф. дисс.... канд.мед.наук. —Спб, 2018.— 27 с.

102. Юлдашев И. Р. Бронхиал астма билан хасталанган болаларни даволашда вирусга қарши дори воситаларини қўллашим кониятлари :научноеиздание / И. Р. Юлдашев, Н. Ч. Абдуллаев , С. И. Юлдашев // Педиатрия. - Ташкент, 2017. - N2. - С. 58-60. - Библиогр.: 5 назв.

103. Anto J. M., Bousquet J., Akdis M. Mechanisms of the Development of Allergy (McDALL): introducing novel concepts in allergy phenotypes / [et al.] // Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2017. – Vol. 139, № 2. – P. 388-399.

104. Albano, E. Review article: role of oxidative stress in the progression of nonalcoholic steatosis/ E. Albano [et al.] // Alimentary pharmacology & therapeutics.- 2015.-№22.- P.71-73.

105. Arteh, J. Prevalence of vitamin D deficiency in chronic liver disease/ J. Arteh, S. Narra, S. Nair // Dig Dis Sci.-2012.-№.55.-P.2624-8.

106. Autier P., Mullie P., Macacu A. Effect of vitamin D supplementation on non-skeletal disorders: a systematic review of meta-analyses and randomised trials / [et al.] // The Lancet Diabetes & Endocrinology. – 2017. – Vol. 5, № 12. – P. 986-1004.

107. Bacharier L.B., Boner A., Carlsen K.H. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report / [et al.] // Allergy. – 2018. – T. 63.– №. 1. – C. 5-34.

108. Bikle, D.D. Vitamin D: Newly discovered actions require reconsideration of physiologic requirements/ D.D. Bikle // Trends in Endocrinology and Metabolism. 2012. V. 21. № 6. P. 375–384.

109. Baraldo S. Structural alterations in childhood asthma are not dependent on eosinophilic inflammation / S. Baraldo, G. Turato, E. Bazzan // Eur. Respir. J. – 2018. – Vol. 32. – P. 337s.

110. Bime C. Measurement characteristics of the childhood AsthmaControl Test and a shortened, child-only version / C. Bime, J.K. Gerald, C.Y. Wei, J.T. Holbrook, W.G. Teague, R.A. Wise, L.B. Gerald. NPJ Prim Care Respir Med. – 2016. – Vol. 26. – P. 16075 – 16079

111. Bradding P, Arthur G. Mast cells in asthma – state of the art. Clin Exp Allergy(2016)46:194–263.

112. Brugha R, Mushtaq N, McCarthy NE, Stagg AJ, Grigg J. Respiratory tract dendritic cells in paediatric asthma. Clin Exp Allergy(2015)45:624–31.

113. Casciano J., Krishnan J.A., Small M.B. Burden of asthma with elevated blood eosinophil levels // BMC pulmonary medicine. – 2016. – Vol. 16, №1. – P. 100. DOI 10.1186/s12890-016-0263..

114. Casciano J., Krishnan J., Buatti M. S. Progression to Uncontrolled Severe Asthma: A Novel Risk Equation // Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy. – 2017. – Vol. 23, № 1. – P. 44-50.

115. Cassim R., Russel M. A., Lodge C.J. The role of circulating 25 hydroxyvitamin D in asthma: a systematic review/// Allergy. – 2015. – Vol. 70, № 4. –P. 339-354.

116. Castanhinha S, Sherburn R, Walker S, Gupta A, Bossley CJ, Buckley J, et al. Pediatric severe asthma with fungal sensitization is mediated by steroid-resistant IL-33. J Allergy Clin Immunol(2015)136:312–22.

117. Chang, J. E. Aspirin-sensitive asthma and upper airway diseases/ J. E. Chang, W. Chin, R. Simon // American journal of rhinology & allergy. – 2012. – Vol. 26, № 1. – P. 27-30.

118. Chauchan A, Singh M, Agarwal A, et al. Correlation of TLSP, IL-33, and CD4+, CD5+, Fox P3+, T regulatory (Treg) in pediatric asthma. J Asthma. 2015;52:868–872.

119. Cockcroft, D. W. Allergen-induced asthma / D. W. Cockcroft // Can Respir J. -2014. – Vol. 21 №5. – P. 279–282.

120. Del Giacco S. R., Firrinu D., Brjermer L. Exercise and asthma: an overview // European clinical respiratory journal. – 2015. – DOI: 10.3402/ecrj.v2.27984.

