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

# МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ

**ХАРКІВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ**

**БАКЛУНОВ Віталій Володимирович**

**УДК: 616.233-002.193-02:616.007.17:612.751.3]-07-053.4/6**

**КЛІНІКО-ІМУНОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ РЕЦИДИВУЮЧОГО БРОНХІТУ У ДІТЕЙ З СИСТЕМНОЮ ДИСПЛАЗІЄЮ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ**

**14.01.10 – педіатрія**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**дисертації на здобуття наукового ступеня**

**кандидата медичних наук**

**Харків – 2007**

## Дисертацією є рукопис

Роботу виконано в Дніпропетровській державній медичній академії МОЗ України

Науковий керівник:

доктор медичних наук, професор

### Больбот Юрій Кононович, завідувач кафедри госпітальної педіатрії № 2 та неонатології Дніпропетровської державної медичної академії МОЗ України

## Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор

###### Богмат Людмила Федосіївна, керівник відділу кардіоревматології Державної установи «Інститут охорони здоров’я дітей та підлітків АМН України», м. Харків

## доктор медичних наук, професор

#### **Каладзе Микола Миколайович**, завідувач кафедри педіатрії з курсом фізіотерапії факультету післядипломної освіти Кримського державного медичного університету ім. С.І.Георгієвського МОЗ України, м. Сімферополь

Захист дисертації відбудеться “\_16\_” \_\_\_січня\_\_\_ 2008 р. о “\_\_12.00\_\_” на засіданні спеціалізованої вченої ради Д.64.609.02 при Харківській медичній академії післядипломної освіти МОЗ України (61176, м. Харків, вул. Корчагінців, 58).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України (61176, м. Харків, вул. Корчагінців, 58).

Автореферат розісланий “\_14\_” \_\_\_грудня\_\_\_ 2007 р.

**Вчений секретар**

**спеціалізованої вченої ради Д 64.609.02**

**к.мед.н., доцент В.М.Савво**

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність теми.** За останні 10 років серед дитячого населення кількість захворювань бронхо-легеневої системи, переважно за рахунок гострих і рецидивуючих запальних процесів верхніх і нижніх дихальних шляхів, зросла у 3,6 раза (Ю.Г.Антипкін, 2004). При цьому помітно підвищився інтерес до однієї з найчастіших нозологій органів дихання – рецидивуючого бронхіту (Ю.Г.Антипкін, 2004; Ю.К.Больбот и соавт., 2004; В.П.Костромина и соавт., 2004 и др.).

Установлено, що загострення рецидивуючого бронхіту (РБ), що часто переносяться, ведуть до зниження функціональної спроможності бронхо-легеневої, серцево-судинної, імунної, ендокринної систем, раннього формування хронічного бронхіту, змін компенсаторних можливостей організму дитини, порушення фізичного і нервово-психічного розвитку, соціальної дезадаптації, тощо (Ю.К.Больбот, 1996; Л.Ш.Дудченко, 2003; В.П.Костромина и соавт., 2004; Ю.Г.Антипкін, 2003; В.Ф.Лапшин и Т.Р.Уманець, 2004 и др.). Саме цим зумовлена неоднозначність прогнозу при РБ у дітей. Так, спонтанне одужання спостерігається лише у 75,0 – 80,0 % випадків, тоді як у решти, по суті у кожної четвертої-п′ятої дитини, захворювання трансформується у хронічний бронхіт або бронхіальну астму (Ю.К.Больбот, 1996; Ю.Г.Антипкін, 2003 и др.).

Невдачі, що нерідко трапляються в лікуванні РБ і запобіганні його загостренням у дітей, значною мірою зумовлені недостатньою вивченістю ряду механізмів розвитку і підтримки бронхітичного процесу. Поряд із встановленою етіологічною роллю інфекції, значущістю імунних зсувів, порушень процесів перекисного окиснення ліпідів, негативного впливу соціально-побутових факторів тощо, особливу увагу привертає вивчення питань, пов’язаних із високою частотою виявлення у таких хворих ознак системної дисплазії сполучної тканини і необхідністю виявлення її ролі у загальній концепції патогенезу РБ (Ю.Г.Антипкін, 2003, Т.А.Бордій, 2004, О.Л.Логвинова, 2005 и др.).

Актуальність вивчення даного питання підкреслюється і тим, що у дітей, поряд із уродженою неповноцінністю колагенових структур і в результаті впливу різноманітних факторів агресії і частих загострень самого РБ, запальні зміни у бронхах неминуче ведуть до посилення дезорганізації сполучної тканини (Ю.Г. Антипкін, 2003). Слід очікувати, що з’ясування ролі подібних механізмів патогенезу дозволить визначити диференційований підхід до терапії РБ і суттєво підвищить ефективність його лікування.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи “Розробка диференційованих способів лікування та реабілітації дітей з повторними гострими, рецидивуючими та хронічними захворюваннями органів дихання” (державний реєстраційний №0101U003252) кафедри госпітальної педіатрії №2 та неонатології Дніпропетровської державної медичної академії.

**Мета дослідження**: підвищення ефективності діагностики і лікування рецидивуючого бронхіту у дітей із проявами синдрому недиференційованої дисплазії сполучної тканини на підставі вивчення особливостей імунного статусу і процесів метаболізму колагену.

**Задачі дослідження:**

1. Визначити частоту реєстрації і характер проявів синдрому недиференційованої дисплазії сполучної тканини (СНДСТ) у дітей з рецидивуючим бронхітом (РБ).
2. Вивчити особливості перебігу РБ у дітей з різними, у тому числі з вісцеральними, проявами СНДСТ.
3. Вивчити особливості імунного статусу при загостренні РБ у дітей у залежності від характеру проявів супутнього СНДСТ.
4. Дослідити вміст різних фракцій оксипроліну як основного “маркера” метаболізму сполучної тканини при РБ у дітей з урахуванням характеру супутніх проявів СНДСТ.
5. Розробити і оцінити ефективність диференційованого підходу до лікування РБ у дітей із СНДСТ в залежності від особливостей імунного статусу і характеру порушень метаболізму сполучної тканини.

