

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ЧИТИНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ «НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ПРОБЛЕМ ЗДОРОВЬЯ СЕМЬИ И
РЕПРОДУКЦИИ ЧЕЛОВЕКА»

На правах рукописи

Брызгалин Михаил Петрович

**Сравнительная характеристика фенотипических и метаболических
особенностей у детей с бронхиальной астмой на фоне дисплазии
соединительной ткани и оптимизация терапевтических подходов**

14.01.08 – педиатрия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор
Ирина Кимовна Богомолова

Научный консультант:

доктор медицинских наук
Анна Валерьевна Погодина

Иркутск - 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1.....	11
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	11
1.1. Дисплазия соединительной ткани: понятие, клинические проявления, влияние на ассоциированные заболевания, подходы к диагностике и коррекции	11
1.2. Бронхиальная астма у детей: факторы риска, механизмы развития, особенности клинического течения и диагностики	23
1.3. Бронхиальная астма, ассоциированная с дисплазией соединительной ткани: характеристика сочетанной патологии, комплексный подход к лечению и реабилитации детей	28
ГЛАВА 2.....	35
МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	35
2.1. Общая характеристика исследования	35
2.2. Статистическая обработка материала.....	46
ГЛАВА 3.....	48
РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	48
3.1. Характеристика физического развития детей 7-14 лет.....	48
3.2. Сравнительная характеристика дисплазии соединительной ткани при бронхиальной астме и хронических заболеваниях органов пищеварения у детей 7-14 лет.....	56
3.3. Характеристика факторов риска и течения бронхиальной астмы на фоне дисплазии соединительной ткани у детей 7-14 лет	66
3.4. Содержание сульфатированных гликозаминогликанов и гиалуроновой кислоты сыворотки крови при бронхиальной астме на фоне дисплазии соединительной ткани у детей 7-14 лет	77

3.5. Анализ эффективности применения оздоровительного комплекса при бронхиальной астме на фоне дисплазии соединительной ткани....	84
3.6. Оценка значимых ассоциаций внешних и внутренних маркеров соединительнотканых нарушений, уровня сывороточных сульфатированных гликозаминогликанов и гиалуроновой кислоты с тяжелыми, неконтролируемыми формами бронхиальной астмы на фоне дисплазии соединительной ткани у детей 7-14 лет	97
ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	106
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	114
ВЫВОДЫ	116
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	117
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	118
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	119
ПРИЛОЖЕНИЯ	148

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Неуклонный рост бронхиальной астмы (БА) [38, 176], оказывающей существенное влияние на качество жизни пациентов, эмоциональные и социальные аспекты семьи обосновывает актуальность проблемы [19, 73, 138, 215, 216]. В настоящее время выделяют такие фенотипы БА, как аспириновый, эозинофильный, неэозинофильный и др., что помогает уточнить характер течения заболевания и выбрать оптимальную терапию [38]. Остается нерешенным вопрос, почему действие идентичных факторов при сходных условиях, в одних случаях, вызывает формирование бронхиальной астмы легкой степени, а в других – тяжелых форм заболевания. Ряд авторов объясняет это индивидуальными особенностями организма, обусловленными, в частности, расстройствами метаболизма соединительной ткани (СТ) [21, 25, 66, 76, 152]. Многочисленными исследованиями установлено негативное влияние дисплазии соединительной ткани (ДСТ) на течение, прогноз и лечение заболеваний различных органов и систем [1, 39, 49, 66, 70, 97, 100, 102]. Это особенно справедливо для болезней, вовлекающих наиболее коллагенизированные системы организма: дыхательную систему и желудочно-кишечный тракт [27, 76, 107, 179]. Показано, что наличие ДСТ способствует раннему развитию осложнений и тяжелых форм БА, вызывает трудности подбора программ ведения как взрослых [21, 25, 108, 187], так и детей [76, 114, 140, 152]. Определено, что и заболевания органов пищеварения, коморбидные с ДСТ, характеризуются ранним дебютом, высокой частотой обострений и склонностью к деструктивным поражениям слизистой оболочки [122, 143].

Вместе с тем, отсутствуют сведения о характерных синдромах, фенотипах и выраженности ДСТ, патогномоничных для разнообразных заболеваний детского возраста, в связи с чем представляло интерес проведение анализа соединительнотканых проявлений при болезнях органов дыхания и сравнить полученные данные с заболеваниями органов пищеварения у детей [107, 179].

Степень разработанности темы. Особенности соединительнотканых нарушений при БА остаются недостаточно изученными. Немногочисленные данные о состоянии внеклеточного матрикса соединительной ткани, в частности содержании сульфатированных гликозаминогликанов (sGAG) и гиалуроновой кислоты (НА) сыворотки крови при разной степени тяжести, уровне контроля БА и выраженности проявлений ДСТ у детей [88].

В поддержании структуры соединительной ткани неоспорима рольнутрициальных факторов, дефицит которых способствует повышению процессов разрушения коллагеновых волокон, что обосновывает применение витаминов, макро- и микроэлементов в лечении различных заболеваний, ассоциированных с ДСТ, в том числе БА [43, 147]. В литературе отмечена значимость лечебной физкультуры для пациентов с соединительноткаными нарушениями [66, 100].

Таким образом, актуально комплексное изучение БА на фоне ДСТ с исследованием характерных особенностей течения заболевания, баланса гликозаминогликанов и гиалуроновой кислоты сыворотки крови и возможностей совершенствования подходов к ведению пациентов при данной коморбидной патологии.

Цель исследования: охарактеризовать фенотипические особенности, клинические проявления и содержание некоторых сывороточных биомаркеров соединительнотканного матрикса у детей с бронхиальной астмой, ассоциированной с дисплазией соединительной ткани в сравнительном аспекте, а также оценить клиническую эффективность комплекса физических упражнений с использованием тренажера дыхания с биологической обратной связью и витаминно-минерального препарата.

Задачи исследования:

1. Представить сравнительную характеристику признаков, синдромов, фенотипов и степени выраженности дисплазии соединительной ткани при бронхиальной астме и хронических заболеваниях органов пищеварения у детей 7-14 лет.

2. Выявить особенности клинического течения бронхиальной астмы, ассоциированной с дисплазией соединительной ткани, у детей 7-14 лет.
3. Установить содержание сульфатированных гликозаминогликанов и гиалуроновой кислоты сыворотки крови при бронхиальной астме у детей 7-14 лет в зависимости от наличия дисплазии соединительной ткани.
4. Определить эффективность применения комплекса физических упражнений с использованием тренажера дыхания с биологической обратной связью и витаминно-минерального препарата у пациентов 12-14 лет с бронхиальной астмой, ассоциированной с дисплазией соединительной ткани.

Научная новизна. Расширены представления о внешних проявлениях дисплазии соединительной ткани у детей 7-14 лет. Показано, что у пациентов с бронхиальной астмой чаще выявляется воронкообразная деформация грудной клетки и гиперкифоз грудного отдела позвоночника, тогда как при хронических заболеваниях органов пищеварения выше частота высокорослости, килевидной деформации грудной клетки и кожных рубцов. Вертеброгенный, торако-диафрагмальный синдромы преобладают у детей с БА на фоне ДСТ, при этом тяжелое, неконтролируемое течение заболевания сопряжено с недостаточностью питания, сколиозом, астеническим синдромом, синдромом гипермобильности суставов и искривлением носовой перегородки ($p < 0,05$).

Установлена повышенная концентрация сульфатированных гликозаминогликанов и гиалуроновой кислоты сыворотки крови у детей с БА на фоне ДСТ. По мере возрастания степени тяжести и снижения уровня контроля бронхиальной астмы на фоне дисплазии соединительной ткани содержание sGAG и HA сыворотки крови увеличивается. При выраженной степени дисплазии соединительной ткани уровень сульфатированных гликозаминогликанов и гиалуроновой кислоты сыворотки крови выше, чем при умеренной степени ($p < 0,05$).

Применение комплекса физических упражнений с использованием тренажера дыхания с биологической обратной связью, а также курса поливитаминов и минералов у детей 12-14 лет с бронхиальной астмой, ассоциированной с дисплазией соединительной ткани, способствует сокращению клинических симптомов, повышению контроля над заболеванием, увеличению устойчивости дыхательной системы к гипоксии, улучшению кардиоваскулярной реактивности на небольшую аэробную нагрузку и функциональных резервов сердечно-сосудистой системы, возрастанию показателей функции внешнего дыхания, снижению концентрации сульфатированных гликозаминогликанов и гиалуроновой кислоты сыворотки крови.

Теоретическая и практическая значимость работы. Уточнены клинические закономерности коморбидности бронхиальной астмы и дисплазии соединительной ткани у детей 7-14 лет. Отмечено, что дети с бронхиальной астмой на фоне дисплазии соединительной ткани формируют группу риска по развитию тяжелых, неконтролируемых форм заболевания с частыми обострениями, в связи с чем необходимо своевременное обследование и назначение комплексного лечения данных пациентов.

Показано, что при тяжелых, неконтролируемых формах бронхиальной астмы, ассоциированной с дисплазией соединительной ткани, определяется увеличение концентрации сульфатированных гликозаминогликанов и гиалуроновой кислоты сыворотки крови. Доказанная эффективность применения комплекса физических упражнений с использованием тренажера дыхания с биологической обратной связью и поливитаминов с минералами у пациентов 12-14 лет с бронхиальной астмы, ассоциированной с дисплазией соединительной ткани, обосновывает его внедрение в практическую деятельность участковых педиатров.

Выявлены значимые ассоциации внешних и внутренних маркеров соединительнотканной дисплазии, уровня сывороточных сульфатированных гликозаминогликанов и гиалуроновой кислоты с тяжелыми, неконтролируемыми формами бронхиальной астмы на фоне дисплазии соединительной тка-

ни у детей 7-14 лет, применение которых позволит улучшить диагностику указанных форм заболевания.

Методология и методы исследования. Работа состоит из теоретического и практического этапов исследования. Теоретический этап исследования заключался в изучении и анализе литературных данных отечественных и зарубежных источников, освещающих проблемы диагностики, лечения, реабилитации детей с дисплазией соединительной ткани и бронхиальной астмой, а также роли сульфатированных гликозаминогликанов и гиалуроновой кислоты в патогенезе данной коморбидной патологии.

Практический этап включал анкетирование с целью выявления особенностей соединительнотканых проявлений у детей 7-14 лет с БА и хроническими заболеваниями органов пищеварения, изучение факторов риска и клинико-anamnestических особенностей течения БА в зависимости от наличия ДСТ, определение содержания sGAG и HA в сыворотке крови, проведение и оценку эффективности лечебного комплекса физических упражнений с использованием тренажера дыхания с биологической обратной связью и витаминно-минерального препарата у пациентов 12-14 лет с бронхиальной астмой, ассоциированной с дисплазией соединительной ткани.

