Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**

**КРИМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**ім. С.І. ГЕОРГІЄВСЬКОГО**

**МОРОЗОВА КАТЕРИНА МИКОЛАЇВНА**

**УДК: 616.248-058.86+616-018.4+616-08:615:615.834**

**ХАРАКТЕРИСТИКА СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ**

**КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ,**

**І КОРЕКЦІЯ ВИЯВЛЕНИХ ПОРУШЕНЬ НА**

**РІЗНИХ ЕТАПАХ РЕАБІЛІТАЦІЇ**

14.01.10 – педіатрія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

**Сімферополь – 2008**

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Кримському державному медичному університеті

ім. С.І. Георгієвського МОЗ України.

**Науковий керівник:** доктор медичних наук, професор

**Каладзе Микола Миколайович,**

Кримський державний медичний університет

ім. С.І. Георгієвського МОЗ України, завідувач

кафедри педіатрії з курсом фізіотерапії

факультету післядипломної освіти.

**Офіційні опоненти:** доктор медичних наук, професор

**Юліш Євген Ісаакович,**

Донецький національний медичний університет

ім. М. Горького МОЗ України, завідувач кафедри

пропедевтичної педіатрії;

доктор медичних наук, професор

**Лагунова Наталія Володимиріва,**

Кримський державний медичний університет ім.С.І.Георгієвського МОЗ України, завідуюча кафедри

педіатрії з курсом дитячих інфекційних хвороб.

Захист відбудеться „ 26 ” вересня 2008 р. о 13 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 52.600.01 при Кримському державному медичному університеті ім. С.І. Георгієвського МОЗ України (95006, м. Сімферополь, бульвар Леніна, 5/7).

З дисертацією можна ознайомитися в бібліотеці Кримського державного медичного університету ім. С.І. Георгієвського МОЗ України (95006, м. Сімферополь, бульвар Леніна, 5/7).

Автореферат розісланий „ 23 ” серпня 2008 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченоï ради Є.П.Смуглов

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність теми**. Відповідно до оцінки експертів ВООЗ, захворювання кісткової системи посідають четверте місце за медико-соціальній значимості після захворювань серцево-судинної системи, онкологічних захворювань і цукрового діабету (Лук'янова О.М., Омельченко Л.І., Антипкін Ю.Г., 2006; Поворознюк В.В., Корж Н.А., 2007). Проведена ВООЗ декада, присвячена кістково-м'язовій патології (The Bone and Joint Decade 2000-2010), є всесвітньою кампанією, спрямованою на поліпшення якості життя людей з патологією кістково-м'язового апарата та активізацію досліджень з діагностики, профілактики і лікування цих станів.

Дослідженнями останніх років установлено, що джерела остеопорозу дорослих лежать у дитячому і підлітковому віці, тому що саме в ці періоди накопичується більше 90% генетично детермінованої кісткової маси, що забезпечує міцність і стійкість кістяка до впливу різних несприятливих чинників протягом усього наступного життя. (Щеплягина Л.А., Круглова И.В., 2007). Останнім часом наводяться дані стосовно частоти остеопенії у дітей і особливо у підлітків. Є дані, що частота остеопенії у віці 10-16 років коливається від 45 до 58% (Щеплягина Л.А., Моисеева Т.Ю, 2004).

За останнє десятиліття проблема остеопорозу та остеопенічних станів у дітей стала значно актуальнішою (Поворознюк В.В., 2001; Арабська Л.П., 2000). Це обумовлено різними причинами, серед яких: погіршення екологічної ситуації в Україні, у тому числі і внаслідок аварії на ЧАЕС, збільшення частоти хронічної соматичної патології у дітей, зокрема, захворювань органів дихання, травлення, ендокринних захворювань, які у свою чергу негативно впливають на метаболізм кісткової тканини (КТ) у дитячому організмі. Це призводить до зниження кісткової маси, порушень мікроархітектоніки КТ із наступним збільшенням крихкості кісток і розвитком остеопорозу. Негативним чином на процеси остеогенезу в дитячому віці впливають порушення режиму фізичної активності, гормональні і метаболічні зрушення, особливо в період інтенсивного росту, коли мають місце, так звані «перегони» росту. Хоча остеопенія і остеопороз не несуть загрози для життя дітей, вони значно знижують якість життя, погіршують фізичний стан дітей.

Питання остеопенічних станів у дитячому і підлітковому віці до теперішнього часу залишаються недостатньо вивченими, як і причини їхньої появи. Треба відзначити, що до цього часу зберігається актуальність досліджень з питань патогенезу і лікування вторинного остеопорозу у дітей. Відзначено, що при хронічних соматичних захворюваннях у дітей спостерігаються порушення в структурно-функціональному стані КТ і системах, що регулюють її метаболізм (Лук'янова О.М., Омельченко Л.І., Кіпфер О.В., 2004).

У структурі захворюваності дітей провідне місце займає бронхіальна астма (БА) (Фещенко Ю.І., Юліш Є.І., 2008; Ласица О.И., Охотникова О.М., 2004; Вельтищев Ю.Е. із співавт., 2004; Балаболкин И.И., 2006). Нечасто у хворих з даною патологією, особливо на тлі застосування інгаляційних глюкокортикостероїдів (ІГКС), виявляються порушення мінерального обміну, що проявляються остеопенічними станами, причина яких може бути обумовлена впливом базисної протизапальної терапії, а також хронічним запальним процесом (Баранова И.А. та співавт., 2003; Некрасова М.Р. із співавт., 2004; Staa T., 2001). У клінічних дослідженнях останніх років показано, що не тільки системні, але й ІГКС впливають на кістковий метаболізм (Izrael E., Banerjee T., 2001, Wong C., Walsh L., 2003). Частота атравматичних переломів серед хворих, що приймають глюкокортикостероїди, в 2-3 рази перевищує звичайний рівень (Насонов Е.Л, 2002).

Незважаючи на те, що виникаючі структурно-функціональні порушення КТ у хворих на БА пов'язують переважно із застосуванням ІГКС, проте, існує безліч клініко-патогенетичних передумов, що спричиняють розвиток порушень структурно-функціональних властивостей кісткової тканини (СФВ КТ), не зважаючи на проведену терапію.

Таким чином, проблема порушень СФВ КТ у дітей при БА і пошук методів їхньої корекції є перспективними та актуальними.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри педіатрії з курсом фізіотерапії факультету післядипломної освіти Кримського державного медичного університету ім. С.І. Георгієвського: «Ефективність лікування розповсюджених захворювань у дітей на різних етапах реабілітації» (шифр 02/10, № державної реєстрації 0102U006362).

**Мета дослідження:** підвищення ефективності санаторно-курортної реабілітації дітей із бронхіальною астмою з урахуванням особливостей стану структурно-функціональних властивостей кісткової тканини.

**Завдання дослідження.**

1. Вивчити вплив основного захворювання – бронхіальної астми, окремих елементів базисної терапії, на структурно-функціональні властивості кісткової тканини лабораторних тварин в умовах експерименту.

2. Дослідити особливості фізичного розвитку дітей, котрі страждають на бронхіальну астму, залежно від віку, статі, перебігу і тривалості хвороби.

3. Оцінити структурно-функціональні властивості кісткової тканини в дітей, хворих на бронхіальну астму, залежно від статі, віку, перебігу і тривалості захворювання, фізичного розвитку дітей, проведеної терапії, наявності синдрому неспецифічної дисплазії сполучної тканини.

4. Дослідити стан кальцій-фосфорного обміну і біохімічних маркерів остеогенезу у дітей, хворих на бронхіальну астму, залежно від статі, віку, особливостей перебігу захворювання і фізичного розвитку.

5. Визначити стан маркерів кісткоутворення і резорбції кісткової тканини у дітей хворих на бронхіальну астму.

6. Оцінити вплив природних фізичних чинників на стан структурно-функціональних властивостей кісткової тканини в дітей із бронхіальною астмою.