**Об’єкт дослідження**: рецидивуючий бронхіт у дітей із супутніми проявами синдрому недиференційованої дисплазії сполучної тканини в періоді загострення.

**Предмет дослідження***:* клінічні особливості, показники імунного статусу, вміст різних фракцій оксипроліну, розробка, обґрунтування і оцінка ефективності диференційованого підходу до терапії.

**Методи дослідження**: Основний метод дослідження – аналіз клініко-лабораторних спостережень. Використані загальноклінічні методи, в тому числі підрахування зовнішніх проявів фібродисплазій в якості основних та другорядних критеріїв діагностики синдрому недиференційованої дисплазії сполучної тканини, а також інструментальні (сонографія серця, органів черевної порожнини, нирок, фіброгастродуоденоскопія, бронхоскопія) – для верифікації його вісцеральних проявів. Імунний статус оцінювали за показниками вмісту в периферійній крові основних субпопуляцій лімфоцитів, імуноглобулінів, цитокінів (ФНОα1, ІЛ-8), а також по показниках кисневозалежного метаболізму нейтрофілів периферійної крові (спонтанний та стимульований НСТ-тест). Метаболізм колагену оцінювали за даними екскреції із сечею різних фракцій оксипроліну: вільного, пептидно-зв’язаного та білково-зв’язаного. Статистична обробка включала традиційний аналіз із використанням параметричних та непараметричних критеріїв, кореляційний та факторний аналізи, виконана на персональному комп’ютері ІВМ РС Pentium IV з використанням програм ”Statistica 6.0“ та “SPSS for Windows. Release 8.0“.

**Наукова новизна одержаних результатів**. Вперше встановлено частоту реєстрації та характер проявів синдрому недиференційованої дисплазії сполучної тканини у дітей з РБ. На підставі клініко-лабораторних даних і результатів інструментальних методів обстеження вперше вивчені особливості перебігу РБ у дітей з різними супутніми проявами СНДСТ.

Вперше визначено особливості імунного статусу при загостренні РБ у дітей у залежності від характеру проявів СНДСТ. Вперше встановлені характер порушень і роль оксипроліну як основного “маркера” дезорганізації сполучної тканини у періоді загострення РБ у дітей з урахуванням характеру супутніх проявів СНДСТ. На підставі порівняльного аналізу показників клініко-імунологічних характеристик і даних, що відображають процеси колагеноутворення, визначені провідні механізми пошкодження сполучнотканинних структур бронхів у період загострення РБ у дітей з СНДСТ.

Вперше обґрунтовано необхідність і доведено ефективність диференційованого підходу до патогенетичної терапії РБ у дітей з урахуванням характеру проявів супутнього СНДСТ, особливостей імунного статусу і процесів метаболізму сполучної тканини.

**Практичне значення отриманих результатів.** Основні результати роботи мають безпосереднє відношення до практичної діяльності педіатрів, спрямовані на поліпшення якості діагностики і ефективності лікування і профілактики загострень РБ у дітей з супутніми проявами системної дисплазії сполучної тканини.

Встановлені частота і характер як зовнішніх, фенотипічних, ознак сполучнотканинного дизембріогенезу, так і вісцеральних проявів СНДСТ у дітей з рецидивуючим бронхітом. Представлено особливості розвитку і перебігу РБ у дітей з супутніми проявами СНДСТ, пов′язані з більш частим розвитком гнійного ендобронхіту, загостренням вогнищ хронічної інфекції і торпідним, затяжним перебігом бронхітичного процесу.

Розроблено клініко-лабораторні, перш за все біохімічні, критерії, що визначають диференційований підхід до терапії РБ. Зокрема, дітям із РБ і супутніми проявами СНДСТ показано проведення додаткового дослідження екскреції оксипроліну із сечею для оцінки ступеня порушень процесів колагеноутворення і обґрунтування характеру терапії.

Результати досліджень впроваджені в роботу дитячих міських клінічних лікарень № 2 та № 6 м.Дніпропетровська, обласних дитячих клінічних лікарень м.Дніпропетровська, м. Харкова, м.Полтави, Республіканської дитячої клінічної лікарні, дитячої клінічної лікарні №5 м. Києва, Вінницької міської клінічної лікарні «Центр матері та дитини», дитячої лікарні № 1 м.Запоріжжя.

**Особистий внесок здобувача.** Здобувач самостійно виконав аналіз вітчизняної та зарубіжної літератури з проблеми, що вивчається, визначив мету і задачі дослідження. Найбільшу частку склали отримані результати науково-практичної діяльності, підбір хворих та виконане клінічне, параклінічне обстеження та спостереження пацієнтів. Самостійно проведена експертна оцінка історій хвороб та амбулаторних карт дітей, які перебували на лікуванні. Самостійно написано текст дисертації, сформульовані висновки та запропоновані практичні рекомендації. Особисто автором проведена статистична обробка цифрових даних.

**Апробація результатів дисертації**.

Основні положення дисертації були висвітлені і обговорені на 11-му з’їзді педіатрів України «Актуальні проблеми педіатрії на сучасному етапі» (Київ, 2004); науково-практичній конференції «Сучасні технології діагностики, лікування та профілактики в клінічній педіатрії» (Київ, 2004), 5-й науково-практичній конференції «Актуальні питання педіатрії» (Київ, 2004), IV, V та VI Всеукраїнських науково-практичних конференціях «Актуальні питання дитячої кардіоревматології» (Євпаторія, 2005, 2006, 2007); науково-практичній конференції «Актуальні питання медицини, біології і фармації» (Луганськ, 2006); науково-практичній конференції «Суглобовий синдром в практиці педіатра» (Донецьк, 2007), конференціях міської дитячої клінічної лікарні № 6 м.Дніпропетровська (2004, 2005, 2006).