Статистическая обработка выполнена с использованием непараметрических методов статистики, дискриминантного пошагового анализа. Исследование сыворотки крови осуществлялось на базе лаборатории экспериментальной и клинической медицины, биохимии и иммунологии НИИ Молекулярной медицины ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия». Выводы сделаны на основании результатов, полученных в ходе исследования и обработанных современными методами статистики.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Фенотипическими особенностями дисплазии соединительной ткани при бронхиальной астме являются гиперкифоз грудного отдела позвоночника, воронкообразная деформация грудной клетки, вертеброгенный и торакодиафрагмальный синдромы, при этом тяжелое, неконтролируемое течение

заболевания ассоциировано с недостаточностью питания, сколиозом и искривлением носовой перегородки.

2. Тяжесть течения и уровень контроля бронхиальной астмы, а также степень выраженности соединительнотканых нарушений у детей 7-14 лет с бронхиальной астмой на фоне дисплазии соединительной ткани ассоциировано с высоким уровнем сульфатированных гликозаминогликанов и гиалуроновой кислоты сыворотки крови.
3. Использование комплекса физических упражнений в сочетании с тренажером дыхания с биологической обратной связью и поливитаминов с минералами у детей 12-14 лет с бронхиальной астмой, ассоциированной с дисплазией соединительной ткани, наряду с улучшением контроля бронхиальной астмы, повышением устойчивости дыхательной системы к гипоксии, улучшением кардиоваскулярной реактивности на аэробную нагрузку и функциональных резервов сердечно-сосудистой системы, способствует снижению содержания сульфатированных гликозаминогликанов сыворотки крови.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Научные положения и выводы обоснованы достаточным объемом выполненных исследований с использованием современных методов и сертифицированного оборудования. Основные результаты исследования представлены на XI региональной межвузовской научно-практической конференции молодых ученых (Чита, 2012); II Забайкальской научно-практической конференции «Актуальные проблемы гастроэнтерологии» (Чита, 2013); Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы клинической и экспериментальной медицины», посвященной 60-летию Читинской государственной медицинской академии (Чита, 2013); межрегиональных научно-практических конференциях «Болезни органов дыхания: от ребенка к взрослому» (Чита, 2012, 2014, 2016, 2018); I межрегиональной научно-практической конференции «Здоровый ребёнок» (Чита, 2015); XIV международной научно-практической конференции «Отечественная наука в эпоху

изменений: постулаты прошлого и теории нового времени» (Екатеринбург, 2015); научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы первичной медико-санитарной помощи детям и подросткам» (Чита, 2018).

Результаты диссертации используются в учебном процессе кафедр педиатрического профиля ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, в лечебном процессе пульмонологического отделения ГУЗ «Краевая детская клиническая больница» и деятельности ГУЗ «Детский клинический медицинский центр» г. Читы.

Личный вклад автора. Личный вклад автора состоит в получении исходных данных, апробации результатов исследования, обработке и интерпретации полученных данных, подготовке публикаций по выполненной работе и оформлении текста диссертации.

Публикации. По материалам выполненных исследований опубликовано 8 работ, из них 5 статьи - в ведущих научных рецензируемых изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для освещения результатов диссертационного исследования.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 150 страницах машинописного текста, иллюстрирована 26 таблицами, 2 рисунками. Состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, приложений. Библиографический указатель включает 190 отечественных и 54 зарубежных источников.

ГЛАВА 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Дисплазия соединительной ткани: понятие, клинические проявления, влияние на ассоциированные заболевания, подходы к диагностике и коррекции

На современном этапе представляет интерес изучение роли соединительной ткани в формировании и развитии различной хронической патологии, в том числе и бронхиальной астмы [66, 76].

Огромный вклад в исследование функции и структуры СТ внесли И.И. Мечников, А.А. Максимов, особая заслуга принадлежит А.А. Богомольцу, который первым предложил называть СТ «физиологической системой соединительной ткани». В 1924 г. проф. А.А. Богомолец опубликовал фундаментальный труд «Конституция и мезенхима», а в 1928 г. – монографию «Введение в учение о конституциях и диатезах», где отмечено, «что состояние здоровья или болезни организма определяются, в большой мере, функциональным состоянием его соединительной ткани, а элементам мезенхимы принадлежит чрезвычайно важная и, в конечном счете, решающая роль в состоянии здоровья каждого фенотипа» [142].

Общеизвестный термин дисплазия, применительно к соединительной ткани предложенный Beighton P (1988г.), подразумевает нарушение развития органов и тканей в эмбриональном и постнатальном периодах и в настоящее время рассматривается как генетически обусловленное состояние, характеризующееся дефектами волокнистых структур и основного вещества СТ, приводящее к расстройству гомеостаза на тканевом, органном и организменном уровнях в виде различных морфофункциональных нарушений висцеральных и локомоторных органов, прогрессивного течения, определяющее особенности ассоциированной патологии, а также фармакокинетики и фармакодинамики лекарств [66, 132].

Обсуждению проблемы дисплазии соединительной ткани в последние годы посвящено много работ [1, 11, 27, 39, 49, 66, 70, 76, 97, 99, 100, 102, 191]. Нет единой точки зрения, является ли ДСТ нозологической формой, хотя убедительно доказано негативное влияние на течение, прогноз и лечение ассоциированных с ДСТ заболеваний различных органов и систем [66].

В настоящее время в Российской Федерации сформировано несколько центров по проблеме ДСТ, территориально расположенных в Москве (проф. В.Ф. Демин, проф. А.Н. Семячкина), Санкт-Петербурге (проф. Э.В. Земцовский, проф. Т.И. Кадурина), Твери (проф. С.Ф. Гнусаев), Иваново (проф. В.В. Чемоданов), Барнауле (проф. З.С. Баркаган), Омске (проф. Г.И. Нечаева, проф. В.М. Яковлев) [9, 178]. Специалисты, занимающиеся изучением ДСТ у детей и взрослых, указывают на отсутствие единой терминологии, классификации, критериев оценки степени тяжести, методики обследования. По мнению проф. В.М. Яковлева, на сегодняшний день нет единого взгляда на проблему ДСТ, не сформирован профессиональный язык общения между практическими врачами и клиническими генетиками [187].

Клинические проявления соединительнотканых нарушений настолько разнообразны, что знание основных принципов диагностики и лечения данной «патологии» необходимо врачам всех специальностей. Согласно Национальным рекомендациям «Наследственные нарушения соединительной ткани» (ННСТ) унифицированы подходы к диагностике наиболее распространенных ННСТ и диспластических фенотипов, встречающихся в практике врача [102, 103]. В настоящее время описано более 250 ННСТ, таких как синдром Марфана, Элерса-Данло, несовершенный остеогенез, синдром вялой кожи, синдром гипермобильности суставов и др., которые формируют заболевания с определенным типом наследования, четко очерченной клинической картиной, зависящей от мутации гена и дефекта коллагена [66, 97, 101, 191, 197, 203, 204, 234]. Так, мутации в генах *V3GALT6* и *V3GAT3*, кодирующих биосинтез sGAG, неизбежно приводят к ряду заболеваний соединительной ткани и скелета [225, 240, 241]. Термин ДСТ предлагается использо-

вать не только как синоним ННСТ, но и в узком смысле, если речь идет о нарушениях соединительной ткани полигенно-мультифакториальной природы, объединенных в фенотипы на основе общности внешних и/или висцеральных признаков, но не укладывающихся ни в одно из известных моногенных заболеваний СТ [100, 103].

Соединительная ткань - сложно организованная система организма, составляющая около 50% массы тела - является единым комплексом клеток, волокон и основного вещества, объединенных общностью происхождения и выполняемых функций. СТ обеспечивает структурную поддержку других тканей, выполняя морфогенетическую, пластическую, защитную, трофическую и опорно-механическую функции [1, 43, 66]. Соединительная ткань представлена сравнительно немногочисленными структурными элементами - клетками и основным веществом (внеклеточный матрикс). Основные виды клеток СТ - фибробласты, функция которых заключается в синтезе всех компонентов внеклеточного матрикса. Функциональное значение основного вещества заключается в создании оптимальной среды для диффузии питательных веществ, кислорода, продуктов метаболизма и обеспечении связи между различными молекулами матрикса СТ. Основным компонентом внеклеточного матрикса – протеогликаны, состоящие из корового белка, сульфатированных и несulfатированных гликозаминогликанов. При этом, именно внеклеточный матрикс играет значимую роль в организации структуры и функционировании органов дыхания, обеспечивая эффективный газообмен и эластичность легочной ткани. Установлено, что sGAG обладают антиоксидантными и противовоспалительными свойствами, способны блокировать бронхиальную обструкцию [41]. ДСТ нарушает формирование органов и систем за счет деградации соединительнотканых структур, в том числе и внеклеточного матрикса, что приводит к тяжелому течению ассоциированной патологии. Определение концентрации сывороточных sGAG может служить диагностическим маркером нарушений метаболизма соединительной ткани, в том

числе и при заболеваниях органов дыхания, а также имеет важное диагностическое и прогностическое значение [148].

Информация о распространенности ДСТ и ассоциированной с ней патологии противоречива, а принципы терапии и реабилитации таких пациентов остаются спорными. По литературным данным признаки соединительнотканной дисплазии встречаются у 13-85,4% детей школьного возраста [44, 230], однако строгих эпидемиологических исследований, посвященных изучению распространенности ДСТ в нашей стране и за рубежом, не проводилось [66].

Сложность диагностики нарушений соединительной ткани у детей обоснована анатомо-физиологическими особенностями и высокой вариабельностью фенотипа ребенка в процессе роста и развития, в связи с чем педиатру необходимы знания алгоритмов диагностики ННСТ, ДСТ и диспластических фенотипов с целью компетентного выбора правильной тактики ведения данных пациентов [65, 179]. Согласно Национальным рекомендациям принято выделять 6 диспластических синдромов и фенотипов у взрослых: марфаноподобный, элерсоподобный, MASS-фенотип, пограничный пролапс митрального клапана, доброкачественная гипермобильность суставов, неклассифицируемый фенотип [103]. При этом показано, что у лиц старше 40 лет частота марфаноподобного и элерсоподобного фенотипов увеличивается, а встречаемость пролапса митрального клапана снижается [118]. В детской практике ДСТ проявляется тремя основными фенотипами: марфаноподобным, элерсоподобным и неклассифицируемым [100].

Физическое развитие - важный показатель состояния здоровья ребенка, - формируется в меняющихся условиях окружающей среды и определяет запас функциональных резервов детского организма. Физическое развитие характеризуется антропометрическими данными, на основании которых выявляют группы риска и разрабатывают программы популяционной профилактики заболеваний [188, 189]. Нормальное физическое развитие препятствует возникновению заболеваний, обеспечивает правильное формирование репро-

дуктивного здоровья, способствует достижению интеллектуального и социального совершенства [144].