7. Обґрунтувати доцільність використання препаратів кальцію та антигомотоксичного препарату «Остеобіос» у дітей, хворих на бронхіальну астму, на різних етапах лікування.

8. Дослідити найближчі і віддалені результати ефективності сполученого застосування фармакотерапії і санаторно-курортного лікування при корекції остеопенічного синдрому в дітей, хворих на бронхіальну астму.

*Об'єкт дослідження:* структурно-функціональні порушення кісткової тканини у дітей, хворих на бронхіальну астму.

*Предмет дослідження:* особливості структурно-функціонального стану кісткової тканини у дітей, котрі страждають на БА, пошук методів корекції виявлених порушень, оптимізація комплексної реабілітаційної терапії.

*Методи дослідження*: експериментальні, клініко-анамнестичні, лабораторні, інструментальні, статистичні методи.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Результати дослідження розширюють розуміння впливу БА і проведеної терапії на стан кісткового метаболізму у дітей.

Уперше в експерименті вивчено вплив БА на КТ, що супроводжуються порушеннями росту, диференціювання і будови кістки.

Уперше вивчено структурно-функціональні властивості кісткової тканини (СФВ КТ) у дітей з БА, що проявляються зниженням денситометричних показників, міцності, пружності та еластичності КТ і залежні від перебігу, тривалості захворювання, статі, віку і рівня фізичного розвитку (ФР).

Уперше досліджено біохімічні маркери остеогенезу у хворих на БА, ступінь зміни яких залежав від статі, віку, ступеня тяжкості, тривалості захворювання.

Уперше досліджено маркери кісткоутворення і резорбції КТ у дітей, котрі страждають БА, що залежать від статі, віку, тривалості і перебігу БА, наявності проявів синдрому неспецифічної дисплазії сполучної тканини, проведеної терапії.

Уперше відзначено вплив ІГКС на СФВ КТ, що проявляються зниженням кісткових денситометричних параметрів, зміною маркерів остеогенезу і маркерів ендокринної регуляції.

Уперше обґрунтовано необхідність раннього лікування порушень СФВ КТ і дано наукове обґрунтування доцільності диференційованої корекції остеопенічного синдрому у дітей з БА на різних етапах реабілітації. У ході дослідження виявлено, що застосування сполученої фармакотерапії препаратами Кальцемін, «Остеобіос» і комплексу санаторно-курортного лікування в дітей з БА позитивно впливає на кальцій-фосфорний гомеостаз, СФВ КТ.

Уперше науково обґрунтовано необхідність дослідження мінеральної щільності кісткової тканини і показників кісткового метаболізму у дітей з БА різного ступеня тяжкості в умовах санаторію та на амбулаторному етапі реабілітації. Виділені чинники ризику розвитку остеопенічного синдрому з метою своєчасного проведення і підвищення ефективності терапії.

**Практичне значення одержаних результатів.** Обґрунтовано доцільність проведення денситометричного обстеження у дітей з БА з метою виявлення порушень СФВ КТ.

Обґрунтовано необхідність розширення діагностичного комплексу з визначенням показників кісткового метаболізму у дітей з БА.

Визначені фактори ризику розвитку остеопенії в дітей з БА. Розроблено принципи ранньої діагностики порушень СФВ КТ при БА.

Запропоновано методи диференційованої корекції остеопенічного стану, які дозволили підвищити ефективність реабілітації в санаторно-курортних і амбулаторних умовах, поліпшити процеси ремоделювання в кістковій тканині, створити необхідні передумови для досягнення піка кісткової маси в дітей, хворих на БА.

**Результати роботи впроваджені** в клінічну практику Міжнародного дитячого медичного центру «Дружба», санаторіїв «Здравниця», «Ювілейний», «Зміна», «Променистий» м. Євпаторії, дитячої міської поліклініки м. Євпаторії, поліклініки 1-го міського дитячого клінічного об'єднання м. Сімферополя.

Матеріали дисертації використовуються в педагогічному процесі кафедри педіатрії з курсом фізіотерапії факультету післядипломної освіти Кримського державного медичного університету ім. С.І. Георгієвського.

**Особистий внесок здобувача**. Автором особисто проведений патентно-інформаційний пошук, проаналізована література, сформульована тема, актуальність, визначені мета, основні завдання дослідження, розроблена методологія дослідження. Самостійно проведена експериментальна частина роботи, відбір і формування груп, клінічне, функціональне обстеження пацієнтів, збір і підготовка матеріалу для лабораторного дослідження, статистична обробка одержаних у ході дослідження даних, теоретичний аналіз і узагальнення результатів дослідження, сформульовані висновки і практичні рекомендації, проведено впровадження одержаний результатів у лікувальну практику. Підготовлено наукові результати у вигляді публікацій і виступів на конференціях.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертації доповідалися та обговорювалися на наступних науково-практичних конференціях: наукові читання лікарів Євпаторійського курорту «Acta Eupatorica» (Євпаторія 2005, 2006, 2007); Всеукраїнській науковій конференції «Актуальні питання патофізіології» (Ялта, 2006); міжнародній науково-практичної конференції «Остеопороз: єпідемиология, клініка, діагностика, профілактика и лікування» (м.Євпаторія, 2006); Всеукраїнській науково-практичній конференції «Суглобний синдром у практиці педіатра» (Донецьк, 2007); V, VI, VII, VIII Конгресах фізіотерапевтів і курортологів АРК «Актуальні питання організації курортної справи, курортної політики і фізіотерапії» (Євпаторія, 2005, 2006, 2007, 2008); науково-практичній конференції «Актуальні питання діяльності санаторно-курортних установ у сучасних умовах» (Євпаторія, 2007); науково-практичній конференції «Актуальні питання реабілітації дітей з регіонів антропогенного забруднення» (Євпаторія 2006); науково-практичній конференції «Досягнення клінічної та експериментальної медицини» (Тернопіль, 2007); щорічних наукових читаннях «День науки» (Сімферополь, 2005, 2006, 2007); IV Конгресі педіатрів України «Сучасні проблеми клінічної педіатрії» (Київ, 2007);VII Всеукраїнській науково-практичній конференції «Питання імунології в педіатрії» (Дніпропетровськ, 2007); VII міжнародній науково-практичній конференції «Сучасні проблеми курортно-рекреаційної діяльності і технологій відновлювального лікування в умовах глобалізації»(Місхор, 2007).

**Публікації.** З теми дисертації опубліковано 12 праць, у тому числі: 5 статей у зареєстрованих ВАК українських виданнях (1 без співавторів), 7 – у матеріалах конгресів, конференцій, тезах доповідей.

**Структура й обсяг дисертації.** Дисертація складається зі вступу, огляду літератури, характеристики матеріалів і методів досліджень, чотирьох розділів власних досліджень, обговорення одержаних результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури і виконана на 216 сторінках друкованого тексту. Робота ілюстрована 23 таблицями, 70 рисунками. Бібліографія містить 140 вітчизняних і 108 іноземних авторів.

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Експериментальне дослідження.** Згідно поставленим у роботі завданням морфологічне дослідження проводили на 36 статевозрілих морських свинках, масою 500-700 г, віком 5-6 місяців, на базі віварію Кримського державного медичного університету ім. С.І. Георгієвського. Тварини склали 5 груп: I – інтактні здорові тварини; II – група контрольних тварин, у яких моделювалася БА, але лікування не проводилося; III – група тварин, яким моделювалася БА і проводилося лікування ІГКС – Фліксотидом (GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A., Польща).

Моделювання бронхіальної астми здиснювались згідно методу J. J. de Bie, 2000. Потім протягом 3 місяців морським свинкам моделювали приступи БА під впливом овальбуміну, що вводили інгаляційно. Розпилення антигену проводили за допомогою ультразвукового інгалятора «Мусон-2». Через 1 місяць, на тлі моделювання приступів БА, була проведена медикаментозна корекція. Дозування вдихуваного препарату розраховувалось із урахуванням маси тварин, частоти дихання та об’єму камери, що становить 500 см3.