**Публікації за темою дисертації.**

Результати дисертації висвітлені у 9 наукових працях, з них 4 – одноосібні статті у журналах, 3 з яких затверджені ВАК України, 5 – тези доповідей.

**Структура та обсяг дисертації.**

Дисертація викладена українською мовою на 167 сторінках тексту і складається із вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури. Текстова частина викладена на 129 сторінках. Літературний покажчик містить 327 найменувань (з них 264 вітчизняних та 63 зарубіжних), які займають 38 сторінок. Робота ілюстрована 21 таблицею та 22 рисунками, які займають 26 повних сторінок.

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Об’єкт та методи дослідження.** Для досягнення мети дослідження, спрямованого на підвищення ефективності діагностики і лікування РБ у дітей з проявами СНДСТ, проведено обстеження і спостереження за 118 хворими у віці від 4 до 14 років у період 2003-2006 рр.

З метою вирішення задач дослідження всі пацієнти були розподілені на 2 підгрупи. I групу склали 94 (79,7%) дитини, у яких поряд із загостренням РБ мали місце супутні прояви СНДСТ. До ІІ групи увійшли 24 (20,3%) хворих із ознаками загострення основного захворювання, однак без супутніх стигм ДСТ. Крім того, для оцінки ефективності різних методів терапії І група обстежених розділена на дві підгрупи: першу, в кількості 30 (31,9 %), склали хворі, у яких спостерігались лише множинні (більше п′яти) зовнішні стигми ДСТ. До другої підгрупи (64 – 68,1%) включені пацієнти із поєднаними (зовнішніми і вісцеральними) проявами СНДСТ.

Для обґрунтування діагнозу “рецидивуючий бронхіт” керувались класифікацією найбільш поширених неспецифічних бронхо-легеневих захворювань у дітей, прийнятою на ІІ з′їзді фтизіатрів і пульмонологів України (Київ, 1998), а також критеріями діагностики РБ, наданими у наказі №18 МОЗ (2005).

Контрольну групу склали 17 практично здорових однолітків.

Для характеристики окисно-відновного потенціалу поліморфноядерних нейтрофілів використовували показники стимульованого і спонтанного НСТ-тесту із обчисленням фагоцитарного резерву. При вивченні стану імунокомпетентних клітин використовували імунофлуоресцентний метод визначення CD3+, CD4+, CD8+, CD22+-лімфоцитів периферійної крові за допомогою моноклональних антитіл Інституту онкології, м.Москва (НВЦ «МедБіоСпектр»). Гуморальну ланку вивчали шляхом визначення вмісту у сироватці крові імуноглобулінів основних класів – А, М і G загальноприйнятим методом радіальної імунодифузії в агарі за G.Manchini (1965). Вміст ФНП-б1 та ІЛ-8 вивчали за допомогою імуноферментного аналізу.

Для визначення різних фракцій оксипроліну у сечі використовували метод J.Bergman і R.Loxley у модифікації Н.П.Шараева и соавт. (1990).

Статистична обробка результатів дослідження проводилась на персональному комп′ютері IBM PC Pentium IV з використанням загальноприйнятих методів варіаційної статистики, із залученням пакетів програм статистичного аналізу Excel – 2000, Statistiсa for Windows. Version 6.0 “to SPSS for Windows. Release 8.0”. Використовувались t – критерій вірогідності Стьюдента, u-критерій Уїлкоксона-Манна-Уїтні, коефіцієнт кореляції (r) Спірмана, метод кутового перетворення ц (ш)– Фішера, а також кореляційний, дисперсійний і факторний аналізи. Порівняння дисперсій середніх величин (д2) здійснювали за допомогою критерію Фішера (F). З метою досягнення однорідності у групах застосовано метод простої рандомізації з використанням таблиць випадкових чисел (Е.В. Гублер 1978, А.Н. Зосімов, В.П. Голік, 2000).

**Результати досліджень та їх обговорення.** Результати дослідження показали, що у 94 хворих із 118 досліджених із РБ (79,7%) встановлені різноманітні ознаки СНДСТ. При цьому у вигляді ізольованих зовнішніх, множинних (понад 5) стигм сполучнотканинного дизембріогенезу прояви СНДСТ спостерігались у 30 (31,9%) хворих. У решти 64 із 94 пацієнтів із СНДСТ (68,1%), поряд із зовнішніми ознаками, встановлено вісцеральні прояви сполучнотканинної дисплазії. З урахуванням клінічних критеріїв Нью-Йоркської асоціації кардіологів, серед обстежених хворих найбільш частим (49 – 52,1%) проявом СНДСТ став так званий «MASS – фенотип».

Одним із об′єктивних бронхоскопічних критеріїв вісцеральних проявів ДСТ стало виявлення трахеобронхіальної дискінезії (ТБД), котра встановлена у 25,5% випадків, а її питома вага серед хворих із стигмами СНДСТ виявилась ще вищою (34,3%).

Клінічна картина загострення, результати рутинних лабораторних методів дослідження і рентгенографії органів грудної клітки у обстежених дітей багато в чому відповідали симптоматології, властивій гострому бронхіту.

Серед особливостей перебігу РБ у дітей з проявами СНДСТ слід відзначити середній вік, у якому був встановлений діагноз ((5,17 ± 0,84) року), тоді як у пацієнтів без ознак названого синдрому він склав (6,72 ± 1,63) року; указання на суттєво більшу частоту реєстрації обтяженої спадковості у пробандів по патології бронхо-легеневої системи (23,6%, у контрольній групі – 9,9%); більш високу частоту загострень вогнищевої інфекції, а також клінічних проявів атопії.