В настоящее время снижается доля детей и подростков с нормальным физическим развитием [188]. При этом отмечается увеличение числа детей и подростков, как с дефицитом, так и с избытком массы тела, задержкой сроков полового созревания и уменьшением силовых возможностей. Вместе с тем, выявляется уменьшение массы тела и окружности грудной клетки относительно высоких показателей роста – астенизация и грациализация детей [14, 188, 189]. Важное значение на процессы роста и развития оказывает полноценное и сбалансированное питание, воспитание и условия, в которых растет ребенок [144].

Как известно, ключевую роль в развитии дисплазии соединительной ткани играют нутрициальные факторы, прежде всего, витамины, макро- и микроэлементы, дефицит которых способствует нарушению метаболизма соединительнотканых структур и сопровождается различными отклонениями в физическом развитии [43, 100].

Традиционно указывают внешние и внутренние признаки (фены) ДСТ. Внешними проявлениями ДСТ служат астенический тип конституции, долихостеномелия, арахнодактилия, сколиотическая деформация позвоночника, нарушение осанки, кифоз, прямая спина, деформация грудной клетки, гипермобильность суставов, долихоцефалия, высокое арковидное или готическое небо, нарушение роста и скученность зубов, аномалии ушных раковин, гипоплазия мочки уха, повышенная растяжимость кожи, рубцы келоидные или в виде папиросной бумаги, мышечная гипотония, грыжи и пролапсы органов, патология органа зрения в виде миопии, гиперметропии, астигматизма и др. [1, 43, 66, 81, 177]. Выявление внутренних (висцеральных) признаков ДСТ со стороны органов кровообращения, дыхания, пищеварения, мочевыделения, нервной и других систем основано на результатах дополнительного инструментального и лабораторного исследований [66, 103].

Согласно классификационному подходу с обособлением синдромов, связанных с диспластикозависимыми изменениями и патологическими состояниями, выделяют астенический, клапанный, торако-диафрагмальный, сосудистый, аритмический, бронхолегочный, висцеральный, вертеброгенный, косметический синдромы, а также синдром патологии органа зрения, стопы, гипермобильности суставов, неврологических и иммунологических нарушений. Формулируя диагноз, рекомендуется указывать все имеющиеся у пациента синдромы соединительнотканной дисплазии, составляя «портрет» обследуемого, понятный любому врачу [66].

Благодаря современным возможностям ультразвуковой диагностики, широко изучены проявления соединительнотканых нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы. При этом чаще встречаются пролапс митрального клапана, аномально расположенные хорды и трабекулы, локализующиеся преимущественно (95%) в полости левого желудочка [10, 11, 124, 137, 200, 235]. Дисплазия соединительной ткани сердца сочетается с нарушением сердечного ритма, изменением геометрии левого желудочка, что требует соответствующей медикаментозной коррекции [31, 32, 85, 87, 159, 182]. Описаны редкие случаи ДСТ сердца, например, установленная интраоперационно аневризма митрально-аортального контакта [145]. Среди спортсменов, занимающихся гимнастикой, распространен синдром соединительнотканной дисплазии сердца, а вследствие интенсивных физических нагрузок высок риск развития сердечно-сосудистых и вегетативных нарушений [153].

Отмечается значительная группа заболеваний, непосредственно связанных с патологией соединительной ткани [66, 70], однако узкоспециализированный подход к обследованию пациентов зачастую не учитывает негативного влияния несовершенства СТ на течение процесса.

Установлена взаимосвязь между степенью выраженности внешних и внутренних признаков ДСТ и формированием полиорганной патологии, обусловленной изменением паренхиматозно-стромальных взаимоотношений [137]. Рядом исследований показано, что наличие внешних признаков со сто-

роны опорно-двигательного аппарата и проявлений дисплазии соединительной ткани сердца с высокой вероятностью сочетаются с первичной ювенильной глаукомой и миопией [84, 146], заболеваниями щитовидной железы [164], патологической извитостью внутренних сонных артерий [131], вертеброгенными заболеваниями нервной системы [48, 59]. Отмечено, что увеличенный индекс извитости позвоночной артерии служит показателем неблагоприятных исходов заболеваний соединительной ткани у детей и взрослых [219]. Наличие деформации грудной клетки способствует развитию диастолической дисфункции правого желудочка, более высокому уровню систолического давления в легочной артерии, и рассматривается как прогностически неблагоприятный признак формирования болезней сердца [157]. Тяжелые формы воронкообразной деформации грудной клетки у детей чаще диагностируются при выраженных проявлениях ДСТ, в связи с чем костно-скелетные и суставные фенотипические признаки относят к маркерам быстрого прогрессирования воронкообразной деформации грудной клетки [39, 238].

Генетические нарушения, как основа соединительнотканной дисплазии, приводят к изменению структуры и функции межклеточного вещества и волокнистых структур, создают основу органических и функциональных нарушений опорно-двигательного аппарата [133].

Выявлены сходные генетически детерминированные дефекты морфогенеза соединительной ткани в патогенезе остеоартрита и ДСТ [168]. Кроме генетической предрасположенности на реализацию и течение ДСТ оказывают влияние факторы среды обитания и климатические условия [29, 45].

Гипермобильность суставов является частой причиной хронических или рецидивирующих мышечно-скелетных болей у детей [198, 222].

Множественные фенотипические признаки соединительнотканых нарушений встречаются со стороны желудочно-кишечного тракта, как наиболее коллагенизированной системы организма [107]. Болезни органов пищеварения, ассоциированные с ДСТ, характеризуются ранним дебютом, большей

частотой обострений, распространенным характером и склонностью к воспалительно-деструктивным поражениям слизистой оболочки, что требует комплексного лечения, как основного заболевания, так и соединительнотканых нарушений [77, 115, 122, 143]. У детей, оперированных по поводу острой хирургической патологии, частота образования брюшинных спаек и развития спаечной болезни пропорциональна выраженности ДСТ [151]. Часты нарушения сердечного ритма у пациентов с хроническими заболеваниями органов пищеварения, ассоциированными с ДСТ [74].

Обсуждается формирование и рецидивирующее течение заболеваний органов мочевого выделения у пациентов с ДСТ [22, 58, 125]. Соединительнотканые нарушения приводят к характерным изменениям клубочков, канальцев, топографии почек, в результате чего возникают воспалительные процессы, метаболические нарушения, нейрогенная дисфункция мочевых путей [24]. Установлено влияние неблагоприятных факторов перинатального периода на развитие уроандрологической патологии у детей с ДСТ [23].

Сдвиги в системе гемостаза, выявленные у значительного числа пациентов с ДСТ, определяют клиническое течение заболеваний, ассоциированных с синдромом ДСТ [8].

Необходимо отметить высокую частоту ДСТ у женщин репродуктивного возраста, что способствует возникновению осложненного течения перинатального периода. Новорожденных дети имеют низкую оценку по шкале Апгар, склонны к срыгиванию, чаще наблюдаются с неонатальными желтухами [69, 83, 183].

Ряд клинических признаков ДСТ диагностируются с рождения ребенка. В работе Е.В. Загребинной с соавт. установлено отягчающее влияние ДСТ на течение перинатального поражения центральной нервной системы, проявляющееся выраженным миотоническим и гидроцефальным синдромами, вегето-сосудистыми дисфункциями и задержкой развития двигательных навыков [53, 54].

ДСТ в период пубертатного возраста сопряжена с высоким риском заболеваний органов дыхания, пищеварения и задержки полового развития [123, 158].

Считается, что вегетативные нарушения типичны для пациентов с ДСТ [196], у детей и подростков преобладают эффекты вегетативного отдела симпатической нервной системы с дисрегуляцией дыхательной и сердечно-сосудистой систем, нарушением психоэмоционального статуса в виде повышенной тревожности, снижения работоспособности, предрасполагающими факторами формирования соматической патологии, в том числе и бронхиальной астмы [19, 68, 117, 127, 141, 180, 205]. Кроме характерных изменений со стороны вегетативной нервной системы у школьников с ДСТ отмечаются нарушения психосоциальной адаптации, частота которых связана со степенью тяжести соединительнотканых проявлений [12].

Вклад ДСТ в формирование торако-диафрагмального синдрома очевиден и подтверждается результатами многих научных исследований [25, 27, 66, 106, 108, 126, 129, 152].

Изучение влияния соединительнотканых нарушений на течение острых бронхитов у детей позволило установить большую выраженность и продолжительность синдрома интоксикации, физикальных изменений в бронхолегочной системе, длительное сохранение изменений на бронхофонограмме после выздоровления [27, 82, 126, 129]. Атипичные пневмонии на фоне ДСТ в детском возрасте сопровождались скудными клиническими симптомами, рецидивирующим характером, часто осложненным течением [106]. В группе риска по заболеванию туберкулезом 68,4% детей имели признаки дисплазии соединительной ткани и характерные большие кожные знаки (6-9 мм) после вакцинации БЦЖ [165]. После внебольничной пневмонии у пациентов 18-23 лет с синдромом ДСТ сохранялось нарушение показателей функции внешнего дыхания, несмотря на нормализацию клинико-рентгенологической картины [63]. Обсуждается использование термина «диспластическое легкое» у

взрослых пациентов с недифференцированной ДСТ, сочетающейся с диспластикозависимыми нарушениями органов дыхания [21].

Для прогнозирования течения заболевания, оценки эффективности реабилитационных мероприятий и снижения риска развития осложнений важна ранняя диагностика проявлений ДСТ у детей, основанная на комплексном подходе с учетом анамнеза, результата клинико-инструментального обследования больного и членов его семьи с применением современных биохимических, физико-химических, молекулярно-генетических методов. Процессы образования костной ткани характеризуются показателями активности щелочной фосфатазы, содержания остеокальцина и общего аминотерминального пропептида проколлагена I типа, уровня свободных аминокислот (лизин, пролин, глутамин) сыворотки крови. Дополнительными биохимическими маркерами служат концентрация ионизированного кальция, фосфора, кальцийрегулирующих гормонов, уровень фибронектина, параметры свертывающей системы крови [66]. Определяют суточную экскрецию оксипролина и гликозаминогликанов [16, 61].

Гликозаминогликаны служат важным компонентом внеклеточного матрикса, участвуют в формировании различных элементов и свойств соединительной ткани. Уровень sGAG крови и мочи дает полное представление о метаболизме этих соединений, а также имеет определенное диагностическое и прогностическое значение при ДСТ [66, 88, 103, 206, 227]. В связи с чем представляет интерес изучение содержания гликозаминогликанов у пациентов с различными хроническими заболеваниями, в том числе и БА, ассоциированной с ДСТ.