З експерименту тварин виводили під ефірним наркозом шляхом декапітації. Для вивчення відбирали стегнові кістки, які піддавалися фіксації, демінералізації, заливанню в парафінові блоки. Забір матеріалу здійснювали після закінчення 30, 60, 90 доби експерименту.

**Матеріали та методи дослідження.** На базі дитячих клінічних санаторіїв: «Зміна», «Променистий», МДМЦ «Дружба» м. Євпаторії було обстежено 230 дітей у віці 7-16 років (середній вік 11,2 ± 1,4 років), хворих на БА, з них 79 (34,35%) дівчат і 151 (65,65%) хлопчик. Всі діти перебували в періоді ремісії, БА інтермітуючого перебігу діагностована у 78 (34%) дітей, легкого персистуючого перебігу в 87 (38%), середнього ступеня тяжкості – у 58 (25%), персистуючого ступеня БА важкого перебігу в 7 (3%) осіб. Тривалість захворювання до моменту спостереження у 22 (9 %) дітей була від 1 до 3 років, у 69 (30%) – від 4 до 6 років, 87 (38 %) пацієнтів – 7-9 років, і в 52 (23%) – більше 10 років. Контрольну групу (КГ) склали 30 здорових дітей. Групу порівняння (ГП) склали діти, що проживають у різних областях України (Поворознюк В.В., Віленський А.Б., Григор'єва Н.В., 2001). Основна група (ОГ) всіх дітей, хворих на БА, залежно від стану КТ була розподілена на дві: у І групу ввійшли 98 пацієнтів з остеопенією, в ІІ групу – 132 пацієнти з нормальним станом КТ. Всі групи були репрезентативними за віком і статю. Діагноз БА був верифікований на підставі даних анамнезу, об'єктивного обстеження, лабораторних і інструментальних методів дослідження (спірографія – з визначенням основних параметрів ФВД) згідно з рекомендаціями Українського консенсусу з діагностики і лікування БА в дітей. Діагноз БА з оцінкою ступеня тяжкості (інтермітуюча, персистуюча – легка, середнього ступеню і важка) установлювався відповідно до рекомендацій Міжнародних Консенсусів, а також згідно з наказом МОЗ України №767 від 27.12.2005 року. Комплексне клініко-функціональне, лабораторне обстеження проводилося в динаміці: при надходженні до санаторію (на 3-5 день) або на амбулаторному етапі: до лікування і після закінчення курсу лікувально-реабілітаційних заходів.

Методи дослідження включали докладний збір анамнезу і роботу з медичною документацією, об'єктивне і|осмотра| фізикальне| обстеження дитини, оцінку| фізичного| розвитку| за допомогою методу лінійних діаграм. Відповідно до результатів оцінки фізичного розвитку діти були розподілені на 2 категорії: діти з гармонійним і дисгармонійним розвитком (з низьким зростом, високим зростом, які відстають у масі тіла, мають надлишкову масу і діти з дефіцитом маси і зросту).

Визначався| структурно-функціональний| вік| кісткової| системи| і різниця| між| фактичним| та належним| кістковим| віком|, що характеризує| темп розвитку| кісткової| тканини|.

Дослідження СФВ КТ проводилося методом ультразвукової остоденситометрії на апараті «Ahilles+» (Lunar-General Electric Medical Systems, США) з визначенням швидкості поширення ультразвуку (ШПУ, м/с), широкополосного ослаблення ультразвуку (ШОУ, дб/Мгц), індексу щільності кісткової тканини (ІЩ %); і оцінкою одержаних даних за Z-Критерієм.

Біохімічні маркери кісткового метаболізму – концентрація загального кальцію (Са), фосфору неорганічного (Рнеорг), магнію (Mg) у сироватці крові вивчали фотометричним методом, використовуючи набори «Філісит-Діагностика» (ТОВ НВП, Україна). Розрахунковими методами визначався іонізований кальцій у сироватці крові (Cai).

Методом твердофазного імуноферментного аналізу в сироватці крові визначалися рівні кальційрегулюючих гормонів: паратгормону (ПТГ) – набором I-PTH ELISA (DSL, США), кальцитріолу (КТр) – набором 1,25 Vitamin D ELISA (Immundiagnostik, Німеччина), кальцитоніну (КТн) – набором Calcitonin ELISA (BIOMERICA, США), і гормону росту (ГР) ( Хема-Медика, Росія).

Як маркери кісткоутворення в сироватці крові нами досліджувалися рівні активності лужної фосфатази (ЛФ) – спектрофотометричним методом, і остеокальцину (ОКЦ), останній ІФА-методом набором N-MID Osteocalcin (Nordic Bioscience Diagnostics A/S, Канада). Для оцінки напруженості кісткової резорбції в ранковій сечі натще визначали рівень дезоксипіридиноліну (ДПД) ІФА-методом набором Metra DPD EIA kit (Quidel Corporation, США) у співвідношенні зі вмістом креатиніну в цій же порції сечі.

Залежно від етапу реабілітації і запропонованих способів корекції остеопенії були сформовані наступні групи:

I група – 20 дітей з БА та остеопенією перебували на традиційному санаторно-курортному лікуванні (СКЛ), що включало: I-II лікувально-руховий режим; кліматолікування: аеротерапія за II режимом, геліотерапія за ІІ режимом і таласотерапія за I-II режимом (у літній період); збалансоване харчування із включенням продуктів з підвищеним вмістом кальцію (1200-1500 мг/добу); оптимальний руховий режим, що включає комплекс лікувальної фізкультури, спортивні ігри; бальнеотерапію, масаж м'язів спини, живота, коміркової зони.

2 група – 20 дітей з БА та остеопенією, яким для підвищення ефективності традиційної санаторно-курортної реабілітації (крім літнього періоду) як коригуючий метод, вторинну остеопенію, призначався препарат Кальцемін по 1-2 таблетці 1 раз на добу наприкінці основного прийому їжі, 20-30 днів.

3 група – 20 пацієнтам на санаторно-курортному етапі призначався антигомотоксичний препарат «Остеобіос» по 10-12 крапель 2 рази на день, 20-30 днів.

В амбулаторних умовах 4 група – 18 дітей, хворих отримувала корекцію остеопенії препаратом Кальцемін.

5 групу склали 20 пацієнтів, яким на амбулаторному етапі реабілітації призначався «Остеобіос» за вищеописаними схемами.

Статистична обробка даних проводилася з використанням методів параметричної і непараметричної статистики за допомогою|посредством| статистичної програми Statistica| 6.0 (Statsoft|, США). Визначалися основні статистичні характеристики: середнє, помилка середнього і стандартне відхилення. Перевірка гіпотез щодо|касательно| рівності двох середніх виконувалася|исполняет| з використанням парного|четного| критерію Вілкоксона і U-Тесту| Манна-Уїтні. Для оцінки ступеня взаємозв'язків проводився кореляційний аналіз із обчисленням|исчислением| парних|четных| коефіцієнтів кореляції Спірмена (r).

**Результати досліджень та їхнє обговорення.** У тварин з модельованою БА, що не отримували ніякого лікування протягом 1 місяця, в області діафізу (рис.1) відзначалися виражені порушення остеогенезу, що проявлялися вповільненням формування остеонів, уповільненням перетворення ретикулофіброзної кісткової тканини в компактну. Зовнішній (ЗШГП) і внутрішній шари генеральних пластинок (ВШГП) варіювали як за загальною шириною шару, так і за товщиною пластинок. Ширина мала розходження в різних частинах на поперечному зрізі діафізу. Остеонний шар містив остеони, що мають переважно поздовжнє розташування по довжині кістки. В остеонах спостерігалося достовірне зниження (р<0,05) як товщини, так і числа циліндричних кісткових пластинок. Канали остеонів були збільшені у порівнянні з кісткою інтактних тварин. Метаепіфізарна хрящева пластинка неповністю розділяє кістковомозкові порожнини епіфізу і діафізу, виявляється тільки по периферії дуже тонка, що свідчить також і про поєднане порушення хондрогенезу в стегновій кістці.