При бронхоскопічному обстеженні, виконаному у 86 із 118 обстежених хворих (72,8%), ознаки катарального ендобронхіту виявлені у 24 (27,9%), локалізованого катарально-гнійного - у 18 (20,9%), двобічного катарально-гнійного - у 28 (32,5%), локалізованого гнійного - у 7 (8,2%) і у 9 (10,5%) – гнійного двобічного.

При цьому серед дітей основної групи з установленою ТБД значно частіше спостерігались ознаки гнійного ендобронхіту (у 15 із 70 обстежених, що склало 21,4%). У той же час серед хворих групи порівняння він мав місце лише у 1 з 16 (6,31%). Установлений факт підкреслює ще одну особливість загострення бронхітичного процесу у дітей із ТБД як проява СНДСТ, пов′язану з вірогідно більшою частотою реєстрації у них гнійного ендобронхіту.

Більша тривалість загострення РБ у дітей із супутніми проявами СНДСТ виявилась зумовленою більшою частотою розвитку у цій групі хворих гнійного ендобронхіту і залученням до процесу загострення вогнищ хронічної інфекції.

Виконані імунологічні дослідження у періоді загострення РБ виявили у дітей зниження загальної кількості Т-лімфоцитів. При цьому статистично значущі відхилення клітинної ланки імунітету зареєстровані серед хворих основної групи. У них спостерігалось зниження рівня зрілих Т-лімфоцитів (СD 3+) до (50,6 ± 2,26) % (тоді як у контролі – (58,1 ± 0,46) %), їх хелперно-індукторної субпопуляції (СD 4+), що склало (30,61 ± 1,73) % (у контролі – (35,72 ± 0,69) %), СD 8+-лімфоцитів ((17,70 ± 0,70) %, у контролі – (21,62 ± 0,44)), а також порушення співвідношення СD 4+/СD 8+ до (1,48 ± 0,03), проти (1,66 ± 0,05) у контролі.

Комплексна оцінка ступеня порушення Т-системи імунітету у групах (рис.1) показала, що у групі без проявів СНДСТ існувала лише тенденція до депресії Т-системи (t=1,38; р>0,05). У хворих із зовнішніми проявами СНДСТ депресія Т-системи стає вірогідною (t=2,22; р<0,05) і на 60,8% перевищує таку у хворих без СНДСТ. Комбінація проявів СНДСТ ще більше посилює (на 17,6%) пригнічення Т-системи імунітету (t=2,61; р<0,01).

Паралельно з установленими змінами клітинного імунітету у пацієнтів із загостренням РБ і сполученими ознаками ДСТ спостерігалось вірогідне підвищення абсолютної ((0,67 ± 0,04) х 109/л) і відносної ((30,37 ± 2,56) %) кількості В-лімфоцитів із фенотипом СD 22+ у порівнянні з таким же показником як контрольної групи ((0,48 ± 0,01) х 109/л та (23,28 ± 0,63) %, відповідно), так і хворих груп порівняння.

t

t=1,96: p<0,05

Рис.1. Комплексна оцінка ступеня відхилення від нормативу показників Т-системи імунітету в групах

Дослідження гуморальної ланки імунітету у дітей у період загострення РБ свідчило про різноспрямовані відхилення у вмісті сироваткових імуноглобулінів основних класів. Разом із тим, роздільний аналіз, виконаний серед груп пацієнтів, де загострення хвороби відбувалось у осіб із різноманітними проявами СНДСТ, свідчив про наявність більш значних зсувів. Особливо це стосувалось IgM і IgG, середні величини яких у хворих із сполученими проявами СНДСТ (відповідно (1,31 ± 0,16) г/л і (10,53 ± 1,14) г/л), виявились вірогідно підвищеними по відношенню до відповідного показника не лише здорових дітей ((0,88 ± 0,05) г/л і (9,32 ± 0,94) г/л), але і пацієнтів обох груп порівняння ((0,91 ± 0,03) г/л і (9,30 ± 1,02) г/л) і ((0,88 ± 0,04) г/л і (9,29 ± 0,82) г/л).

Комплексна оцінка ступеня порушення В-системи імунітету в групах (рис. 2) виявила, що лише у групі хворих із сполученними проявами СНДСТ в цілому мали місце порушення В-системи (t=2,50; р<0,05) у вигляді її гіперактивності, що не виключає ймовірності розвитку у деяких хворих автоімунного процесу на секвестрі сполучної тканини бронхів, можливо, зумовленого порушенням обміну колагену.

Загостренню РБ сприяло також чітке зниження здатності поліморфноядерних нейтрофілів відновлювати нітросиній тетразолій, що свідчило про пригнічення активності оксидазних систем цих клітин крові. При цьому, якщо у пацієнтів із РБ без ознак СНДСТ або у випадках, коли загострення основного захворювання супроводжували лише зовнішні стигми ДСТ, показники спонтанного і стимульованого НСТ-тесту, порівняно з контрольною групою, мали лише тенденцію до зниження (відповідно (8,9 ± 1,34) %, (8,8 ± 1,63) % і (11,5 ± 2,13) %, р > 0,05), то середні значення досліджуваних показників у хворих із сполученими проявами СНДСТ ((4,6 ± 1,05) % і (28,6 ± 2,63) %, відповідно, р < 0,05) статистично суттєво відрізнялись не лише від відповідних показників здорових дітей, але і від показників пацієнтів обох порівнюваних груп.

t

t=1,96: p<0,05

Рис. 2. Комплексна оцінка ступеня відхилення від нормативу показників В-системи імунітету в групах

t=1,96: p<0,05

t

Рис. 3. Комплексна оцінка ступеня відхилення від нормативу показників фагоцитарної функції у групах

Як видно з рис. 3, вірогідне і найбільш значуще порушення фагоцитарної функції у вигляді депресії оксидативних процесів має місце у хворих із сполученими проявами СНДСТ (t=3,84; р<0,001). У хворих із зовнішніми проявами СНДСТ відмічена лише тенденція до вищезазначених процесів (t=1,39; р>0,05), яка була вище на 69,5 % у порівнянні з такою у хворих без проявів СНДСТ (t=0,82; р>0,05).