У беременных с врожденными пороками сердца, ассоциированными с ДСТ, в качестве дополнительных критериев доклинической диагностики кардиальной патологии плода и новорожденного предложено использовать такие биохимические маркеры, как гидроксипролин, пептидносвязанный гидроксипролин [70].

Для диагностики ДСТ применяют количественную оценку цвета склеры [160], выполняют остеоденситометрию поясничного отдела позвоночника [66]. Перспективным направлением исследования соединительнотканых дисплазий является молекулярно-генетическая диагностика, позволяющая установить генетические маркеры поражения и разработать методы патогенетического лечения и профилактики [47, 49, 66].

Биохимические и молекулярно-генетические исследования дороги, трудоемки, занимают много времени, большинство из них недоступны практическому врачу, поэтому клинико-anamнестические и функциональные методы наиболее приемлемы при обследовании пациентов с ДСТ [66, 102, 103]. В повседневной деятельности используются простые и понятные методики определения внешних и внутренних признаков ДСТ.

Ведение пациентов с ДСТ сложная и комплексная задача и включает немедикаментозные методы (адекватный режим дня и физических нагрузок, курсы лечебной физкультуры, профессиональная ориентация и др.); диетотерапию (назначение продуктов обогащенных белком, витаминами, микроэлементами); медикаментозную симптоматическую (лечение болевого синдрома, улучшение венозного кровотока, прием адаптогенов, седативных препаратов, по показаниям хирургическое лечение и пр.) и патогенетическую (стимуляция коллагенообразования, коррекция синтеза и катаболизма sGAG, стабилизация минерального и витаминного обменов) терапию [10, 31, 43, 66, 100].

В научных работах, посвященных коррекции и лечению ДСТ, уделено большое внимание роли магния в поддержании структуры СТ [20, 147, 166]. Дефицит магния способствует замедлению синтеза белков СТ и увеличению активности металлопротеиназ, что обеспечивает преобладание процессов разрушения коллагеновых волокон над процессами синтезирования [147, 166]. Патогномоничных клинических признаков дефицит магния не имеет, но может способствовать развитию патологии сердечно-сосудистой системы, психоневрологических нарушений, висцеральных проявлений в виде брон-

хоспазма, ларингоспазма, гиперкинетических диарей, спастических запоров и др. [147, 166]. При длительном хроническом дефиците магния отмечается выраженное снижение мышечного тонуса, резкая астенизация и остеопения [166], в связи с чем обосновано использование магнийсодержащих препаратов в терапии различных заболеваний, ассоциированных с ДСТ [60, 147]. Отмечено положительное влияние препарата Магне В6 в комплексном лечении детей 7-18 лет с БА, ассоциированной с ДСТ, за счет сокращения частоты приступов, повышения эмоциональной устойчивости и уменьшения вегетативных проявлений [140].

Кроме того, применяют вещества, влияющие на синтез коллагена, такие как витамин С, Е, группы В, микроэлементы; медь, цинк, селен и др., стабилизаторы минерального обмена, эргокальциферол, альфакальцидол, кальций-D3-никомед и пр., а также средства для коррекции биоэнергетического состояния организма (рибоксин, милдронат, элькар и др.) [6, 66, 72, 76, 166].

Таким образом, высокая обращаемость за медицинской помощью детей с функциональными нарушениями различных органов и систем на фоне дисплазии соединительной ткани обуславливает актуальность проблемы [181], в связи с чем, оказание своевременной лечебно-профилактической помощи этой группе пациентов является одним из перспективных направлений современной медицины. Ранняя диагностика ДСТ у детей способствует выбору правильной стратегии ведения пациентов и предотвращает прогрессирование различных заболеваний [43]. Важен поиск маркеров, характеризующих соединительнотканые нарушения, что позволит оценить состояние СТ и результативность реабилитационных мероприятий, применяемых для лечения пациентов с хроническими заболеваниями, ассоциированными с ДСТ.

1.2. Бронхиальная астма у детей: факторы риска, механизмы развития, особенности клинического течения и диагностики

Одним из наиболее частых хронических заболеваний у детей является бронхиальная астма, уровень которой по результатам эпидемиологических исследований составляет от 1 до 18%, при этом данные официальной статистики не соответствуют истинной распространенности БА [38, 176]. БА у ребенка существенно ограничивает физическую активность, мешает выбору профессии, изменяет эмоциональные и социальные аспекты жизни, как детей, так и семьи в целом, особенно при тяжелых формах заболевания [19, 38, 73, 92, 138, 213, 215].

БА является комплексным заболеванием, в реализацию которого значительный вклад вносят многокомпонентные генетические и внешнесредовые факторы [19, 73]. Ведущая роль наследственной предрасположенности в формировании БА подтверждена результатами семейных, близнецовых, генетико-эпидемиологических исследований [19, 130, 150]. Установлены молекулярно-генетические маркеры, позволяющие выявлять детей, предрасположенных к атопической БА [15, 34, 229]. За развитие БА отвечают от 100 до 150 генов, но для возникновения заболевания необходима не только их определенная комбинация, но и влияние факторов внешней среды [19, 38]. Раннее воздействие: бытовых, эпидермальных, пыльцевых, пищевых и других разнообразных аллергенов вызывает сенсibilизацию организма, увеличивая риск формирования БА [19, 73]. Обсуждается роль аэрозолей металлов, диоксида азота, полициклических ароматических углеводов в развитии тяжелого течения БА [90, 192, 193, 195].

Активно изучается вклад инфекционных агентов в формирование БА, высказывается предположение, что вирусные инфекции могут провоцировать дебют атопии у детей раннего возраста [51, 55, 56, 104, 116, 202, 239].

Одним из факторов риска, приводящему к более ранней манифестации и персистирующему течению БА у детей, являются перинатальные повреж-

дения ЦНС [121]. Установлено, что стресс матери во время беременности, роды оперативным путем повышают вероятность возникновения БА у детей [221, 233].

Микронутриентная и витаминная недостаточность, в том числе в результате элиминационных мероприятий, влияет на течение БА. Так, степень тяжести БА пропорциональна выраженности дефицита витамина D сыворотки крови [218, 232], а фармакологическая коррекция дефицита магния, характерного для пациентов с БА, повышает эффективность противовоспалительной терапии и снижает экономические затраты на лечение [184, 185].

Основу заболевания составляет хроническое аллергическое воспаление бронхов, в формировании которого принимают участие многие клетки и клеточные элементы. Хроническое воспаление сопровождается гиперреактивностью дыхательных путей, приступами удушья, эпизодами свистящих хрипов в результате распространенной бронхиальной обструкции, обратимой спонтанно или под влиянием лечения [19, 38]. Несмотря на большое количество исследований по изучению механизмов развития БА, не все звенья патогенеза расшифрованы. Атопическая БА у детей может реализовываться без IgE-зависимого механизма, что говорит о гетерогенности патогенетических механизмов и разнообразии фенотипов заболевания [110].

Большой интерес уделяется поиску биомаркеров воспаления. Так, установлена гиперпродукция метаболитов оксида азота независимо от периода заболевания, достигающая максимальных значений при тяжелом и неконтролируемом течении процесса [169]. В качестве критериев активности аллергического воспаления при БА у детей возможно использование параметров интенсивности свободнорадикальных процессов [33, 62, 149]. Перспективным методом, применяемым в качестве биомаркера воспаления в бронхиальном дереве у пациентов с БА, является исследование температуры выдыхаемого воздуха, как у детей, так и у взрослых [80, 220]. Определение уровня показателей соединительнотканного обмена в сыворотке крови детей с БА позволя-

ет оценить активность воспалительного процесса и служит критерием эффективности базисной терапии заболевания [148].

Диагностика БА у детей представляет сложную задачу обусловленную наличием бронхообструктивного синдрома при разнообразных патологических состояниях, трудностями объективной оценки функционального состояния легких вследствие возрастных особенностей детского организма, частой ассоциацией с другими хроническими заболеваниями [38, 40, 112, 113, 119, 135, 156, 207].

В раннем возрасте утяжеляет течение БА наличие ларингомалации, что требует своевременного выявления и хирургической коррекции [136]. Частота встречаемости гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР) в сочетании с БА составляет от 7 до 65% [19]. Для пациентов с БА характерны изменения тиреоидного статуса, проявляющегося признаками относительного гипотиреоза [170]. Наличие ожирения и ГЭР способствует формированию тяжелых форм заболевания [111, 214, 216], поддерживает низкий уровень контроля БА [194, 242]. Наблюдается высокая распространенность патологии пародонта, наличия кариозного процесса, прогрессирующих по мере увеличения степени тяжести БА [30, 223]. По данным Ю.Л. Баженовой, для детей с БА характерны морфологические изменения сердца в виде множественных ложных хорд левого желудочка (100%), дисфункции клапанного аппарата за счет трикуспидальной (84,21%), митральной (92,63%), пульмональной (81,05%) регургитации, пролапса митрального клапана 1-2 степени (33,68%) [13].

Определенный вклад в позднюю постановку диагноза БА вносит низкая осведомленность педиатров о современных методах верификации заболевания, что приводит к неадекватному лечению или полному отсутствию базисной терапии [19].

Внедрение бронхофонографии, плетизмографии для мониторинга функции внешнего дыхания (ФВД) у пациентов раннего возраста позволило улучшить диагностику БА, исключить другие причины, приводящие к обструкции и эпизодам свистящих хрипов [19, 46, 237].

Достижение контроля над БА является главной целью, позволяющий оценить эффективность терапии и мониторировать течение процесса, сократить экономический ущерб от заболевания [19, 35, 38, 42, 208]. Согласно опросу, подростки переоценивают степень контроля над заболеванием, не имеют четкого представления о принципах лечения, что способствует несоблюдению рекомендаций специалистов и меньшему контролю над БА в возрастной группе от 12 до 17 лет, в отличие от лиц старше 18 лет [226, 236].

Показана высокая ценность опросников (Asthma Control Test - АСТ, Asthma Control Questionnaire) для диагностики степени контроля патологического процесса [17, 19, 38]. Регулярное наблюдение врачом аллергологом, проведение суточной пикфлоуметрии позволяет лучше мониторировать течение заболевания, способствуя достижению контроля, повышает уровень активной жизни пациентов и снижает экономические затраты [3, 78, 142]. У подростков предложено использование специального мобильного приложения для смартфонов, как альтернативного метода, позволяющего лучше контролировать БА [224].

Лечение БА направлено на достижение ремиссии и предупреждение обострений заболевания, что обеспечивается комплексным подходом, включающим обучение пациентов и их родителей в Астма-школах, устранение контакта с причинно-значимыми аллергенами, фармакологическую и аллерген-специфическую терапию [19, 38]. Объем лечения определяется индивидуально с учетом возраста ребенка, степени тяжести и уровня контроля БА, обязательно длительное использование препаратов, подавляющих воспаление в дыхательных путях [19, 38].