121. Duijts L, Granell R, Sterne JA, et al. Childhood wheezing phenotypes influence asthma, lung function and exhaled nitric oxide fraction in adolescence. EurRespir J. 2016;47:510–519.

122. Dunican, E. M. The Role of type 2 inflammation in the pathogenesis of asthma exacerbations / E. M. Dunican, J. V. Fahy // Annals of the American Thoracic Society. – 2015. – Vol. 12 (2). – P.144- 149.

123. GINA 2017 Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. – The Global Initiative of Asthma. - URL:

https://ginasthma.org/wpcontent/uploads/2016/01/GINA_Report_2015_Aug11-1.pdf

124. GINA 2018 Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. - The Global Initiative of Asthma. - URL:<https://ginasthma.org/download/832/>

125. Groot C., van Roon N.D.H., Storm H. Vitamin D reduces eosinophilic airway inflammation in nonatopic asthma // Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2015. – Vol. 135, № 3. – P. 670-675.

126. Grzelewski T, Stelmach W, Stelmach R, et al. Spirometry-adjusted fraction of exhaled nitric oxide allows asthma diagnosis in children, adolescents, and young adults. *Respir Care*. 2016;61:162–172.

127. Gupta A, Dimeloe S, Richards DF, Chambers ES, Black C, Urry Z, et al. Defective IL-10 expression and in vitro steroid-induced IL-17A in paediatric severe therapy-resistant asthma. *Thorax*(2014)69:508–15.

128. Habernau Mena A, Del Pozo Abejón V, Rodríguez Vidigal FF, et al. Role of periostin in uncontrolled asthma in children. (DADO study). *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2017. January;27:doi:10.18176/jiaci.0144. [Epub ahead of print].

129. Hammer SC, Sonneveld LJH, van de Kant KDG, et al. Introduction of a new paediatric asthma guideline: effects on asthma control levels. *Pediatr Allergy Immunol*. 2017. May;28(3):266–272.

130. Hashimoto, M.D.Y., Y. Nishimura, M.D., H. Maeda, M.D., and M. Yokoyama, M.D. Assessment of Magnesium Status in Patients with Bronchial Asthma // *Juoraal of Asthma*. 2015, Vol.37. N6.— P.489-496.

131. Hasselmark B.A. L., Malmgren R., Zetterstrom O., Unge G. Selenium supplementation in intrinsic asthma // *Allergy*. —2013. — Vol. 48.— N1.—P.30-36.

132. Howard R., Belgrave D., Papastamoulis P. Evolution of IgE responses to multiple allergen components throughout childhood / [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2018. - DOI: 0.1016/j.jaci.2017.11.064.

133. Inoue Y., Izuhara K., Ohta S. No increase in the serum periostin level is detected in elementary school-age children with allergic diseases // *Allergology International*. – 2015. – Vol. 64, № 3. – P. 289-290.

134. Inoue T, Akashi K, Watanebe M, et al. Periostin as a biomarker for diagnosis of pediatric asthma. *Pediatric Allergy Immunol*. 2016;27:521–526.

135. James A, Hedlin G. Biomarkers for the phenotyping and monitoring of asthma in children. *Curr Treat Options Allergy*. 2016;3:439–452.

136. Kim M. A., Yoon M. K., Lee Y. S. Clinical implication of the serum periostin level for differentiating phenotypes of NSAID hypersensitivity // *Allergology International*. – 2016. – Vol. 65, № 4. – P. 492-494.

137. Konradsen JR, Nordlund B, Onell A, et al. Severe childhood asthma and allergy to furry animals: refined assessment using molecular-based allergy diagnostics. *Pediatr Allergy Immunol*. 2014;25:187–192.

138. Konradsen JR, Skantz E, Nordlund B, et al. Predicting asthma morbidity in children using proposed markers of Th2-type inflammation. *Pediatr Allergy Immunol*. 2015;26:772–779.

139. Korevaar DA, Westerhof GA, Wang J, Cohen JF, Spijker R, Sterk PJ, et al. Diagnostic accuracy of minimally invasive markers for detection of airway eosinophilia in asthma: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med*(2015)3:290–300.