Поряд із цим, у пацієнтів основної групи відмічена статистично суттєва активація прозапальних цитокінів ФНП–б1 ((4,3 ± 0,37) пг/мл) і ІЛ–8 ((168,4 ± 19,23) пг/мл), по відношенню до показників у групах порівняння, що досить об′єктивно відображувало більш високу біологічну активність інфекційно-запального процесу.

Вивчення екскреції з сечею різних фракцій оксипроліну як основного «маркера», що відображає метаболізм сполучної тканини, при РБ у дітей в залежності від характеру супутніх проявів СНДСТ, показало, що залежно від наявності даного синдрому відмічена статистично суттєва відмінність показників, що відображають вміст фракцій ВО, БЗО і ПЗО у порівнянні зі значеннями контрольної групи. При цьому найбільш високі значення (р<0,05) показників реєструвались лише при РБ у дітей із сполученими проявами СНДСТ (БЗО – (9,4 ± 0,21) мкмоль/л/с, ВО – (81,6 ± 2,34) мкмоль/л/с і ПЗО – (368,7 ± 12,8) мкмоль/л/с). При цьому середні значення параметрів фракцій оксипроліну суттєво перевищували не лише відповідні показники у хворих без стигм СНДСТ ((8,4 ± 0,92) мкмоль/л/с, (66,2 ± 3,81) мкмоль/л/с і (228,6 ± 18,63) мкмоль/л/с, відповідно, р < 0,05), але і такі ж у пацієнтів із множинними зовнішніми ознаками сполучнотканинної дисплазії ((8,3 ± 0,57) мкмоль/л/с, (65,4 ± 2,64) мкмоль/л/с і (229 ± 13,51) мкмоль/л/с, відповідно, р < 0,05).

Порівняння ступеня відхилення від нормативу показників обміну колагену встановило (рис. 4), що у відношенні білковозв′язаної фракції оксипроліну вірогідних змін у групах не виявлено (р>0,05). Лише у групі зі сполученими проявами СНДСТ відмічено наближення до порогу вірогідності (t=1,94; р>0,05) підвищення цієї фракції оксипроліну.

Таким чином, загострення РБ у дітей супроводжується чіткими порушеннями процесів метаболізму колагену, що проявляється надмірною екскрецією з сечею пептидно-зв′язаної і вільної фракцій оксипроліну. Установлений факт свідчить про збереження деструктивних процесів сполучнотканинних структур бронхо-легеневої тканини, що можна розглядати як один із найважливіших патогенетичних механізмів розвитку і рецидивування захворювання.

При з′ясуванні ступеня відхилення від нормативу підсистем гомеостазу організму хворих (рис. 5) виявилось, що багатопроменева фігура хворих із сполученими проявами СНДСТ кардинально відрізнялась від таких у решті груп як за конфігурацією, так і за площею. При цьому провідним видом порушень гомеостазу стало порушення обміну сполучної тканини (перший ранг) і обміну цитокінів.

t=1,96: p<0,05

t

Рис. 4. Ступінь відхилення від нормативу показників обміну колагену в групах

У хворих із сполученими проявами СНДСТ встановлено виражене (t=10,31; р<0,001) порушення обміну колагену, яке вірогідно відрізнялось від такого як у хворих без проявів СНДСТ, так і у хворих із зовнішніми проявами СНДСТ. Встановлений факт свідчить про виражені деструктивні процеси сполучнотканинних структур бронхо-легеневої тканини у хворих основної групи, що може служити підтвердженням викладеної вище гіпотези про можливе формування у них автоімунних процесів у зв′язку з масивним утворенням сполучнотканинних секвестрів у бронхах.

Виконаний аналіз свідчить, що домінатори порушень гомеостазу в обстежуваних групах різні. Якщо у хворих без і з зовнішніми проявами СНДСТ домінатором є підвищення рівня цитокінів, то у хворих із сполученими проявами домінуючим видом є порушення обміну сполучної тканини.

цитокіни

фагоцитоз

В-система

оксипролін

Т-система

без проявів СНДСТ;

із зовнішніми проявами СНДСТ;

із сполученими проявами СНДСТ.

Рис. 5. Ступінь відхилення від нормативу підсистем гомеостазу організму хворих на РБ

На рис. 6 наочно представлено, що ступінь порушення гомеостазу організму у хворих без (t=3,1; р<0,01) та із зовнішніми ознаками СНДСТ (t=3,3; р<0,01) є однаковим, а у хворих із сполученими проявами СНДСТ (t=5,8; р<0,001) він у 1,87 раза перевищує такий у хворих без проявів СНДСТ і в 1,76 раза – у хворих із зовнішніми проявами СНДСТ. Важливо і те, що на фоні традиційної терапії, що проводиться, повторне, виконане до часу клінічного одужання, вивчення рівня екскреції фракції оксипроліну із сечею свідчило про збереження змін у групах дітей із супутніми проявами СНДСТ.

Якщо врахувати, що найбільша частота реєстрації і ступінь вираженості процесів деструкції колагену виявились серед пацієнтів із супутніми вісцеральними, у тому числі бронхо-легеневими проявами СНДСТ, не лише у гострому періоді РБ, але й зберігались на момент клінічного одужання, уявлялось обґрунтованим проведення корекції виявлених порушень.