Основной фармакологической группой терапии БА являются ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) применяемые как для базисной терапии, так и при купировании обострений БА [36, 86, 161, 209], при средне-тяжелых и тяжелых формах БА в комбинации с β -2 агонистами длительного действия [19, 38, 186, 196, 244]. Демонстрируют хорошую клиническую эф-

фективность и немногочисленные побочные эффекты антилейкотриеновые средства, омализумаб при лечении БА [19, 38, 94, 96, 173, 228].

Проведение регулярной, своевременной противовоспалительной терапии способствует лучшему контролю БА, повышает качество жизни пациентов, снижая инвалидизацию и смертность [18, 19, 38, 79, 93, 128, 171, 172]. Каждый пациент с БА должен иметь индивидуальный план купирования обострений, схему базисной терапии, программу реабилитации и диспансерного наблюдения [19, 38].

Аллергенспецифическая иммунотерапия в комплексном лечении БА позволяет сформировать иммунологическую толерантность [89, 162, 201, 210, 231].

Ингаляционное введение лекарственных препаратов способствует эффективной терапии различных заболеваний органов дыхания, в том числе БА [98, 163, 167]. Применение небулайзеров, дозированных аэрозольных и порошковых ингаляторов в педиатрической практике позволяет достигнуть хорошего контроля над БА при правильной ингаляционной технике [2, 19, 26, 75, 95, 98, 109, 155, 212, 217].

Наряду с базисной терапией в реабилитации детей с БА необходима немедикаментозная, психолого-педагогическая коррекция, социальная поддержка, однако в реальной клинической практике данному направлению уделяется недостаточное внимание [19]. Продемонстрирована эффективность кинезо-гидрокинезотерапии в программе реабилитации, позволяющая добиться лучшего контроля над заболеванием [190]. Показана клинко-функциональная результативность аэробных тренировок за счет увеличения пиковой скорости выдоха и уменьшения числа обострений [211].

Санаторно-курортное лечение с курсом интервальной гипоксической тренировки, гипобарической гипоксической стимуляции приводит к увеличению ремиссии БА и снижению уровня провоспалительных цитокинов в крови [4, 28]. В качестве перспективного немедикаментозного метода купирования обострений БА предложено использовать самоконтролируемый ней-

роадаптивный регулятор (аппарат СКЭНАР), основанный на воздействии высокоамплитудных электрических сигналов [105].

Проведение элиминационных мероприятий при различной аллергической патологии, в том числе и БА, способствует формированию эндогенной и экзогенной недостаточности витаминов и микроэлементов, при этом назначение витаминно-минеральных комплексов при указанных состояниях, является эффективным и высоко безопасным [139].

Таким образом, БА - распространенное хроническое заболевание у детей, тяжелые формы которого приводят к значительному снижению качества жизни. Диагностика БА остается сложной задачей, вследствие большого числа фенотипов патологического процесса, формирующихся на основании генотипа ребенка и воздействия окружающей среды. Необходимо продолжить поиск биомаркеров для оценки активности воспалительного процесса при БА. В большинстве случаев БА коморбидна с другими хроническими заболеваниями, терапевтическая коррекция которых оказывает положительное влияние на состояние органов дыхания. Несмотря на разнообразие средств, используемых в педиатрической практике для лечения БА, наблюдаются пациенты, у которых трудно или невозможно достичь полного контроля, особенно при средних и тяжелых формах заболевания. Включение дополнительной немедикаментозной терапии, психолого-педагогической коррекции, санаторно-курортного лечения позволят повысить контроль БА.

1.3. Бронхиальная астма, ассоциированная с дисплазией соединительной ткани: характеристика сочетанной патологии, комплексный подход к лечению и реабилитации детей

В настоящее время для описания гетерогенности проявлений БА, формирующихся на основе генотипа ребенка под воздействием факторов окружающей среды, применяют термин «фенотип» [19, 38]. Фенотипирование БА позволяет уточнить типовые особенности заболевания в различных группах

детей, способствует улучшению дифференциальной диагностики и оптимизации терапии [38]. Выделяют аспириновый, эозинофильный, незозинофильный и другие фенотипы БА [19, 38]. При этом остается нерешенным вопрос, почему действие идентичных факторов при сходных условиях в одних случаях вызывает формирование бронхиальной астмы легкой степени, а в других – тяжелых форм заболевания. Ряд авторов объясняют это индивидуальными особенностями организма, обусловленными, в частности, расстройствами метаболизма соединительной ткани [21, 25, 66, 76, 152].

У ряда пациентов с БА не удается достичь контроля над заболеванием, несмотря на широкую доступность эффективной противовоспалительной терапии [19, 38]. Изучается взаимовлияние БА и таких коморбидных состояний, как ожирение, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, аллергический ринит [19, 38, 174]. Коморбидные состояния при БА оказывают влияние, как на диагностику, так и на эффективность проводимой терапии. Одной из причин, способствующей низкому контролю и тяжелому течению БА, является наличие соединительнотканной дисплазии [114]. Обсуждается возможность выделения отдельного фенотипа БА, ассоциированной с дисплазией соединительной ткани [19, 66].

Органы дыхания находятся в условиях постоянной физической нагрузки, что определяет особые требования к соединительнотканным белкам – коллагену и эластину - создающих стабильность и податливость структурных элементов легких, необходимых для обеспечения функции газообмена. Морфологические особенности бронхолегочной системы при ДСТ заключаются в изменении мышечно-хрящевого каркаса, трахеобронхиального дерева и альвеолярной ткани, что приводит к нарушению дренажной функции бронхов и стромальной устойчивости альвеол, способствуя инфицированию и хронизации воспалительного процесса органов дыхания [49, 66].

Внимание к проблеме БА, ассоциированной с дисплазией соединительной ткани, обосновано ранним дебютом развития тяжелых форм заболевания,

осложнений, трудностями подбора программ ведения как взрослых пациентов [21, 25, 108, 187], так и детей [58, 76, 114, 140, 152].

Показано, что в детской практике БА на фоне ДСТ характеризуется тяжкими обострениями, длительно сохраняющимися симптомами затрудненного дыхания и необходимостью пролонгированного назначения системных глюкокортикостероидов [58]. У детей с БА, ассоциированной с ДСТ, значительно нарушены все показатели функции внешнего дыхания, в отличие от пациентов с БА без соединительнотканых нарушений [67]. Среди множества триггеров обострения БА [19], наиболее значимыми для диспластикозависимых форм заболевания являются острые респираторные инфекции, физические и эмоциональные нагрузки [58, 76]. Наличие синдрома вегетативной дисфункции и высокого уровня личностной тревожности, характерного для пациентов с БА, ассоциированной с ДСТ, снижает контроль над заболеванием [76, 123]. Установлена высокая частота встречаемости сопутствующих аллергических заболеваний, патологии пищеварительной, сердечно-сосудистой, нервной систем, ЛОР-органов и органа зрения у детей с БА на фоне ДСТ [57, 76, 123, 152]. При этом данные о внешних и внутренних признаках и фенотипах соединительнотканых нарушений, патогномоничных для БА, ассоциированной с ДСТ, у детей противоречивы и требуют дальнейшего изучения [57, 123, 152].

Предлагается применение уровня sGAG в качестве одного из критериев активности воспалительного процесса в организме [41]. Отмечено, что у детей с БА без соединительнотканых нарушений концентрация лизосомальных ферментов α , β -маннозидаз и уровень сиаловых кислот в сыворотке крови выше чем у здоровых пациентов, что свидетельствует о высокой активности воспалительного процесса в организме с вовлечением основного вещества СТ. При этом, данные показатели значительно снижаются на фоне базисной терапии комбинированными препаратами, чем при монотерапии ИГКС и служат критерием оценки эффективности проводимого лечения [148]. Установлено, что у больных с хроническими обструктивными заболеваниями лег-

ких уровень sGAG сыворотки крови повышен и является диагностически значимым маркером воспаления и деструкции соединительнотканых структур органов дыхания [41]. Кроме того, определение sGAG в сыворотке крови отражает тканевой метаболизм данных соединений в организме и состояние соединительнотканых структур в целом [66, 102]. Так, установлен высокий показатель sGAG в сыворотке крови и лаважной жидкости у взрослых с БА на фоне ДСТ [88]. В связи с чем необходимо продолжить дальнейшее изучение обмена гликозаминогликанов при БА на фоне ДСТ.

Наличие сочетанной патологии увеличивает число осложнений, ограничивает возможности лечения и реабилитации, повышает риск полипрагматии и побочного действия лекарств [120], что требует персонализированного подхода к терапии с учетом индивидуальных особенностей течения заболевания у каждого конкретного пациента [19, 38, 174].

Решение о тактике ведения пациентов с сочетанной патологией должно приниматься врачами различных специальностей, тогда как в реальной клинической практике врачом-специалистом назначается консультация другого специалиста, даже при отсутствии жалоб, что делает восприятие больного еще более фрагментированным [120]. Иными словами, фенотипообоснованный подход к лечению пациентов с БА с учетом коморбидных состояний должен быть четко сформулирован.

Основная цель реабилитации детей с БА и ДСТ - улучшение качества жизни и профилактика инвалидизации [19, 38]. Ступенчатый подход к медикаментозной терапии БА у детей четко регламентирован, тогда как принципы немедикаментозного воздействия требуют дальнейшего изучения. В большинстве случаев использованию немедикаментозных методов лечения у детей с БА уделяется недостаточное внимание, при этом лечебные физические факторы, хорошо сочетаются с противовоспалительной терапией, позволяя снизить объем и длительность курса [19].

В качестве немедикаментозной реабилитации пациентов с БА применяют физиолечение, дыхательную гимнастику, аэробные тренировки, кинезо-

гидрокинезотерапию, лечебную физкультуру [19, 50, 190, 211]. В научных работах, посвященных коррекции и лечению ДСТ, также уделено большое внимание немедикаментозной терапии [66, 100].

Представляет интерес использование метода биологической обратной связи (БОС) в комплексе лечебных мероприятий при заболеваниях различных органов и систем [154]. Суть метода БОС состоит в выработке диафрагмально-релаксационного типа дыхания с применением в качестве сигнала обратной связи изменений параметров дыхательной аритмии сердца. Данный тип дыхания приводит к наиболее полному насыщению крови кислородом, тем самым, улучшает питание всех органов и систем, способствует нормализации психоэмоционального состояния, стабилизации вегетативной регуляции, то есть обладает профилактическим действием не только на дыхательную систему, но и на организм в целом. Перспективность применения метода БОС обоснована неинвазивностью, нетоксичностью, хорошей переносимостью, и что, немаловажно, относительно низкими финансовыми затратами [37].