При моделюванні БА протягом 3-х місяців у групі тварин, що не отримувала лікування, компактна кістка в області діафізу становилася більш тонкою і мала нерівномірну товщину, що зменшувалася достовірно (р<0,05) в 1,89 разів у порівнянні з даними контролю цього періоду дослідження. У порівнянні ж з аналогічним впливом тривалістю в один і два місяці товщина діафізу знижувалася відповідно в 1,23 (р<0,05) і 1,53 (р<0,05) рази. Порушення структури трубчастої кістки прогресували зі збільшенням тривалості захворювання. Найбільші зміни зазнавав остеонний шар, у якому відзначалася нерівномірність розподілу остеонів і їхнє розрідження (рис.1).

У тварин, що отримували фліксотид, протягом 1 місяця в області діафізу товщина компактної кістки достовірно (р<0,05) зменшувалася як у порівнянні з інтактними тваринами, так із тваринами, яким лікування не проводилося. На поперечному зрізі діафіз значно розрізнявся за товщиною компактної кістки в різних ділянках. Спостерігалася нерівномірність ширини ЗШГП і ВШГП. Остеонний шар мав незрілу структуру. Між сформованими остеонами розташовувалися неправильної форми острівці матриксу з низькою мінералізацією, що мають слабко базофільне забарвлення. Метаепіфізарна пластинка була представлена переважно двома зонами хряща – зоною дефінітивного хряща і зоною деструкції, що розглядалося як порушення диференціювання КТ (рис.2).

Вивчення впливу БА з одночасним проведенням терапії фліксотидом дозволило встановити, що через 3 місяці даного впливу в стегновій кістці відбувалося значне стоншення кісткової тканини в складі компактної кістки діафізу та у складі кісткових трабекул губчастої кістки. Зазначений процес супроводжувався одночасним тотальним збільшенням розмірів каналів остеонів і кісткових лакун, що набувають міхурцевоподібну форму. Розподіл шарів у поперечному зрізі трубчастої кістки також порушувався: товщина ЗШГП була нерівномірною. Площа профільного поля внутрішньокісткових порожнин достовірно (р<0,05) збільшувалася до 13,71% (р<0,05), що супроводжувалося зниженням відношення матриксу до перетину каналів остеонів. Хондроцити формували переважно зону дефінітивного хряща, тоді як зони проліферації і деструкції були не виражені, що свідчило про порушення процесів хондрогенезу (рис.2). У кістковомозковій порожнині епіфізу наростав вміст жирових клітин.

Зміни стегнової кістки при лікуванні бронхіальної астми ІГКС були більш значні, ніж у тварин, яким лікування не проводилося. Однак виявлені зміни структури кістки в групі тварин, що не отримували ніякого лікування і мали тривалість захворювання більше 3-х місяців, розглядалося нами як самостійний вплив хронічного запального процесу на ріст, формування, диференціювання кісткових структур.

Рис. 1 Діафіз стегнової кістки морської свинки при моделюванні БА протягом 1(А) і 3-х (Б) місяців без лікування. Фарбування гематоксиліном і еозином. Збільшення х100, х400.

Рис. 2 Метаепіфізарна пластинка стегнової кістки морської свинки при моделюванні БА протягом 1 (А) і 3 (Б) місяців із введенням фліксотиду. Фарбування гематоксиліном і еозином. Збільшення х100.

При проведенні антропометричного дослідження 230 хворих на БА достовірних відмінностей між середніми показниками зросту, маси та окружності грудної клітки (ОГК) дітей з БА основної групи і здорових дітей (КГ), а також групи порівняння (ГП) не було відзначено. Однак виявлено, що серед хворих на БА хлопчиків середні значення зросту були вірогідно нижче у віці 8, 13, 15, 16 років, ніж у здорових однолітків відповідної статі і віку (р<0,05). У хворих на БА дівчат відставання (р<0,05) за зростом відзначено у віці 9-10 років, 12-13 років, 15-16 років.

Дослідження середніх показників динаміки маси тіла у пацієнтів з БА виявило відсутність збільшення маси у хлопчиків, хворих на БА, у віці 10-15 років. Цей показник був достовірно (р<0,05) нижче, ніж у здорових однолітків. У дівчат відставання за масою відзначено в період 10-12 і 16 років (р<0,05), що свідчило про наявні порушення в регулюванні процесів росту даної категорії дітей.

Знижений показник індекс маса тіла (ІМТ) стосовно вікової норми відзначався в 166 (72,2%) хворих на БА дітей. Найбільше його зниження відзначено в хлопчиків у віці 7, 12, 13 років.

Таким чином, у дітей з БА основної групи було відзначене відставання за середнім рівнем показника ІМТ від ГП (р<0,05), що свідчить про порушення пропорційності ФР. Розходження даного показника залежно від статі і віку при порівнянні із КГ мали місце у хлопчиків у 7-8, 12-13, 15-16 років (р<0,05). У дівчат показник ІМТ вірогідно (р<0,05) відрізнявся від КГ в 8, 10-11 і 16 років. Оцінюючи залежність ІМТ від статі, відзначено, що в 53,6% хлопчиків достовірно частіше (р<0,05) відзначалися більш низькі значення даного показника в порівнянні з дівчатами (46,4%).

Негармонійний ФР було відзначено у 148 (35,7%) дітей, котрі страждають на БА. Найбільш часто ФР був дисгармонійним у віці 10-12 років (в 42,5% хворих), достовірно (р<0,05) частіше у хлопчиків. Також були виявлені віково-статеві особливості порушення ФР у пацієнтів з БА. У віці 7-9 років дисгармонійний ФР в 1,5 рази частіше зустрічався в хлопчиків, ніж у дівчаток і був обумовлений зниженим рівнем маси тіла. У той час як у дівчаток – підвищеним. У віковому інтервалі від 10 до 12 років дисгармонійність ФР у два рази частіше відзначалася серед хлопчиків за рахунок знижених показників ваги та ОГК. Період 13-16 років відрізнявся високою частотою зустрічаємості дисгармонійного ФР серед хворих БА дівчаток (52%), що було в 3 рази більше, ніж у хлопчиків у цьому віці, і було обумовлено як підвищеними, так і зниженими значеннями ваги та ОГК. Серед всіх показників ФР дітей, котрі страждають на БА, з віком найбільш сильний кореляційний зв'язок мав зріст (r=0,87; р<0,001). Причому, у хлопчиків цей зв'язок був більш виражений, ніж у дівчат. На другому місці за силою статистичного взаємозв'язку з віком була вага (r=0,77; р<0,001), потім – ОГК (r=0,71; р<0,001). Показник ІМТ у дітей незалежно від статі був прямо пропорційний віку (r=0,37; р<0,001). Нами відзначений сильний кореляційний зв'язок ІМТ від статі (r=0,59; р<0,001) у хлопчиків.

При проведенні ультразвукової денситометрії виявлено, що в основній групі дітей з БА спостерігалися порушення СФВ КТ, що проявляється в зниженні ІЩ КТ різного ступеня виразності, у 98 (42%) хворих від – 1-2,5 SD, що відповідало остеопенії, в 11 (5%) >-2,5 SD, що відповідало остеопорозу, у 132 (57%) дитини від 0-1 SD відповідало нормі. Показник, що характеризує ІЩ, був вірогідно знижений у дітей з БА у віці 7-8 років.

Рівень показника ШПУ залежний від еластичності і міцності КТ, достовірно (р<0,001) не досягав значень ГП в усі вікові періоди. Найбільше його зниження відзначено у віці 8, 10, 12, 16 років у дітей обох статей. Вікова динаміка показника ШОУ, що характеризує просторову орієнтацію трабекулярної КТ, відрізнялася відносно рівномірним достовірним зниженням (р<0,05) у хлопчиків і в дівчаток у порівнянні з відповідним показником ГП.