У зв′язку з цим, поряд із загальноприйнятими лікувальними заходами, з метою корекції виявлених колагенодеструктивних порушень 31 пацієнту основної групи із загостренням РБ і супутніми сполученими ознаками СНДСТ призначали “Ереспал” (фенспірид). Вибір препарату зумовлений його вираженою протизапальною дією, що дозволяє використовувати його як активний компонент патогенетичного впливу на ушкоджену слизову оболонку дихальних шляхів, при загостренні РБ у дітей із супутніми проявами деструкції сполучнотканинних структур бронхо-легеневої системи. Крім того, встановлені муколітична, відхаркувальна, антигістамінна і антибронхоконстрикторна дія “Ереспалу”.

t=1,96: p<0,05

t

Рис. 6. Комплексна оцінка ступеня відхилення від нормативу всіх підсистем гомеостазу в групах

Для вивчення ефективності препарату паралельно проводилось спостереження за пацієнтами групи порівняння, до якої увійшли 33 дитини, які отримували загальноприйняту традиційну терапію.

З′ясувалось, що на фоні терапії, яка проводилась, серед пацієнтів обох груп відмічена чітка позитивна динаміка, яка виразилась у повному зворотному розвитку основних позалегеневих (інтоксикація, підвищена температура тіла тощо) і бронхопульмональних симптомів (кашель, відділення мокротиння, хрипи в легенях тощо). Разом із тим, порівняльний аналіз досліджуваних проявів загострення РБ у залежності від характеру різних варіантів терапії показав, що більш сприятливий перебіг захворювання спостерігався серед дітей, які з перших днів хвороби додатково отримували ереспал. Зокрема, скорочення проявів маніфестного періоду привело до того, що в цій групі пацієнтів на 2,2 дня зменшилась тривалість перебування хворого на ліжку.

Варте уваги те, що позитивну динаміку клінічних симптомів захворювання супроводжувала і більш виражена позитивна характеристика показників, які відображають імунний статус і процеси метаболізму сполучної тканини. Зокрема, ефект від терапії, що проводилась, у групі хворих із використанням ереспалу виразився позитивними зрушеннями у раніше виниклих змінах у Т-системі імунітету. Так, відмічено статистично суттєве збільшення загальної кількості зрілих Т-лімфоцитів (СD 3+) з (50,6 ± 3,26) % до (56,3 ± 4,78 %) і СD 4+-лімфоцитів (з (30,6 ± 1,73) % до (34,8 ± 1,54) %), а також зростання імунорегуляторного індексу (CD 4+ / CD 8+) з (1,45 ± 0,08) % до (1,58 ± 0,07) %.

Виконані дослідження свідчили також про чітку нормалізацію показників, які відображують процеси метаболізму СТ. При цьому лише в групі пацієнтів, що отримували додатково ереспал, вміст БЗО, ВО і ПЗО практично не відрізнявся від відповідних показників здорових дітей.

Чіткою виявилась і протизапальна дія “Ереспалу”, що знайшло відображення у суттєвому, практично до нормальних значень, зниженні показників активності прозапальних цитокінів. Так, вміст ФНП-б виявився рівним (0,5 ± 0,06) пг/мл і практично не відрізнявся від показника здорових дітей ((0,4 ± 0,07) пг/мл), тоді як у групі пацієнтів, які отримували традиційну терапію, середнє значення вмісту даного цитокіну перевищувало рівень показника контрольної групи у 7 разів ((2,28 ± 063) пг/мл). Подібна динаміка відмічена і по відношенню до показника ІЛ-8 ((5,2 ± 0,77) пг/мл в основній групі, (5,1 ± 0,62) пг/мл – у контрольній групі і (44,3 ± 1,28) пг/мл – серед пацієнтів групи порівняння). Установлений факт підтверджує не лише виражену протизапальну дію ереспалу, але й опосередковано його антиколагенодеструктивну дію.

Таким чином, додаткове включення у комплекс терапії загострень РБ препарату “Ереспал” із вираженою протизапальною дією хворим із проявами СНДСТ має сприятливу дію не лише на клінічний перебіг захворювання, але і на імунологічний статус і стан процесів метаболізму сполучної тканини.

Ретроспективний аналіз показав, що використання даного препарату не лише дозволило скоротити середній час перебування хворої дитини на ліжку, але й привело до зменшення частоти загострень в 1,6 раза (за даними катамнестичного спостереження протягом найближчих 2 років).

**ВИСНОВКИ**

У дисертації подано теоретичне обґрунтування і нове вирішення наукової задачі, яка полягає у визначенні особливостей клінічного перебігу, імунного статусу, процесів метаболізму сполучної тканини при рецидивуючому бронхіті у дітей з супутніми проявами синдрому недиференційованої дисплазії сполучної тканини, розробці методів корекції виявлених порушень, спрямованих на підвищення ефективності лікування і профілактику загострень.

1. Серед пацієнтів з РБ у 79,7 % випадків (у 94 із 118 обстежених) реєструються різноманітні ознаки синдрому недиференційованої дисплазії сполучної тканини. При цьому зовнішні, фенотипічні стигми сполучнотканинного дизембріогенезу відмічаються у 31,9 % хворих (24 із 94). У решти хворих (68,1 %) поряд із зовнішніми ознаками, установлені вісцеральні прояви СНДСТ. Найчастіше (52,1 %) серед них виявлявся так званий «MASS – фенотип». Серед вісцеральних проявів сполучнотканинної дисплазії респіраторної системи в 25,5 % випадків реєструвались ознаки трахеобронхіальної дискінезії.

2. Особливостями перебігу РБ у дітей із супутніми, у тому числі вісцеральними, проявами СНДСТ слід вважати, по-перше, більш ранній вік встановлення діагнозу, який склав (5,17 ± 0,84) років і виявився в 1,3 рази меншим, ніж у пацієнтів без стигм сполучнотканинної дисплазії, по-друге, більш високу (в 1,69 рази) частоту загострень вогнищевої хронічної інфекції, по-третє, вірогідно більшу (в 3,4 рази) частоту реєстрації гнійного ендобронхіту, що пояснює подовження тривалості загострень захворювання.