Использование метода биологической обратной связи при лечении бронхиальной астмы способствует увеличению межприступного периода и стабилизации дисбаланса вегетативной нервной системы [52]. Тренировки с БОС уменьшают болевой синдром, нормализуют психоэмоциональное состояние и сон детей с поражениями опорно-двигательного аппарата [37].

Показана эффективность и безопасность витаминно-минеральных комплексов, как при БА [139], так и при ДСТ за счет улучшения синтеза коллагена и нормализации минерального обмена [6, 66, 72, 76, 166].

Изучению роли магния в поддержании структуры СТ посвящено множество работ [20, 60, 147, 166], также установлено положительное влияние магния на течение и повышение уровня контроля БА [184], в том числе ассоциированной с ДСТ [140].

Тем не менее, реабилитация детей с БА на фоне ДСТ в представленных работах носит узконаправленный характер, тогда как необходимо комплекс-

ное воздействие, направленное на снижение воспалительных процессов и стабилизацию соединительнотканых структур при данной коморбидной патологии.

Вышеизложенное свидетельствует, что реабилитация пациентов с БА, ассоциированной ДСТ, является сложной, малоразработанной проблемой в педиатрической практике, что обусловлено необходимостью одновременного воздействия на разнообразные патогенетические звенья коморбидных патологических процессов, необходимостью рационального применения лекарственных средств, в связи с чем приоритетным направлением реабилитации является применение немедикаментозных методик.

Таким образом, дисплазия соединительной ткани способствует нарушению работы различных органов и систем, оказывает негативное влияние на течение, прогноз и лечение ассоциированных заболеваний [65]. Своевременная лечебно-профилактическая помощь пациентам с ДСТ является одним из перспективных направлений современной медицины. Сложность диагностики нарушений соединительной ткани у детей обоснована высокой вариабельностью фенотипа ребенка в процессе роста и развития, в связи с чем педиатру необходимы знания алгоритмов правильной тактики ведения пациентов разных возрастных групп для предотвращения прогрессирования заболеваний, в том числе и БА на фоне ДСТ [43]. Кроме фенотипических признаков соединительнотканых нарушений актуальна разработка маркеров, позволяющих оценить состояние СТ и результативность реабилитационных мероприятий у детей с хроническими заболеваниями, ассоциированными с ДСТ.

Бронхиальная астма наиболее распространенное хроническое заболевание у детей с высокой частотой инвалидизации, приводящая к снижению качества жизни и ограничению профессионального выбора пациента. Трудности диагностики и лечения БА предопределяет высокая гетерогенность данного заболевания, проявляющаяся индивидуальными особенностями клинического течения у каждого конкретного пациента. В большинстве случаев БА сочетается с другими хроническими заболеваниями, терапевтическая

коррекция которых дает положительный результат состояния и органов дыхания. Однако нередки случаи, когда невозможно достичь полного контроля над заболеванием, особенно при средних и тяжелых формах, несмотря на разнообразие лекарственных средств, используемых для лечения БА. При этом включение в комплекс реабилитации дополнительной немедикаментозной терапии основного и коморбидного заболевания позволят лучше контролировать течение патологических процессов [19, 50, 140, 184, 190, 211].

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика исследования

Диссертационное исследование выполнено на кафедре педиатрии лечебного и стоматологического факультетов (зав. кафедрой – д.м.н., профессор И.К. Богомолова) ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ректор – д.м.н., профессор А.В. Говорин). Набор клинического материала осуществлялся в период с марта 2012 по март 2015 гг. на базе пульмонологического и гастроэнтерологического отделений ГУЗ «Краевая детская клиническая больница № 2» (главный врач – Н.Н. Коновалов) г. Читы.

Исследование одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Читинской государственной медицинской академии» Минздрава России (протокол №20 от 22 марта 2012 г.).

В работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki 1964, 2011 - поправки) и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266.

Объект исследования - 124 ребенка в возрасте от 7 до 14 лет, разделенных на 4 группы:

- I группа (основная) – 35 пациентов с бронхиальной астмой, ассоциированной с ДСТ.
- II группа (группа сравнения) – 31 ребенок с бронхиальной астмой без признаков соединительнотканной дисплазии.
- III группа (группа сравнения) – 29 детей с хроническими заболеваниями органов пищеварения, ассоциированными с ДСТ.
- IV группа (группа контроля) – 29 детей.

Этапы дизайна исследования представлены на рисунке 1.

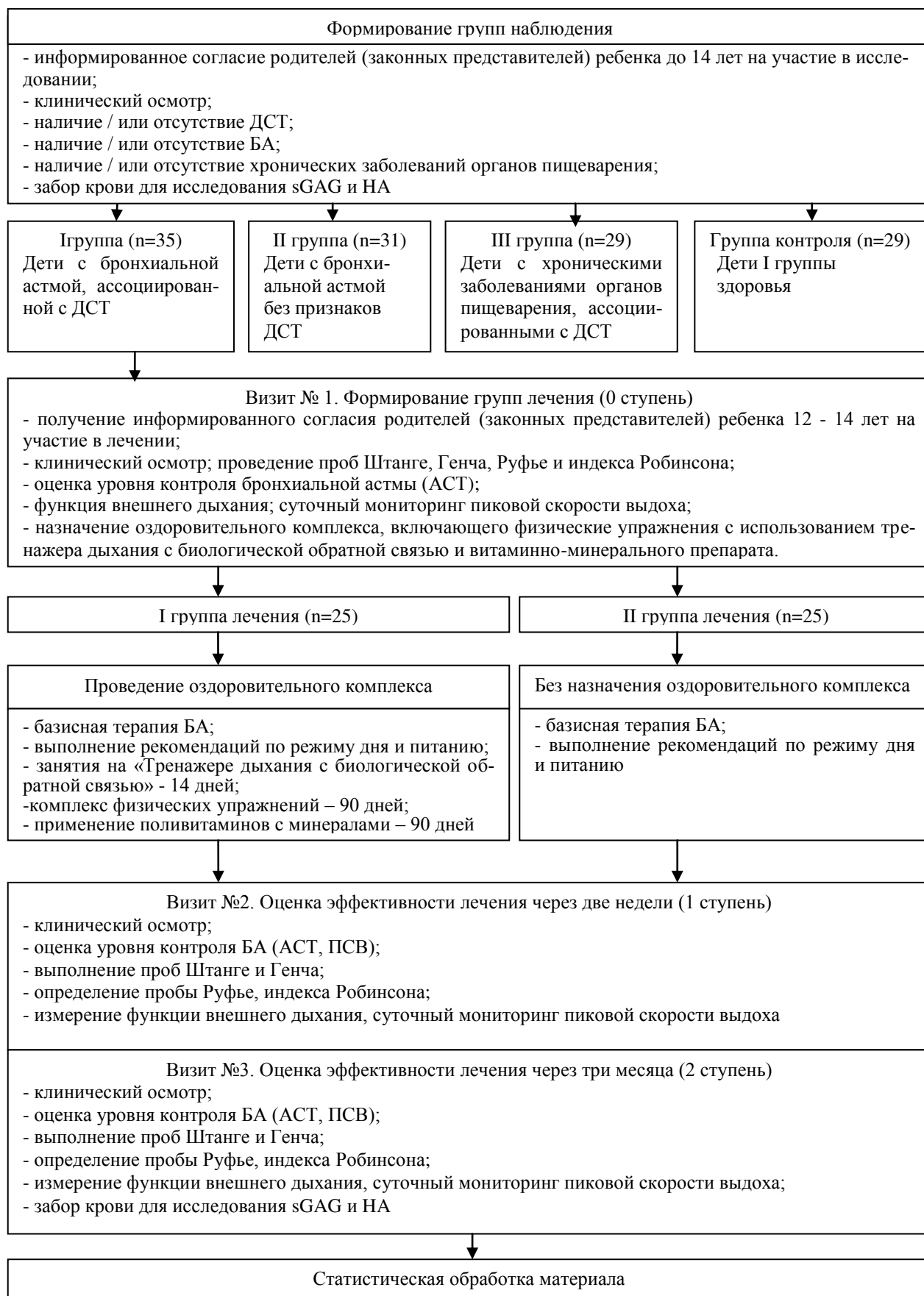


Рисунок 1 - Дизайн исследования

Как представлено на рисунке 1, первоначально проводилось формирование групп наблюдения, включающее:

- получение информированного согласия родителей (законных представителей) ребенка до 14 лет на участие в исследовании;
- клинический осмотр;
- верификацию ДСТ и степени ее выраженности;
- оценку уровня контроля бронхиальной астмы с использованием АСТ;
- суточный мониторинг пиковой скорости выдоха;
- забор крови для исследования концентрации сульфатированных гликозаминогликанов (sGAG) и гиалуроновой кислоты (НА) сыворотки крови при условии отсутствия у детей в течение последних 3 месяцев ОРВИ и обострений хронических заболеваний.

Клинические характеристики и содержание sGAG и НА сыворотки крови изучены в зависимости от степени тяжести и уровня контроля БА, степени выраженности ДСТ.

Критерии включения в I группу:

- наличие у ребенка бронхиальной астмы;
- наличие дисплазии соединительной ткани;
- отсутствие хронических заболеваний органов пищеварения;
- возраст ребенка от 7 до 14 лет;
- информированное согласие родителей (законных представителей) ребенка до 14 лет на участие в исследовании.

Критерии невключения в I группу:

- отсутствие у ребенка бронхиальной астмы;
- отсутствие дисплазии соединительной ткани;
- наличие хронических заболеваний органов пищеварения;
- дети младше 7 или старше 14 лет;
- отсутствие информированного согласия родителей (законных представителей) ребенка до 14 лет на участие в исследовании.

Критерии включения во II группу:

- наличие у ребенка бронхиальной астмы;
- отсутствие дисплазии соединительной ткани;
- отсутствие хронических заболеваний органов пищеварения;
- возраст ребенка от 7 до 14 лет;
- информированное согласие родителей (законных представителей) ребенка до 14 лет на участие в исследовании.

Критерии невключения во II группу:

- отсутствие у ребенка бронхиальной астмы;
- наличие дисплазии соединительной ткани;
- наличие хронических заболеваний органов пищеварения;
- дети младше 7 или старше 14 лет;
- отсутствие информированного согласия родителей (законных представителей) ребенка до 14 лет на участие в исследовании.

Для сравнения клинико-лабораторных характеристик ДСТ у детей 7-14 лет, страдающих БА и хроническими заболеваниями органов пищеварения, сформирована III группа – 29 пациентов.

Критерии включения в III группу:

- наличие установленных заболеваний органов пищеварения, хронического течения;
- наличие дисплазии соединительной ткани;
- отсутствие у ребенка бронхиальной астмы;
- возраст ребенка от 7 до 14 лет;
- информированное согласие родителей (законных представителей) ребенка до 14 лет на участие в исследовании.