Найбільше зниження значень ІЩ відзначено у віці 12 років і зберігалося до 15-літнього віку. Одержані дані свідчили про напругу процесів росту КТ, пов'язаних зі вступом дітей у пубертатний період і з дисбалансом основних гормонів у цьому періоді. При аналізі динаміки остеоденситометричних показників, сукупності даних стосовно їхньої мінливості за віком були виявлені періоди, коли процес мінералізації кісток протікав менш інтенсивно: 7-9, 13-14 і 15-16 років (р<0,001) (рис. 3).

Рис. 3 Динамика ІЩ у дітей залежно від статі та віку, n=230.

Примітка: \*- р<0,001 достовірність відмінності у порівнянні з дітьми ГП.

Проведений кореляційний аналіз, що дозволяє судити про ступінь виразності зв'язку між досліджуваними параметрами, характеризувався досить великою кількістю достовірних зв'язків (р<0,05) між показниками стану КТ і антропометричними характеристиками: значення ІЩ тісно корелювали з віком r=0,47; р<0,05), зростом (r=0,67; р<0,05), масою (r=0,41; р<0,05 ); ШОУ з зростом (r=0,60; р<0,05), масою (r=0,57; р<0,05), що свідчило про взаємозалежність стану КТ і фізичного розвитку.

Нами була встановлена сильна (r=0,62; р<0,05) кореляційна залежність параметрів ультразвукової денситометрії від тривалості прийому ІГКС та їхньої дози.

Більш виражені порушення СФВ КТ відзначені в 46 (47 %) хворих, що приймали ІГКС більше 1 року у середній терапевтичній дозі, наявності в анамнезі переломів в 50 (22 %) хворих і родичів 1 ступеня споріднення, в 62 (63%) із синдромом неспецифічної дисплазії сполучної тканини, і зниженому рівні ІМТ в 166 (72,2%) хворих.

Аналіз ультразвукових показників СФВ КТ залежно від ступеня тяжкості БА показав, що найбільш виражене зниження ІЩ КТ спостерігалося при БА персистуючого середнього ступеня тяжкості і дорівнювало 64,3±1,4%, (р<0,001). При БА тяжкого перебігу показники ІЩ, ШОУ, ШРУ були також достовірно нижче, ніж у здорових дітей.

Установлений зв'язок між тривалістю БА і ступенем виразності порушень з боку кісткової тканини. Найбільш глибокі порушення з боку КТ відзначені через 4-6 (р<0,001) і 7-9 років (р<0,001) від початку перших проявів захворювання. Дана залежність може бути пояснена з погляду активації компенсаторних можливостей організму, та пов'язана з періодами інтенсивного росту кістяка дітей.

Таким чином, зазначені зміни з боку КТ в обстежених хворих на БА можна розглядати як одне з проявів системних порушень остеогенезу.

Вивчення фосфорно-кальцієвого гомеостазу в дітей з БА дозволило встановити, що рівні кальцію, фосфору в сироватці не виходили за межі фізіологічної норми, але знаходились на її мінімальних значеннях. Показники Саi мали тенденцію до зниження і значення, які достовірно відрізнялися від КГ відзначені тільки у дітей з БА середнього ступеня тяжкості 0,92±0,06 (р>0,05). При цьому виявлена кореляційна залежність показників мінерального обміну від установлених раніше предикторів остеопенічного синдрому. Так, коефіцієнт лінійної кореляції між рівнем Ca та ІМТ склав (r=0,77; p<0,001), масою (r=0,76; р<0,01), зростом (r=0,37; р<0,05), тривалістю захворювання (r=-0,43; р<0,05), застосуванням ІГКС (r=-0,35; р<0,05).

При аналізі біохімічних результатів хворих на БА, залежно від віку нами відзначено, що рівень Mg у віці 7-9 років вірогідно був нижче показників (р<0,05) КГ. Гіпомагніємію у дітей шкільного віку можна пояснити періодом першого кістякового витягнення, що характеризується посиленим використанням мінералів для синтезу КТ. Крім того, це підтверджується і тим, що в даному віці виявлена найбільш низька концентрація Са в крові.

Гіпомагніємія призводить до зменшення всмоктування Са в кишечнику і знижує його біодоступність, призводячи до гіпокальціємії, і сприяючи розвитку порушень мінеральної щільності КТ.

У віці 9-11 років нами відзначено достовірне підвищення рівня ЛФ 2,87±0,06 (р<0,01) у хлопчиків. У віці 11-13 років показники активності ЛФ були також достовірно (р<0,01) вище, ніж у здорових дітей, як у хлопчиків, так і в дівчаток. У період статевого дозрівання ( 11-16 років) діагностована тенденція до підвищення рівня фосфору в крові.

Стан вищевказаних маркерів остеогенезу у хворих на БА свідчив про превалювання процесів пригнічення формування КТ.

При оцінці маркерів кісткоутворення рівень КТр був достовірно (р<0,05) нижче показника дітей КГ і склав 44,6±6,17 пг/мл. По мірі загострення захворювання показники достовірно (р<0,05) змінювалися у бік підвищення. Відзначено зв'язок рівня гормону з тривалістю захворювання: перебіг БА більше 9 років характеризувався достовірним (р<0,05) підвищенням КТр в 1,9 рази в порівнянні із групою дітей тривалістю захворювання від 7-9 років.

Рівень ПТГ був достовірно (р<0,05) вище в дітей з БА і остеопенією, у порівнянні із КГ і залежав від ступеня тяжкості захворювання: достовірне (р<0,05) підвищення гормону відзначено у дітей з персистуючим перебігом БА легкого ступеня тяжкості і тривалістю захворювання більше 7 років.

Виявлено зниження рівня КТн у порівнянні із КГ (р<0,05). Рівень КТн, вірогідно (р<0,05) відрізнявся при БА персистуючого перебігу середнього ступеня тяжкості і була достовірна (р<0,05) залежність вмісту КТн при тривалості захворювання більше 3 років.

Оцінка рівня ГР, здатного активувати обмін КТ в основному за рахунок посилення кісткоутворення і у меншому ступені – остеорезорбції, показала, що у хворих на БА середні значення цього гормону 3,55±1,54 мМЕ/л були менше нижньої границі норми і достовірно (р<0,05) нижче, ніж у дітей КГ 3,8±0,36 мМЕ/л. Виявлена достовірна (р<0,05) залежність ГР від тривалості захворювання. Знижені в порівнянні із КГ рівні гормону відзначені при тривалості захворювання більше 3 років.

Середній вміст ОКЦ у хворих на БА було різним: у дітей з остеопенією показник був знижений – 79,1±1,43 нг/мл, що достовірно (р<0,05) відрізнявся від значень дітей без порушень СФВ КТ, у яких даний показник склав 112,9±1,27 нг/мл, що достовірно (р<0,05) відрізнялося від значень КГ. Зниження вмісту ОКЦ у дітей із порушенням СФВ КТ може свідчити про зниження процесів кісткоутворення.

Оцінюючи кісткову резорбцію за значеннями ДПД, співвіднесених з концентрацією Сr у сечі, нами було виявлено, що середні значення показника ДПД/Сr сечі у хворих ОГ були підвищені і достовірно (р<0,05) відрізнялися від таких у дітей КГ.

Нами були проведені порівняльна оцінка та аналіз динаміки кальцій-фосфорного гомеостазу, маркерів кісткового метаболізму і показників остеоденситометрії у 98 дітей з БА на етапі СКЛ.

У хворих, яким проводився стандартний курс СКЛ, відзначалося недостовірне поліпшення денситометричних параметрів, збереження на колишньому рівні показників кальцій-фосфорного обміну і гіпомагніємії, не достовірна позитивна динаміка рівнів кальцій-регулюючих гормонів і біохімічних маркерів остеогенезу.