3. Загострення РБ у дітей, особливо із сполученими проявами СНДСТ, супроводжується зниженням фагоцитарної активності поліморфноядерних лейкоцитів і вмісту Т-лімфоцитів за рахунок їх субпопуляцій СD 4+ та СD 8+, порушенням імунорегуляторного індексу, помірним зростанням кількості В-лімфоцитів із фенотипом СD 22+, змінами вмісту імуноглобулінів класів M і G, а також вірогідним підвищенням рівня прозапальних цитокінів (IL–8 і ФНП–б1), що об’єктивно відображає ступінь активності інфекційно-запального процесу у бронхах.

4. Вірогідне зростання рівня екскреції пептидно-зв’язаної і вільної фракцій оксипроліну з сечею при загостренні РБ у дітей з вісцеральними проявами СНДСТ, яке свідчить про дезорганізацію колагенових структур, є одним із важливих патогенетичних механізмів розвитку і рецидивування захворювання.

5. Незважаючи на клінічну ремісію, що настала, стійко підвищений вміст пептидно-зв’язаної і вільної фракцій оксипроліну в сечі при РБ у дітей з сполученими проявами СНДСТ свідчить про збереження метаболічної реактивності морфологічних структур бронхів і визначає необхідність корекції виявлених розладів колагеноутворення.

6. Додаткове включення дітям із сполученими проявами СНДСТ препарату з протизапальною дією “Ереспал” дозволяє скоротити тривалість маніфестних проявів загострення РБ і в більш короткі строки досягти клінічної ремісії, нормалізувати показники порушеного метаболізму колагену, зменшити частоту загострень в 1,54 рази.

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. Серед різноманітних факторів розвитку РБ і його загострень у дітей необхідно враховувати часту реєстрацію (79,7 %) проявів СНДСТ, в тому числі вісцеральних.
2. Серед діагностичних ознак, які свідчать про наявність дисплазії сполучної тканини внутрішніх органів, у дітей з РБ найбільш часто трапляються так звані малі структурні аномалії серця (сумарно 68,1 %), зміни жовчного міхура (26,9 %), трахеобронхеальна дискінезія (25,5 %) та ін. З урахуванням діагностичних критеріїв захворювання, а також з огляду на досить часте виявлення при РБ трахеобронхеальної дискінезії, бронхоскопічне обстеження доцільно здійснювати у більш ранні строки.
3. При обстеженні дітей з РБ і супутніми проявами СНДСТ рекомендується визначення рівня екскреції оксипроліну з сечею. У випадках підвищеної екскреції з сечею пептидно-зв’язаної і вільної фракції оксипроліну доцільним є додаткове включення у терапію препарату “Ереспал”.
4. Включення “Ереспалу”, що володіє протизапальною, муколітичною, відхаркувальною, антигістамінною і антибронхоконстрикторною дією, сприяє скороченню строків перебування хворого на ліжку на (2,3 ± 0,4) ліжко/дня. Призначається препарат в дозі 2 мг на 1 кг маси тіла двічі на добу у вигляді сиропу (10 мг/5 мл) або таблеток (80 мг), перед їжею.

**СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Содержание оксипролина при рецидивирующем бронхите у детей с проявлениями системной дисплазии соединительной ткани // Архив клин. и экспериментальной медицины. – 2006, Т. 15. – № 1. – С. 60-62.
2. Динамика показателей содержания оксипролина при рецидивирующем бронхите у детей с синдромом недифференцированной дисплазии соединительной ткани // Укр. медичний альманах. – 2006, Т. 9. – № 4 (додаток). – С. 15-17.
3. Системная дисплазия соединительной ткани – один из важных факторов формирования рецидивирующего бронхита у детей (обзор литературы) // Современная педиатрия. – 2006. – № 4(13). – С. 193-196.
4. Иммунный статус и характер противовоспалительной терапии обострений рецидивирующего бронхита у детей с дисплазией соединительной ткани // Врачебная практика. – 2006. – № 6. – С. 69-72.
5. Особливості перебігу рецидивуючого бронхіту у дітей з системною дисплазією сполучної тканини // Матеріали 11-го з’їзду педіатрів України. – К., 2004. – С. 109-110.
6. Патогенетичне обґрунтування сучасних підходів до реабілітації бронхолегеневої патології у дітей // Матеріали 11-го з’їзду педіатрів України. – К., 2004. – С. 95. (співав. Больбот Ю.К., Аліфанова С.В., Бордій Т.А., Ковтуненко Р.В., Клименко О.В., Таран О.М). Здобувачем особисто проведений добір тематичних хворих, їх клініко-лабораторне обстеження, статистична обробка отриманих даних.
7. Характер нарушений метаболизма коллагена при рецидивирующем бронхите у детей с проявлениями системной дисплазии соединительной ткани // Таврический медико-биологический вестник. – 2006, Т.9. – № 2. – С. 103 (співав. Больбот Ю.К.). Здобувачем особисто проведений добір тематичних пацієнтів, їх обстеження, статистична обробка отриманих даних. Сумісно проаналізовано отримані результати.
8. Особливості бронхолегеневої патології у дітей з системною дисплазією сполучної тканини // Мат. науково-практичної конференції «Суглобовий синдром в практиці педіатра». – Донецьк, 2007. – С. 20. (Співав. Больбот Ю.К., Бєляєва О.В.). Здобувачеві належить ідея тез, особисто проведений добір та обстеження хворих на рецидивуючий бронхіт, статистична обробка отриманих даних. Сумісно проаналізовано отримані результати.
9. Рецидивирующий бронхит у детей с синдромом недифференцированной дисплазии соединительной ткани // Таврический медико-биологический вестник. – 2007, Т.10. – № 2. – С. 135 (Співав. Больбот Ю.К.). Здобувачем особисто проведений добір тематичних хворих, їх клінічне та функціональне обстеження та статистична обробка результатів. Сумісно проаналізовано отримані результати

**АНОТАЦІЯ**

Баклунов В.В. Клініко-імунологічні особливості рецидивуючого бронхіту у дітей з системною дисплазією сполучної тканини. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія. Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України, Харків, 2007.