140. Kumar R.M., Pajanivel R, Koteeswaran G. Correlation of total serum immunoglobulin E level, sputum, and peripheral eosinophil count in assessing the clinical severity in bronchial asthma // *Lung India: official organ of Indian Chest Society*. – 2017. – Vol. 34, № 3. – P. 256-261.

141. Mallol J., Crane J., von Mutius C. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) phase three: a global synthesis / [et al.] // *Allergologia et immunopathologia*. – 2013. – Vol. 41, № 2. – P. 73-85.

142. Manousaki D., Paternoster P., Standl M. Vitamin D levels and susceptibility to asthma, elevated immunoglobulin E levels and atopic dermatitis: A Mendelian randomization study // PLoS medicine. – 2017. – Vol. 14, № 5. – P.e1002294. - DOI: 10.1371/journal.pmed.1002294.

143. Martineau A. R., Jolliffe D. A., Hooper R. L. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data // British Medical Journal. – 2017. – Vol. 356. - DOI: doi.org/10.1136/bmj.i6583.

144. Morán-Auth, Y. Vitamin D status and gene transcription in immune cells/ Y. Morán-Auth [et al.] // Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology. 2013. V. 136. P. 83–85.

145. Mutt, S.J. Vitamin D and adipose tissue-more than storage/ S.J. Mutt [et al.]// Frontiers in physiology.- 2014.-№5.-P.228-233.

146. Muehleisen, B. Vitamin D in allergic disease: Shedding light on a complex problem/ B. Muehleisen [et al.]// Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2013. V. 131. № 2. P. 324–329.

147. Nadeem, A. Airway and systemic oxidant-antioxidant dysregulation in asthma: A possible scenario of oxidants spill over from lung into blood/ A. Nadeem [et al.] //Pulmonary Pharmacology & Therapeutics.-2014.-V.29(1).-P.31-40

148. Naik, S. R. Inflammation, allergy and asthma, complex immune origin diseases: mechanisms and therapeutic agents / S. R. Naik, M. S. Wala // Recent patents on inflammation & allergy drug discovery. – 2013. – Vol. 7, № 1. – P. 62-95.

149. Nazarian, S. Vitamin D3 supplementation improves insulin sensitivity in subjects with impaired fasting glucose/ S. Nazarian [et al.] // Translational Research. 2011. V. 158. № 5. P. 276–281.

150. Nhu, Q. M. Tissue remodeling in chronic eosinophilic esophageal inflammation: parallels in asthma and therapeutic perspectives / Q. M Nhu, S. S. Aceves //Frontiers in medicine. – 2017. – Vol. 4, № 128. - DOI: doi.org/10.3389/fmed.2017.00128.

151. Oberle AJ, Mathur P. Precision medicine in asthma. *Curr Opin Pulm Med*(2017)23:254–60.

152. Pescatore, A. M. A simple asthma prediction tool for preschool children with wheeze or cough / A. M. Pescatore, C. M. Dogaru, L. Duembgen, M. Silverman // *The journal of allergy and clinical Immunology*. –2014. –Vol.133 №1. – P. 111–118.

153. Pojsupap S., Iliriani K., Sampaio T. Z. A. L. Efficacy of high-dose vitamin D in pediatric asthma: a systematic review and meta-analysis // *Journal of Asthma*. – 2015. – Т. 52. – №. 4. – С. 382-390.

154. Raissy, H. H. Benefits and Risks of Long-Term Asthma Management in Children: Where Are We Heading? // *Drug safety*. – 2017. – Vol. 40, № 3. – P. 201-210.

155. Rance, K. Management of Acute Loss of Asthma Control: The Yellow Zone/ K. Rance // *Journal for Nurse Practitioners*. 2016. V. 12. № 9. P. 613–621.

156. Ravindran, C. Asthma phenotypes / C. Ravindran // *Medicine*.- 2012. - №22. - P. 367–369.

157. Saglani S, Fleming L. How to manage a child with difficult asthma? *Expert Rev Respir Med*(2016)10:873–9.

158. Samaha, H.M. Vitamin D and markers of airway inflammation in asthma/ H.M. Samaha [et al.]// *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*. 2015. V. 64. № 4. P. 779–783.

159. Sánchez-García, S. Biomarkers in inflammometry pediatric asthma: utility in daily clinical practice /S. Sánchez-García, A. M. Habernau, S. Quirce // *European clinical respiratory journal*. – 2017. – Vol. 4, №. 1. – A. 1356160. - DOI:10.1080/20018525.2017.1356160.