При оцінці денситометричних показників у 2 групі дітей, що отримували на тлі стандартного комплексу СКЛ препарат Кальцемін, відзначено достовірне (р<0,05) збільшення всіх ультразвукових показників, але більшою мірою, це стосувалося показника ШРУ, що побічно вказувало на поліпшення еластичності КТ стосовно ГП і КГ. Рівень ШОУ змінився з 96±2,87 до 101±3,72 дб/Мгц, а достовірний (р<0,05) приріст показника ІЩ склав відповідно від 67±5,69 до 72±6,41%. Відзначено також поліпшення показників кальцій-фосфорного обміну і Mg, рівнів ЛФ, ОКЦ, ДПД, а також достовірна позитивна динаміка кальцій-регулюючих гормонів.

У 3 групі пацієнтів, що отримували додатково до комплексу СКЛ антигомотоксичний препарат «Остеобіос», виявлено достовірне (р<0,001) збільшення показника ІЩ з 60±4,17 до 75±5,76 %, що вказувало на підвищення міцності КТ. Позитивна динаміка мінерального обміну стосувалась рівнів Ca і P, зі збереженням гіпомагніємії. Виявлено позитивну динаміку маркерів остеогенезу і рівнів кальцій-регулюючих гормонів.

Таким чином, поліпшення СФВ КТ відзначене в групах, що отримували препарати Кальцемін і «Остеобіос». Застосування антигомотоксичного препарату «Остеобіос» у дітей з порушенням СФВ КТ мало позитивний вплив на КТ.

Аналіз віддалених результатів санаторно-курортного лікування дітей з БА, що отримувала препарати Кальцемін і «Остеобіос», свідчив про стабілізацію процесів ремоделювання КТ, достовірному підвищенні (р<0,05) індексу щільності, швидкості поширення ультразвуку, широкополосного ослаблення ультразвуку, стану кальцій-фосфорного обміну. Однак у дітей з остеопенією >-2,5 SD відзначалася незначна динаміка, що можна розцінити як упущення досягнутого ефекту і вимагало повторних курсів антирезорбтивних препаратів.

**ВИСНОВКИ**

У роботі представлено теоретичне обґрунтування і практичне рішення актуальної проблеми дитячої пульмонології – підвищення ефективності санаторно-курортної реабілітації дітей, хворих на бронхіальну астму, на підставі вивчення структурно-функціонального стану кісткової тканини, клініко-функціональної оцінки порушень, що сформувалися, і впровадження в комплекс заходів з корекції остеопенічного стану.

1. Експериментальне моделювання бронхіальної астми виявило комплексні зміни кісткової тканини, що зачіпають процеси остеогенезу, хондрогенезу і які супроводжуються порушеннями росту, диференціювання і будови кістки. Хронічний запальний процес при бронхіальній астмі здатний самостійно впливати на метаболізм кісткової тканини, викликаючи тяжкі зміни в структурі кістки, що призводять до остеопорозу, а тривале (більше 3-х місяців) використання інгаляційних глюкокортикостероїдів збільшувало процеси кісткової мінералізації, що реалізовувалося в якісних і кількісних змінах ультраструктури кісткового матриксу.

2. Серед дітей, хворих на бронхіальну астму, дисгармонійний фізичний розвиток відзначався в 35,7 % дітей, що було більш виражено у віці 7-9 і 10-12 років, в осіб чоловічої статі, при тривалості захворювання більше 6 років, при бронхіальній астмі персистуючого легкого і середнього ступеня тяжкості перебігу.

3. Порушення структурно-функціональної властивості кісткової тканини виявлені у 42% дітей, хворих на бронхіальну астму, які проявилися зниженням основних денситометричних показників – зниженням індексу щільності кісткової тканини, широкополосного ослаблення ультразвуку, швидкості поширення ультразвуку більш виражене у хлопчиків у віці 7-8, 10-13 років і 15 років, у дівчаток у 12, 16 років; у хворих із бронхіальною астмою 2 і 3 ступеня, із тривалістю захворювання більше 6 років і прийомом ІГКС більше 1 року, при наявності в дитини кісткових переломів в анамнезі, при зниженому рівні фізичного розвитку, наявності синдрому неспецифічної дисплазії сполучної тканини.

4. Дослідження мінерального обміну у дітей, хворих на бронхіальну астму, виявило стабільність у межах фізіологічної норми рівнів загального кальцію, неорганічного фосфору і гіпомагніємію. Достовірно низький вміст у сироватці крові іонізованого кальцію свідчив про порушену абсорбцію кальцію в кишечнику дітей, більше виражене при наявності остеопенії у хлопчиків і дівчаток зі зниженим фізичним розвитком, у віці 9-13 років, при тривалому персистуючому перебігу БА.

5. Дослідження рівнів кальцій-регулюючих гормонів у дітей з БА відзначило підвищення рівня ПТГ, зниження вмісту кальцітриолу, кальцитоніну і гормону росту з наявністю позитивного кореляційного зв'язку між рівнем кальцитріолу і концентрацією кальцію в крові (r=0,59, p<0,05), вмістом магнію і тяжкістю перебігу захворювання (r=0,59; p<0,05), зворотні зв'язки між вмістом ПТГ і рівнем фізичного розвитку (r=-0,59; p<0,01), рівнем кальцитоніну і концентрацією магнію сироватки крові (r=-0,84; p<0,01), гормону росту і вмістом кальцію (r=-0,82; p<0,05). Відзначено позитивні кореляції між рівнем остеокальціну з рівнями кальцію (r=0,63; p<0,05) і фосфору сироватки крові (r=0,62; p<0,05).

6. Дослідження біохімічних маркерів остеогенезу у хворих на БА виявило достовірне збільшення значень рівнів лужної фосфатази, дезоксипіридиноліну в групі дітей з остеопенією, що свідчило про посилення функції остеокластів і процесів кісткової резорбції. Виявлено зниження вмісту остеокальціну у хворих на БА, що свідчить про уповільнення процесів кісткоутворень, внаслідок пригнічення функції остеобластів.

7. Комплексне санаторно-курортне лікування хворих з БА позитивно впливало на стан кісткової тканини, що полягало в поліпшенні показників денситометрії, у позитивній динаміці кальцій-регулюючих гормонів і біохімічних показників мінерального обміну, більш виражене при включенні в лікування препаратів Кальцемін і «Остеобіос».

8. Віддалені результати санаторно-курортного лікування із включенням препарату Кальцемін і «Остеобіос» у дітей із бронхіальною астмою, виражалися в стабілізації процесів ремоделювання кісткової тканини, денситометричних показників, стану кальцій-фосфорного обміну.

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. У комплекс обстеження дітей з бронхіальною астмою, особливо в дітей з тяжким тривалим перебігом бронхіальної астми, зі зниженим рівнем фізичного розвитку, при наявності кісткових переломів в анамнезі, тривалим прийомом ІГКС доцільно включати проведення 2 рази на рік остеоденситометрії з метою виявлення структурно-функціональних порушень кісткової тканини.

2. У дітей з бронхіальною астмою і вторинною остеопенією рекомендується визначення вмісту кальцію і фосфору в сироватці крові, паратиреоїдного гормону, остеокальцину, кальцитоніну для попередньої оцінки рівня кісткового метаболізму та вибору методу корекції його порушень.

3. Для оптимізації стандартного комплексу санаторно-курортного лікування дітей з бронхіальною астмою і остеопенією, рекомендується включати у лікування Кальцемін усередину по 1 таб. на добу під час основного прийому їжі протягом 21-30 днів з подальшим лікуванням на амбулаторному етапі реабілітації.

4. На амбулаторному етапі реабілітації з метою корекції вторинної остеопенїї у дітей з бронхіальною астмою рекомендується тривале сполучене призначення препарату Кальцемін усередину по 1 таб/доб протягом 1-2 місяців і «Остеобіос» усередину по 10-12 крапель за 30 хвилин до їжі два рази на день (у ранці і ввечері) протягом 30 днів, з повторним курсом через 6 місяців.

**СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ РОБІТ З ТЕМИ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. *Абугазлех Е.Н., Каладзе Н.Н.* Влияние санаторно-курортного лечения на основные показатели ультразвуковой денситометрии у детей, больных бронхиальной астмой //Вестник физиотерапии и курортологии. ― 2006. ― №1. ― С. 24-26. (Участь у плануванні клінічних досліджень, збір, аналіз і статистична обробка, висновки, написання статті).
2. *Каладзе Н.Н., Абугазлех Е.Н., Юрьева А.В., Друзенок Н.Г., Самойлов А.Н.* Динамика морфологических признаков моделированной бронхиальной астмы под влиянием базисной терапии в условиях эксперимента //Таврический медико-биологический вестник. ― 2006. ― Т.9, №4. ― С. 151-156.(Участь у плануванні досліджень, збір, аналіз та узагальнення даних, висновки, написання статті).
3. *Каладзе Н.Н., Каширина Н.К., Абугазлех Е.Н.* Морфогенез бедренной кости при моделированной бронхиальной астме на фоне лечения препаратами базисной терапии// Вестник физиотерапии и курортологии. ― 2007. ― спец. вип. ―С. 54-57. (Участь у плануванні досліджень, збір, аналіз та узагальнення даних, висновки, написання статті).
4. *Абугазлех Е.Н.* Особенности метаболизма кальция у детей с остеопеническим синдромом в фазе ремиссии бронхиальной астмы //Вестник физиотерапии и курортологии. ― 2007. ― №2. ― С. 13-15.
5. *Каладзе Н.Н., Абугазлех Е.Н., Каширина Н.К.* Нарушение остеогенеза при бронхиальной астме и ее лечении ингаляционными глюкокортикоидами// Таврический медико-биологический вестник. ― 2007. ― Т.10, №2. ― С. 53-56. (Участь у плануванні клінічних досліджень, збір, аналіз і статистична обробка, висновки, написання статті).
6. *Абугазлех Е.Н., Каладзе М.М.* Роль факторов риска в развитии вторичной остеопении у детей, больных бронхиальной астмой//Суглобний синдром у практиці педіатра: Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. ― Донецьк, 2007. ― С. 16-18. (Участь в обстеженні дітей, контроль досліджених показників, систематизація та аналіз результатів, написання тез).
7. *Каладзе М.М., Абугазлех К.М., Богатирьова І.С.* Стан структурно-функціональних властивостей кісткової тканини в дітей із бронхіальною астмою із зон екологічного неблагополуччя на санаторно-курортному етапі реабілітації //Сучасні проблеми клінічної педіатрії: Матеріали III конгресу педіатрів України. ― К. 2006. ― С. 126-127. (Участь в обстеженні дітей, контроль досліджених показників у динаміці, систематизація та аналіз результатів).
8. *Каладзе М.М., Абугазлех Е.Н.* Нарушение состояния костной ткани по данным ультразвуковой денситомерии у детей с бронхиальной астмой//Остеопороз: епідеміологія, клініка, діагностика, профілактика й лікування: Матеріали міжнарод. наук.-практ. конф. ― Євпаторія, 2006. ― Т.9, дод. ― С. 18-19. (Участь у плануванні клінічних досліджень, збір, аналіз і статистична обробка, написання тез).
9. *Каладзе М.М., Абугазлех К.М.* Оцінка імунного статусу в дітей з остеопенією, хворих на бронхіальну астму, у періоді ремісії //Питання імунології в педіатрії: Матеріали VII Всеукр. наук.-практ. конф. ―Дніпропетровськ, 2007. ― №3(31), часть 2. ― С. 24. (Участь у плануванні клінічних досліджень, аналіз результатів, написання тез).
10. *Каладзе Н.Н., Абугазлех Е.Н.* Биохимические маркеры метаболизма костной ткани у детей с бронхиальной астмой//Сучасні проблеми курортно-рекреаційної діяльності й технологій відновлювального лікування в умовах глобалізації, присвяченої 200-річчю курортів Криму: Матеріали VII Міжнарод. наук.-практ. конф. ―Місхор, 2007. ― С. 186-188. (Участь у плануванні клінічних досліджень, збір, аналіз і статистична обробка, написання тез).
11. *Моделирование* бронхиальной астмы у морских свинок при использовании разных доз ингалируемого бычьего альбумина /Друзенок Н.Г., Абугазлех Е.Н., Юрьева А.В., Самойлов А.Н., Кубышкин А.В.//Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практической охраны здоровья: Тр. Крым. гос. мед. ун-та им. С.И.Георгиевского. ― Симферополь, 2006. – Т. 142, Ч. III. ― С. 214-215. (Актуальные вопросы патофизиологии: Матеріали Всеукр. наук. конф.(Ялта, 2006) (Участь у плануванні клінічних досліджень, збір, аналіз та узагальнення даних, висновки).
12. *Абугазлех Е.Н., Николаева Р.И., Кулик Г.Д.* Оптимизация схем применения антигомотоксического препарата «Остеобиос» у детей, страдающих бронхиальной астмой, на санаторно-курортном этапе реабилитации//Актуальні питання діяльності санаторно-курортних закладів в сучасних умовах, присвячений 100-річчю заснування санаторію «Примор’є»: Матеріали наук.-практ. конф. – Евпатория, 2007. – С. 74 (Участь у плануванні, збір, контроль досліджених показників у динаміці, аналіз та узагальнення даних, висновки).

**АНОТАЦІЯ**

**Морозова К.М.** **Характеристика структурно-функціональних властивостей кісткової тканини у дітей, хворих на бронхіальну астму, і корекція виявлених порушень на різних етапах реабілітації. –** Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10 ― педіатрія. ― Кримський державний медичний університет ім. С.І. Георгієвського МОЗ України. ― Сімферополь, 2008.

Дисертація присвячена дослідженню структурно-функціонального стану кісткової тканини в дітей, хворих на БА, а також розробці методів корекції його порушень із метою підвищення ефективності етапу реабілітації. В експерименті вивчено вплив бронхіальної астми на кісткову тканину, що супроводжується порушеннями росту, диференціювання і будови кістки. Виявлено порушення структурно-функціонального стану КТ у 42% дітей з БА в усі вікові періоди, що проявляються зниженням міцності, пружності та еластичності кісткової тканини, внаслідок гормональних порушень мінерального гомеостазу, маркерів кісткоутворення більш виражені у хлопчиків у віці 7-8, 10-13, 15 років, у хворих на бронхіальну астму 2 і 3 ступеня, із тривалим перебігом захворювання, тривалим прийомом ІГКС, при наявності у дитини синдрому неспецифічної дисплазії сполучної тканини, кісткових переломів в анамнезі, зниженому рівні фізичного розвитку.

Виявлено, що застосування сполученої фармакотерапії препаратами Кальцемін, «Остеобіос» і комплексу санаторно-курортного лікування в дітей із бронхіальною астмою позитивно впливає на стан кісткової тканини, кальцій-фосфорний гомеостаз.

**Ключові слова:** бронхіальна астма, структурно-функціональний стан кісткової тканини, діти, реабілітація.

# АННОТАЦИЯ

**Морозова Е.Н. Характеристика структурно-функциональных свойств костной ткани у детей, больных бронхиальной астмой, и коррекция выявленных нарушений на различных этапах реабилитации.** – Рукопись.

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.10 – педиатрия. – Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского МЗ Украины. – Симферополь, 2008.

Диссертация посвящена исследованию структурно-функционального состояния костной ткани у детей, больных БА, а также разработке методов коррекции его нарушений с целью повышения эффективности этапа реабилитации.