Дисертація присвячена проблемі підвищення якості діагностики та ефективності лікування рецидивуючого бронхіту у дітей із проявами синдрому недиференційованої дисплазії сполучної тканини на підставі вивчення результатів клініко-імунологічних, біохімічних та інструментальних досліджень.

В роботі проаналізовані особливості перебігу рецидивуючого бронхіту у дітей з недиференційованою дисплазією сполучної тканини.

Вивчено імунний статус та показники екскреції оксипроліну з сечею в періоді загострення рецидивуючого бронхіту, а також характер взаємозв’язків між цими показниками залежно від ступеня виразності дисплазії сполучної тканини.

Представлено наукове обґрунтування та вивчено ефективність включення в комплекс лікувальних заходів при загостренні рецидивуючого бронхіту у дітей з проявами недиференційованої дисплазії сполучної тканини протизапального препарату Ереспал (фенспірид).

Ключові слова: рецидивуючий бронхіт, синдром недиференційованої дисплазії сполучної тканини, імунний статус, оксипролін, ереспал (фенспірид).

**АННОТАЦИЯ**

Баклунов В.В. Клинико-иммунологические особенности рецидивирующего бронхита у детей с системной дисплазией соединительной ткани. – Рукопись.

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.10 – педиатрия. Харьковская медицинская академия последипломного обучения МОЗ Украины, Харьков, 2007.

Диссертация посвящена проблеме повышения качества диагностики и эффективности лечения рецидивирующего бронхита (РБ) у детей с проявлениями СНДСТ на основе изучения результатов клинико-иммунологического, биохимического и инструментального исследований.

Объектом исследования явились 118 детей с РБ, в т.ч. 94 (79,7%) с различными проявлениями СНДСТ. При этом изолированные, множественные, внешние стигмы СТД отмечены у 30 (31,9%) больных, у остальных 64 (68,1%) – сочетанные (внешние и висцеральные) проявления СНДСТ. Среди особенностей течения РБ у детей с СНДСТ выделены следующие: более ранний возраст формирования диагноза ((5,17 ± 0,84) лет, в контрольной группе (6,72 ± 1,63) лет), большая частота регистрации у пробанда отягощенной наследственности по бронхолегочной патологии, более высокая частота обострений очаговой хронической инфекции (в 1,69 раза) и более частое обнаружение ТБД и, связанная с этим более высокая регистрация гнойного эндобронхита и общая продолжительность обострения.

В периоде обострения РБ у детей с СНДСТ, наблюдается снижение фагоцитарной активности полиморфноядерных лейкоцитов и содержания Т-лимфоцитов, а также статистически существенное количественное уменьшение субпопуляций СD 4+ и СD 8+ с последовательным нарушением иммуно-регуляторного индекса, умеренное повышение числа В-лимфоцитов с фенотипом СD 22+, достоверное увеличение уровня иммуноглобулинов класса М и G, а также значимое (р<0,005) повышение содержания провоспалительных цитокинов ИЛ–8 и ФНО–б1. Кроме того, установлена избыточная экскреция ПСО и СО с мочой, что свидетельствует о деструктивных процессах соединительно-тканных структур бронхолегочной ткани.

Дополнительное назначение детям в комплекс терапии РБ с целью коррекции обнаруживаемых изменений препарата «Эреспал», обладающего противовоспалительным, муколитическим, отхаркивающим, бронхилитическим действием, позволяет ускорить наступление ремиссии, нормализовать иммунологический статус и метаболизм коллагена.

Ключевые слова: рецидивирующий бронхит, синдром недифференциронной дисплазии соединительной ткани, иммунный статус, оксипролин, эреспал (фенспирид).

**ANNOTATION**

Baklunov V.V. Clinical and immunological particularities of recurrent bronchitis in children with systemic connective tissue dysplasia. – Manuscript.

Dissertation for scientific degree of candidate of medical sciences by specialty 14.01.10 – pediatrics. – Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education of Health Ministry of Ukraine, Kharkiv, 2007.

The dissertation is devoted to the problems of improvement of diagnosis quality and treatment efficacy of the recurrent bronchitis in children with the signs of the syndrome of not differentiated dysplasia of connective tissue, basing on the study of results of clinical, immunological, biochemical and additional evaluations.

The particularities of the course of recurrent bronchitis in children with not differentiated dysplasia of connective tissue are analyzed.

The immunological status and indices of oxyproline excretion in urine during the period of exacerbation of recurrent bronchitis, as well as the character of interactions between these results depending on the degree of connective tissue dysplasia, are investigated.

The scientific substantiation is presented and the efficacy of inclusion of anti-inflammatory drug Erespal (fenspiridum) in the management procedures of the treatment of exacerbation phase of recurrent bronchitis in children with signs of not differentiated dysplasia of connective tissue

Key words: recurrent bronchitis, syndrome of not differentiated dysplasia of connective tissue, immunological status, oxyproline, erespal (fenspiridum).

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

БЗО – білковозв′язаний оксипролін

ДСТ – дисплазія сполучної тканини

К – колаген

НДСТ – недиференційована дисплазія сполучної тканини

О – оксипролін

РБ – гострий бронхіт

ПЗО – пептиднозв′язаний оксипролін

ВО – вільний оксипролін

СДСТ – системна дисплазія сполучної тканини

СТ – сполучна тканина

ТБД – трахеобронхіальна дискінезія

ФНП-б – фактор некрозу пухлини – б

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