160. Sarah, D. Regulatory T cells, inflammation and the allergic response. The role of glucocorticoids and Vitamin D/ D. Sarah [et al.]// *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* .-2010.- №120(2).-P.86-95.

161. Sarah, V. I. Effects of ultraviolet light on human serum 25-hydroxyvitamin D and systemic immune function/ V. I. Sarah [et al.] // *the Division of Applied Medicine*.- 2012.-V.12.-P. 1554-1561.

162. Schatz, M. Phenotypes determined by cluster analysis in severe or difficult-to-treat asthma/ M. Schatz [et al.]// *Journal of Allergy and Clinical Immunology* .-2014.133(15).-P.49-56.

163. Schatz, M. The Allergic Asthma Phenotype/ M. Schatz [et al.]// *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2014. V. 2. № 6. P. 645–648.

164. Schiphof-Godart L., van der Wiel E., Ten N. H. Hacken Development of a tool to recognize small airways dysfunction in asthma (SADT)// *Health and quality of life outcomes*. – 2014. – Vol. 12, № 1 (155). – P. 1-8.

165. Schleich, F.N. Distribution of sputum cellular phenotype in a large asthma cohort: predicting factors for eosinophilic vs neutrophilic inflammation/ F.N. Schleich [et al.]// *BMS Pulm Med*.-2013.-V.13.-P.11-23

166. Scichilone, N. Diagnosis and management of asthma in the elderly/ N. Scichilone [et al.]// *European Journal of Internal Medicine*. 2014. V. 25. № 4.P. 336–342.

167. Serrano, C.C. Guidelines for Severe Uncontrolled Asthma/ C.C. Serrano [et al.] // *Archivos De Bronconeumologia*. 2015. V. 51. № 5. P. 235–246.

168. Shafiuddin, S. Broncho-alveolar macrophages express chemokines associated with leukocyte migration in a mouse model of asthma/ S. Shafiuddin [et al.]// *Cellular Immunology* .-2013.-№12(1).P. 159–169

169. Singer, F. Exhaled nitric oxide in symptomatic children at preschoolage predicts later asthma [Text] / F. Singer, I. Luchsinger, D. Inci, N.Knauer, [et al] // *Allergy*. – 2013. - №68. – P. 531–538.

170. Shemesh, E. Asthma: The past, future, environment, and costs/ E. Shemesh [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2017. V. 140. № 3. P. 688–689.

171. Smith SG, Chen R, Kjarsgaard M, Huang C, Oliveria J-P, O'Byrne PM, et al.Increased numbers of activated group 2 innate lymphoid cells in the airways of patients with severe asthma and

persistent airway eosinophilia. // *J Allergy Clin Immunol*(2016)137:75–86.

172. Somashekar, A. R., Ramakrishnan K. G. Evaluation of asthma control in children using Childhood—asthma control test (C-ACT) and Asthma therapy assessment questionnaire (ATAQ) // *Indian pediatrics*. – 2017. – Vol. 54, № 9. – P. 746-748.

173. Sypniewska G., Krintus M., Fulgheri G. 25-Hydroxyvitamin D, biomarkers of eosinophilic inflammation, and airway remodeling in children with newly diagnosed untreated asthma / [et al.] // *Allergy and asthma proceedings*. – 2017. – Vol.38, № 3. – P. 29-36.

174. Szefer, S. J. Advances in pediatric asthma in 2013: Coordinating asthma care [Text] / S. J. Szefer // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2014. – Vol. 133 №3. - P. 654-661.

175. Tran TN, Khatry DB, Ke X, et al. High blood eosinophilic count is associated with more frequent asthma attacks in asthma patients. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014;113:19–24.

176. Ullmann N, Bossley CJ, Fleming L, Silvestri M, Bush A, Saglani S. Blood eosinophil counts rarely reflect airway eosinophilia in children with severe asthma. *Allergy*(2013)68:402–6.

177. Wacker M. Vitamin D – effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation / M. Wacker, M.F. Holick // *Nutrients*. – 2013. – Vol. 10, № 5. – P. 111–148

178. Wagner, C.L. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents / C.L. Wagner, F.R. Greer // *Pediatrics*. – 2008. – Vol. 122, № 5. – P. 1142–1152.