Экспериментальное моделирование БА выявило комплексные изменения костной ткани у лабораторных животных, затрагивающие процессы остеогенеза, хондрогенеза и сопровождающиеся нарушениями роста, дифференцировки и строения кости. Установлено, что хронический воспалительный процесс при бронхиальной астме способен самостоятельно влиять на метаболизм костной ткани, вызывая глубокие нарушения в структуре кости, приводящие к остеопорозу, а длительное использование ингаляционных глюкокортикостероидов усугубляет процессы костной минерализации, что реализуется в качественных и количественных изменениях ультраструктуры костного матрикса.

Отмечены особенности физического развития у детей с БА. Негармоничное ФР было выявлено у 148 (35,7%) страдающих БА детей. Наиболее часто ФР было дисгармоничным в возрасте 10–12 лет (у 42,5% больных), достоверно (р<0,05) чаще у мальчиков.

Выявлено нарушение структурно-функционального состояния КТ у 98 (42%) детей с БА во все возрастные периоды. Установлено снижение показателей ультразвуковой денситометрии у мальчиков и девочек, с наиболее низкими показателями у мальчиков в 7-8, 10-13 и 15 лет (р<0,05, р<0,05, р<0,05 соответственно), а у девочек 8, 10-11 и 16 лет (р<0,05, р<0,05 соответственно). На основании проведенного анализа, были выделены группы риска развития и прогрессирования остеопении у детей с БА: возраст 7-8, 10-13, 15 лет, мужской пол, сниженный уровень физического развития, тяжесть заболевания, длительность хронического процесса более 6 лет, наличие в анамнезе переломов, неспецифической дисплазии соединительной ткани, приема ИГКС более 1 года.

Изучение фосфорно-кальциевого гомеостаза у детей, больных БА, позволило установить, что уровни кальция, фосфора в сыворотке находились на минимальных значениях физиологической нормы. Показатели Саi имели тенденцию к снижению и значения, которые достоверно (р>0,05) отличались от КГ отмечены у детей с персистирующей БА средней степени тяжести. При этом выявлена корреляционная зависимость показателей Ca и ИМТ (r=0,77; p<0,001), массой (r=0,76; р<0,01), ростом (r=0,37; р<0,05), продолжительностью заболевания (r=-0,43; р<0,05), уровнем магния и тяжестью течения заболевания (r=0,59; р<0,05). У детей, страдающих БА, в возрасте 7-9 лет выявлена гипомагниемия, которая может быть связана с периодом первого скелетного вытяжения, который характеризуется усиленным использованием минералов для синтеза КТ. Кроме того, в данном возрасте выявлена наиболее низкая концентрация Са в крови. Гипомагниемия приводит к уменьшению всасывания Са в кишечнике, снижает его биодоступность и способствует развитию нарушений минеральной плотности КТ.

Дисбаланс в системе кальций-регулирующих гормонов у детей с БА сопровождался снижением (р<0,05) уровней КТн, зависящего от тяжести и продолжительности заболевания, уровня ГР и достоверной (р<0,05) зависимости его содержания от длительности БА, повышением уровня ПТГ (р<0,05), болеее выраженное при персистирующем течении БА легкой степени тяжести и длительностью более 7 лет.

Изучение состояния маркеров остеогенеза выявило достоверное (р<0,05) увеличение уровней ЩФ, ДПД у детей с остеопенией, что свидетельствовало об усилении функции остеокластов и процессов костной резорбции. Содержание ОКЦ в сыворотке больных БА с остеопенией было (р<0,05) сниженным и указывало на замедление процессов костеобразования, вследствие сниженной функции остеобластов.

У больных, которым проводился стандартный курс СКЛ, отмечалось не достоверное улучшение денситометрических параметров, сохранение на прежнем уровне показателей кальций-фосфорного обмена и гипомагниемии, не достоверная положительная динамика уровней кальций-регулирующих гормонов и биохимических маркеров остеогенеза. Однако включение на фоне санаторно-курортного лечения препаратов Кальцемин и «Остеобиос» приводило к улучшению показателей денситометрии, к положительной динамике кальций-регулирующих гормонов и биохимических показателей минерального обмена.

Анализ отдаленных результатов санаторно-курортного лечения детей с БА, получавших препараты Кальцемин и «Остеобиос» у детей с БА, свидетельствовал о стабилизации процессов ремоделирования КТ, достоверном повышении (р<0,05) индекса плотности, скорости распространения ультразвука, широкополосного ослабления ультразвука, состояния кальций-фосфорного обмена. Однако у детей с остеопенией >-2,5 SD отмечалась незначительная динамика, что можно расценить как ускользание достигнутого эффекта и требовало повторных курсов антирезорбтивных препаратов.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, структурно-функциональное состояние костной ткани, дети, реабилитация.

**ANNOTATION**

**Morozova E.N. Desciption of structure functional peculiarities of bone tissue in children with bronchial asthma, and correction of detected disturbances on different stages of rehabilitation. –** Manuscript**.**

The dissertation for a Candidate’s degree in medical sciences on speciality 14.01.10 – pediatrics. - Crimean State Medical University named after S. I. Georgievsky, Ministry of Public Health Protection of Ukraine. – Simferopol, 2008.

The dissertation is devoted to the research of structure functional condition of bone tissue in children ill with bronchial asthma, as well as to the working out of correction methods of its disturbance with the aim of effectiveness increase of rehabilitation phase. During the experiment the influence of bronchial asthma on bone tissues has been studied, which has been accompanied by the disturbances of growth, differentiation and bone structure. The disturbances of structure functional condition of bone tissue have diagnosed in 42% children with bronchial asthma at different age. Its clinical evidences havereduction of density, flexibility and elasticity of bone tissue as a result of hormonal disorder of mineral homeostasis, markers of osteogenesis, which are more evident in boys of 7-8, 10-13, 15 years old with bronchial asthma of 2 and 3 degree with the long history of disease, long period of taking of inhalation glucocorticoids, with the presence of connective tissue nonspecific dysplasia, bone fractures in anamnesis, with slow physical development.

It has been detected that the combined medication – Calcemin, “Osteobios” and the complex of sanatory treatment – positively affects the condition of bone tissue, of calcium-phosphoric homeostasis in children with bronchial asthma.

**Key words:** bronchial asthma, structure functional condition of bone tissue, children, rehabilitation.

# За допомогу в інтерпритації, описі результатів морфологічного дослідження кісткової тканини експериментальних тварин виношу глибоку подяку професору кафедри гістології та ембріології Каширіній Надії Костянтинівні.

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

|  |  |
| --- | --- |
| БА | - бронхіальна астма |
| ВШГП | - внутрішній шар генеральних пластинок |
| ГП | - група порівняння |
| ГР | - гормон росту |
| ДПД | - дезоксипіридинолін |
| ЗШГП | - зовнішній шар генеральних пластинок |
| ІГКС | - інгаляційні глюкокортикостероїди |
| ІМТ | - індекс маси тіла |
| ІЩ | - індекс щільності |
| КТ | - кісткова тканина |
| КТн | - кальцитонін |
| КТр | - кальцитріол |
| ЛФ | - лужна фосфатаза |
| ОГ | - основна група |
| ОГК | - окружність грудної клітки |
| ОКЦ | - остеокальцин |
| ПТГ | - паратиреоїдний гормон |
| СКЛ | - санаторно-курортне лікування |
| СФВ КТ | - структурно-функціональні властивості кісткової тканини |
| ФР | - фізичний розвиток |
| ШОУ | - широкополосне ослаблення ультразвуку |
| ШПУ | - швидкість поширення ультразвуку |
| Cai | - кальцій іонізований |
| Мg | - магній |
| Р | - фосфор неорганічий |

**\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_**

Підписано до друку 21.08.2008 р. Формат 60Х90/16

Ум.друк.арк. 0,9 Обл.-вид.арк. 0,9.

Тираж 100. Зам.198.

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Видавництво ТПП “Юг-Бумага”

95011, м. Сімферополь, вул.. Горького, 6.

Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>