Критерии невключения в III группу:

- отсутствие хронических заболеваний органов пищеварения;
- отсутствие дисплазии соединительной ткани;
- наличие у ребенка бронхиальной астмы;
- дети младше 7 или старше 14 лет;

- отсутствие информированного согласия родителей (законных представителей) ребенка до 14 лет на участие в исследовании.

Группу контроля составили 29 детей I группы здоровья, у которых не отмечалось ОРИ в течение последних 3 месяцев, отсутствует дисплазия соединительной ткани, бронхиальная астма, хронические заболевания органов пищеварения. Отбор детей в группу контроля проводили в Центре здоровья ГУЗ «Клинический медицинский центр для детей» г. Чита (главный врач – профессор, д.м.н. Г.И. Бишарова)

Все группы сопоставимы по полу и возрасту детей (табл. 1).

Таблица 1 - Распределение пациентов по полу и возрасту (Ме, [25; 75й] перцентили)

Группа	Возраст, год	Мальчики		Девочки		p
		абс.	%	абс.	%	
I (n=35)	10 [8; 13]	21	60	14	40	0,9
II (n=31)	12 [8; 12]	18	58,1	13	41,9	0,2
III (n=29)	12 [10; 14]	18	62	11	38	0,06
Группа контроля (n=29)	11 [9; 13]	18	62	11	38	0,06

Примечание: n – количество наблюдений; p – статистическая значимость различий в группах (критерий χ^2).

Обследование включало опрос пациентов, детализацию жалоб, изучение анамнеза жизни и заболевания с применением специально разработанной анкеты (приложение 1).

Физическое развитие оценивалось по программе Всемирной организации здравоохранения «WHO AnthroPlus», позволяющей выявлять как нормальное физическое развитие, так и патологию роста в виде высокорослости и низкорослости, а также расстройств питания, включая избыточную массу тела, ожирение, недостаточность питания и тяжелую недостаточность питания [91, 134, 243]. Величина Z-score рассчитана для показателей: длины тела к возрасту (Z-score значение – HAZ), индекса массы тела (ИМТ) к возрасту (Z-score значение – BAZ). Критериями высокорослости служил рост выше +2 и более коэффициента стандартного отклонения (SDS) или 97 перцентиля. Низкорослость констатирована при росте ниже -2 SDS или 3 перцентиля с

учетом пола и возраста. Избыточную массу тела выявляли при SDS от +1 до +2 или в пределах 85-95 перцентиля, а ожирение при ИМТ равном и более +2 SDS или выше 95 перцентили. Недостаточность питания диагностировали при снижении ИМТ ниже 2 SDS, недостаточность питания тяжелой степени - при снижении ИМТ ниже -3 SDS или ниже 5 перцентили [91, 134, 188, 243].

Степень тяжести и уровень контроля бронхиальной астмы соответствовали критериям Национальной программы «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика», Global Initiative for Asthma с учетом результатов вопросников (Childhood Asthma Control Test – с-АСТ для детей 6-11 лет, и Asthma Control Test – АСТ для детей старше 12 лет) [19, 38].

В период стационарного лечения пациенты обследованы согласно стандартам ведения [19]. Выявление причинно-значимых аллергенов детям с БА проводилось скарификационными пробами на внутренней поверхности предплечья стандартными методиками [5]. Всем детям исследовали функцию внешнего дыхания с помощью спирометрического модуля Custo vit (Германия). Выполняли суточный мониторинг пиковой скорости выдоха методом пикфлоуметрии с заполнением дневника показателей и расчетом суточной вариабельности пиковой скорости выдоха (ΔПСВ) [19]. Детям со средней и тяжелой степенью БА подбиралась и проводилась базисная терапия комбинированными порошковыми препаратами (будесонид+формотерол или флутиказона пропионат+салметерол) в дозах, соответствующих возрасту и степени тяжести заболевания [38]. Все пациенты прошли обучение в Астма-школе [19, 38].

Критерии диагностики ДСТ:

- 6-8 и более клинико-инструментальных признаков соединительно-тканной дисплазии;
- поражение 3 и более систем организма;
- наличие биохимических маркеров патологии обмена соединительной ткани [66].

Согласно литературным рекомендациям выявляли признаки [66], синдромы [43], фенотипы и степень выраженности ДСТ [66, 103].

Висцеральные признаки ДСТ у детей с бронхиальной астмой и хроническими заболеваниями органов пищеварения регистрировали на основании анализа медицинской документации (истории развития ребенка ф. №112, карты диспансерного наблюдения ф. №30у), включая результаты проводимых по показаниям инструментальных методов обследования: рентгенологического, фиброэзофагогастродуоденоскопии, ультразвукового обследования органов брюшной полости и почек, эхокардиографии, ирригографии, а также заключение пульмонолога, аллерголога-иммунолога, гастроэнтеролога, окулиста, хирурга, ортопеда, эндокринолога, невролога, оториноларинголога, кардиолога, осуществляющих диспансерное наблюдение пациентов.

Определение конституциональных типов проводили на основании данных осмотра и вычисления индекса Пинье (ИП):

Индекс Пинье = $\text{рост, см} - (\text{масса тела, кг} + \text{окружность грудной клетки, см})$.

Согласно полученным результатам выделяли три конституциональных типа: астенический – узкая грудная клетка, преобладание роста над весом, эпигастральный угол менее 90° , ИП > 30 ; нормостенический - гармоничное сочетание роста и веса, эпигастральный угол 90° , ИП = 10 – 30; гиперстенический – преобладание веса над ростом, эпигастральный угол более 90° , ИП < 10 [43].

В качестве маркеров метаболизма соединительной ткани исследовали концентрацию sGAG и HA в сыворотке крови. Уровень sGAG определяли методом иммуноферментного анализа набором реактивов WIESLAB[®] sGAG quantitative kit фирмы EURO DIAGNOSTICA (Швеция). Содержание HA в сыворотке крови устанавливали набором реактивов HA Test kit фирмы Corgenix (Франция). Исследования проводили в лаборатории экспериментальной и клинической биохимии и иммунологии НИИ Молекулярной медицины ФГБОУ ВО Читинской государственной медицинской академии (зав. лабораторией – к.м.н., доцент П.П. Терешков). Обработку результатов осу-

ществляли при длине волны 450 нм с помощью ИФА-ридера фирмы ASYS Exspert 96, программным обеспечением «Аналитика». Количественное содержание sGAG выражали в мг/мл, HA - нг/мл.

После выписки из стационара пациенты продолжали в течение 3 месяцев индивидуально подобранную базисную терапию БА с ежемесячным контролем техники выполнения ингаляций и соблюдения режима дозирования [19].

На фоне стандартной базисной терапии у 25 (71,4%) детей 12-14 лет не достигнут контроль над БА, ассоциированной с ДСТ, что обосновывало оптимизацию терапевтических подходов.

Для коррекции соединительнотканых нарушений, стабилизации минерального и витаминных обменов при бронхиальной астме, ассоциированной с ДСТ, разработан оздоровительный комплекс, включающий:

- выполнение установленных рекомендаций по питанию и режиму дня (приложение 2);
- обучение диафрагмально-релаксационному типу дыхания на «Тренажере дыхания с БОС» - курс 14 дней;
- проведение физических упражнений – курс 90 дней (приложение 3);
- применение поливитаминов с минералами - курс 90 дней.

Для подтверждения эффективности предложенного оздоровительного комплекса дополнительно продолжен набор пациентов (n=25) 12-14 лет и путем случайной выборки сформированы 2 группы лечения:

I группа (основная, n=25) – детям назначен оздоровительный комплекс.

II группа (сравнения, n=25) – пациенты не применяли оздоровительный комплекс.

Группы лечения сопоставимы по возрасту и полу, длительности, степени тяжести и уровню контроля БА, объему базисной терапии, а также степени выраженности и фенотипу ДСТ (таблица 2).

Таблица 2 – Сравнительная характеристика групп лечения пациентов 12-14 лет с бронхиальной астмой на фоне дисплазии соединительной ткани (Ме, [25; 75] перцентили)

Показатели \ Группы лечения	I группа лечения (n=25)	II группа лечения (n=25)	p
Возраст детей (годы)	13 [12; 13]	12,5 [12; 14]	0,9
Пол			
Мальчики	12	14	0,5
Девочки	13	11	0,5
Характеристика бронхиальной астмы			
Длительность БА	7 [5; 10]	7 [5; 7]	0,7
Степень тяжести БА			
- средней степени тяжести	15	14	0,7
- тяжелая	10	11	0,7
Уровень контроля БА			
- частично-контролируемая	15	14	0,7
- неконтролируемая	10	11	0,7
Препараты базисной терапии (фиксированная комбинация) в течение 3 месяцев			
- будесонид+формотерол	11	12	0,7
- флутиказона пропionato+сальметерол	14	13	0,5
Степень выраженности дисплазии соединительной ткани			
Выраженная	19	20	0,7
Умеренная	6	5	0,7
Фенотипы дисплазии соединительной ткани			
Неклассифицируемый	16	18	0,5
Марфаноподобный	7	5	0,5
Элерсоподобный	2	2	1

Примечание: n – количество наблюдений; p – статистическая значимость различий между группами лечения (критерий χ^2).

Критерии включения в группы лечения:

- информированное согласие родителей (законных представителей) ребенка на участие в лечении;
- возраст ребенка от 12 до 14 лет;
- БА средней и тяжелой степени тяжести;
- наличие ДСТ;
- отсутствие контроля над БА, ассоциированной с ДСТ, на фоне подобранной базисной терапии в течение 3 месяцев.

Критерии невключения в группу лечения:

- отсутствие информированного согласия родителей (законных представителей) ребенка на участие в лечении;
- возраст ребенка младше 12 и старше 14 лет;
- БА легкой степени тяжести;
- контролируемая БА;
- отсутствие ДСТ.

Результативность применения оздоровительного комплекса проводилась с применением разработанного ступенчатого подхода контроля за состоянием пациентов:

0 степень – до начала лечения;

1 степень - через 14 дней выполнения физических упражнений в сочетании с «Тренажером дыхания с БОС»;

2 степень - через 3 месяца –после окончания оздоровительного комплекса.

На каждой ступени осуществляли:

- клинический осмотр;
- мониторинг пиковой скорости выдоха в утренние и вечерние часы;
- выполнение проб Штанге и Генча;
- определение пробы Руфье, индекса Робинсона;
- установление уровня контроля БА с применением АСТ;
- измерение функции внешнего дыхания;
- суточный мониторинг пиковой скорости выдоха.

Изучение устойчивости дыхательной системы к гипоксии проводили с задержкой дыхания на вдохе (проба Штанге) и выдохе (проба Генча), учитывая максимальное время задержки дыхания.