179. Weinmayr G., Weiland S. K., Björkstén B. Atopic sensitization and the international variation of asthma symptom prevalence in children / // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. – 2017. – Vol. 176, № 6. – P. 565-574

180. Wenzel, S. E. Emergence of Biomolecular Pathways to Define Novel Asthma Phenotypes. Type-2 Immunity and Beyond / S. E. Wenzel // *American journal of respiratory cell and molecular biology*. – 2016. – Vol. 55, № 1. – P. 1-4.

181. Xie, M., Wenzel S. E. A global perspective in asthma: from phenotype to endotype / M. Xie // Chinese medical journal. – 2013. – Vol. 126, № 1. – P. 166-169. Yilmaz I., Terl M. Asthma management: A new phenotype, based approach using presence of eosinophilia and allergy / I. Yilmaz // Allergy. – 2017. – Vol. 72, № 10. – P. 1587-1589.

182. Yao TC, Ou LS, Lee WI, et al. Exhaled nitric oxide discriminates children with and without allergic sensitization in a population-based study. Clin Exp Allergy. 2011;41:556–564.

183. Yilmaz I., Terl M. Asthma management: A new phenotype, based approach using presence of eosinophilia and allergy / I. Yilmaz // Allergy. – 2017. – Vol. 72, № 10. – P. 1587-1589.

184. Yong S. J. Body mass index and asthma in United States // Arch intern Med. – 2011. – Vol. 161, №13. – P. 1605-1611.

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА I. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ РАЗВИТИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ	6
1.1. Современное представление о развитии бронхиальной астмы у детей.....	6
1.2. Особенности цитокинового статуса при бронхиальной астме у детей.....	10
1.3. Участие микроэлементов в развитии бронхолегочной патологии и основных звеньях патогенеза бронхиальной астмы у детей	13
1.4. Роль витамина D в формировании бронхиальной астмы у детей	17
ГЛАВА II. ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА, МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И СХЕМЫ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ	21
2.1. Общая характеристика обследованных детей.....	21
2.2. Методы исследования	22
2.3. Характеристика разработанных комплексных схем терапии	26
ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ БОЛЬНЫХ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ	30
3.1. Клиническая характеристика и функциональные особенности у детей с бронхиальной астмой	30
3.2. Особенности цитокинового и гуморального иммунитета у детей с бронхиальной астмой.....	35
3.3. Характеристика микроэлементного статуса у детей с бронхиальной астмой и его корреляционная взаимосвязь с иммунологическими параметрами	42

3.4. Характеристика витамина D у детей с бронхиальной астмой и его корреляционная взаимосвязь с клиническими, функциональными, и иммунологическими параметрами	50
ГЛАВА IV. ОБОСНОВАНИЕ КОМПЛЕКСНОГО ПОДХОДА К ЛЕЧЕНИЮ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ	61
4.1. Влияние комплексной дифференцированной терапии на клинико-иммунологические показатели у детей с бронхиальной астмой	62
4.2. Влияние комплексной терапии на микроэлементный статус, содержание витамина D и функциональные возможности лёгких у детей с бронхиальной астмой	69
4.3. Катамнестическое наблюдение за детьми с бронхиальной астмой	73
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	80
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	88
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	89

**ТУРАЕВА НАФИСА ОМАНОВНА
ШАМСИЕВ ФУРКАТ МУХИТДИНОВИЧ
МУХАММАДИЕВА ЛОЛА АТАМУРАДОВНА
РУСТАМОВА ГУЛНОЗА РУСТАМОВНА**

«БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА У ДЕТЕЙ»

(МОНОГРАФИЯ)

“TIBBIYOT KO‘ZGUSI” NASHRIYOTI

Mas‘ul muharrir — Madina Mirzakarimova

Musahhah — Olim RAXIMOV

Texnik muharrir — Nodir Isayev

Dizayner va sahifalovchi — Shahobiddin Zamonov

**“TIBBIYOT KO‘ZGUSI” bosmaxonasida chop etildi.
Samarqand shahar, Dabbet ko‘chasi, 40-uy.**

Bosishga 23.02.2022 ruxsat etildi. Bayonnoma raqami: 7
Bichimi 60x84^{1/16}. “Times New Roman” garniturasida. 5.35 bosma taboq.
Adadi: 200 nusxa. Buyurtma raqami: 12 / 12.04.2022
Tel: (99) 448-80-19.