Методика проведения пробы Штанге: испытуемый в положении сидя задерживает дыхание после полного вдоха, зажав нос, время задержки дыхания фиксируется по секундомеру [71].

Методика проведения пробы Генча: испытуемый в положении сидя задерживает дыхание после полного выдоха, зажав нос, время задержки дыхания фиксируется по секундомеру [71].

Тестирование кардиоваскулярной реактивности на небольшую аэробную нагрузку осуществлялось с применением пробы Руфье.

Методика проведения пробы Руфье: обследуемый находится в положении стоя в течение 5 минут. За 15 секунд подсчитывается пульс (P1), после чего выполняется физическая нагрузка - 30 приседаний за минуту. Повторно подсчитывается пульс за первые (P2) и последние (P3) 15 секунд первой минуты восстановления. При подсчете пульса обследуемый должен стоять.

$$\text{Проба Руфье} = [(P1 + P2 + P3) - 200] / 10$$

Трактовка результатов: менее 5 – «отлично»; 6-9 - «хорошо»; 10-14 – «удовлетворительно»; более 15 - «плохо» [7, 64].

Для оценивания функциональных резервов сердечно-сосудистой системы применяли индекс Робинсона [7, 64], рассчитываемый по формуле:

$$\text{Индекс Робинсона} = \text{ЧСС} \times \text{СД} / 100, \text{ где}$$

ЧСС - число сердечных сокращений, СД - систолическое артериальное давление. Трактовка результатов: менее 70 – высокий, 70-84 - выше среднего, 85-94 - средний, 95-110 - ниже среднего, более 111 – низкий уровень функциональных резервов сердечно-сосудистой системы [7, 64].

На базе ГУЗ Центра восстановительного лечения детей «Феникс» (главный врач – к.м.н. И.В. Нардина) на протяжении 2 недель детей I группы лечения обучали дыханию с использованием компьютеризированной пульсотаксиметрии с биологической обратной связью - «Тренажер дыхания с БОС» (прибор КС-04, Санкт-Петербург, ЗАО «Биосвязь»). Применение «Тренажера дыхания с БОС» направлено на выработку диафрагмально-релаксационного типа дыхания с учетом максимальной величины дыхательной аритмии сердца, контролируемой по каналам звуковой и зрительной обратной связи, что приводит к значительному улучшению физиологического и психологического состояния пациентов [52]. В работе использованы стандарты восстанови-

тельного лечения больных с деформирующими дорсопатиями, болезнями костно-мышечной системы, бронхиальной астмой в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения РФ от 29 декабря 2012 г. № 1705н «О порядке организации медицинской реабилитации».

На основании результатов ранее проведенных исследований [139, 184, 185, 218, 232], доказавших наличие недостаточности витаминов и микроэлементов, при различных аллергических заболеваниях, в том числе и БА, назначен препарат, содержащий 12 витаминов и 8 минералов и микроэлементов («Био-Макс®», ОАО «Валента Фармацевтика», Россия). Данный комплекс витаминов и минералов необходим для поддержания энергетических резервов организма, метаболизма углеводов, липидов, нуклеиновых кислот и белков, синтеза коллагена соединительной ткани и нейромедиаторов. Согласно инструкции производителя препарат применялся по 1 таблетке в день после приема пищи. По результатам наблюдения отмечено, что данный комплекс не вызывал обострения основного заболевания.

Забор крови для исследования концентрации sGAG и HA сыворотки крови выполняли в основной группе лечения на 0 и 2 степенях.

Критериями эффективности лечения служили:

- 1) улучшение уровня контроля БА согласно АСТ, клинических симптомов заболевания, мониторинга пиковой скорости выдоха;
- 2) повышение устойчивости дыхательной системы к гипоксии, улучшение вегетативного обеспечения и функциональных резервов сердечно-сосудистой системы;
- 3) снижение концентрации sGAG и HA в сыворотке крови.

2.2. Статистическая обработка материала

Полученные данные обработаны методом вариационной статистики с помощью пакета программ «Statistica» ver.6 (StatSoftInc., США). Описательная статистика представлена в виде медианы (Me) и межквартильного интервала [25-го; 75-го]. Все вариационные ряды тестировались на нормальность с использованием критерия согласия Shapiro-Wilk's W. Распределение призна-

ков в каждой группе отличалось от нормального, поэтому статистическую значимость полученных результатов рассчитывали методами непараметрической статистики (определение критерия Манна-Уитни, Вилкоксона, Краскела-Уоллиса, χ^2). Для всех видов анализа статистически значимыми считали значения $p < 0,05$. Установление значимых ассоциаций признаков дисплазии соединительной ткани, концентрации гликозаминогликанов и гиалуроновой кислоты сыворотки крови с тяжелым неконтролируемым течением бронхиальной астмы выполнено пошаговым дискриминантным анализом с включением переменных [175].

ГЛАВА 3

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Характеристика физического развития у детей 7-14 лет

Известно, что серьезное влияние на рост и развитие ребенка оказывают хронические заболевания [188]. Кроме того, наличие ДСТ в большинстве случаев сопровождается различными отклонениями в физическом развитии [66, 100], в связи с чем поиск фенотипических признаков соединительнотканых нарушений начинается с изучения антропометрических параметров [66, 100]. Характеристика физического развития у детей 7-14 лет представлена в таблице 3.

Показатели физического развития соответствовали норме (одновременно по NAZ и BAZ критериям) у 66,1%, включенных в исследование, и составляют 100% случаев в контрольной группе. Отклонения в физическом развитии выявлены у 42 (33,9%) детей с хроническими заболеваниями и достоверно выше, чем у здоровых лиц ($p < 0,05$).

Патология роста наблюдалась у 14 (11,3%) пациентов, преимущественно у детей с проявлениями ДСТ. Так, в I и III группах выявлено соответственно 5 (14,3%) и 8 (27,5%) пациентов с патологией роста, в основном за счет высокорослости, что выше, чем в контрольной группе ($p < 0,05$). При хронических заболеваниях органов пищеварения, ассоциированных с ДСТ, высокорослость чаще регистрируется у мальчиков, чем девочек (24,1% против 3,4%; $p < 0,05$), отличаясь от аналогичных показателей I и II групп ($p < 0,05$). После консультации эндокринолога установлена конституциональная высокорослость и конституциональная низкорослость.

У 28 (22,6%) детей с хроническими заболеваниями отмечались расстройства питания, в 2,7 раза чаще у мальчиков ($p < 0,05$). Избыточная масса тела и ожирение регистрируются только среди пациентов с БА.

Таблица 3 -Характеристика физического развития детей 7-14 лет

№	Показатели физического развития	3	Группы								Всего (n=124)	
			I группа (n=35)		II группа (n=31)		III группа (n=29)		Группа контроля (n=29)			
1	2	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	
1.	Нормальное физическое развитие	Пол	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
		Муж.	10	28,6 p=0,0003	10	32,3 p=0,001	9	31 p=0,0006	18	62,1	47	37,9
		Жен.	8	22,8 p=0,01	9	29 p=0,04	7	24,1 p=0,03	11	37,9	35	28,2
		Всего	18	51,4 p=0,00001	19	61,3 p=0,0002	16	55,1 p=0,00001	29	100	82	66,1
2.	Отклонения в физическом развитии, в том числе:	Муж.	11	31,4 p=0,0003	8	25,8 p=0,001	9	31 p=0,0006	0	0	28	22,6
		Жен.	6	17,1 p=0,01	4	12,9 p=0,04	4	13,8 p=0,03	0	0	14	11,3
		Всего	17	48,5 p=0,00001	12	38,7 p=0,0002	13	44,8 p=0,00001	0	0	42	33,9
2.1	Патология роста (HAZ):	Муж.	2	5,7	1	3,2	7	24,1 p=0,003 p ₂ =0,03	0	0	10	8,1
		Жен.	3	8,6	0	0	1	3,4	0	0	4	3,2
		Всего	5	14,3 p=0,03	1	3,2	8	27,5 p=0,002	0	0	14	11,3
	-высокорослость	Муж.	2	5,7	1	3,2	7	24,1 p=0,002 p ₂ =0,03	0	0	10	8,1
		Жен.	3	8,6	0	0	0	0	0	0	3	2,4
		Всего	5	14,3 p=0,03	1	3,2	7	24,1 p=0,002	0	0	13	10,5
	-низкорослость	Муж.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Жен.	0	0	0	0	1	3,4	0	0	1	0,8
		Всего	0	0	0	0	1	3,4	0	0	1	0,8

Продолжение табл.3

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
2.2	расстройства питания (BAZ):	Пол	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
		Муж.	9	25,7 p=0,001	7	22,6 p=0,008	3	10,3	0	0	19	15,3
		Жен.	3	8,6	4	12,9 p=0,04	2	6,9	0	0	9	7,3
		Всего	12	34,3 p=0,0005	11	35,5 p=0,0009	5	17,2 p=0,02	0	0	28	22,6
	-избыточная масса тела	Муж.	4	11,4	3	9,7	0	0	0	0	7	5,7
		Жен.	1	2,85	2	6,4	0	0	0	0	3	2,4
		Всего	5	14,3 p=0,03 p ₂ =0,03	5	16,1 p=0,02	0	0	0	0	10	8,1
	-ожирение	Муж.	1	2,85	4	12,9 p=0,04	0	0	0	0	5	4,1
		Жен.	0	0	2	6,4	0	0	0	0	2	1,6
		Всего	1	2,85	6	19,3 p=0,01 p ₁ =0,03	0	0	0	0	7	5,7
	- недостаточность пи- тания	Муж.	4	11,4	0	0	2	6,9	0	0	6	4,9
		Жен.	2	5,7	0	0	2	6,9	0	0	4	3,2
		Всего	6	17,1 p=0,02 p ₁ =0,01	0	0	4	13,8 p=0,03	0	0	10	8,1
	- тяжелая недостаточ- ность питания	Муж.	0	0	0	0	1	3,4	0	0	1	0,8
		Жен.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Всего	0	0	0	0	1	3,4	0	0	1	0,8

Примечание: n – число обследованных; p - статистическая значимость различий с группой контроля; p₁ - статистическая значимость различий между I и II группами, p₂ - статистическая значимость различий между I и III группами (критерий Краскела-Уоллиса).

Так, в I группе существенно выше число пациентов с избыточной массой тела (14,3%), чем в III группе и контроле ($p < 0,05$). Частота ожирения у детей с БА, ассоциированной с ДСТ, в 6,8 раза реже, чем у пациентов II группы ($p < 0,05$).

Недостаточность питания характерна только для детей с соединительнотканными нарушениями: в I группе установлена у 6 (17,1%) пациентов, что сопоставимо с показателями III группы (13,8%; $p > 0,05$), но превышает параметры второй и контрольной групп ($p < 0,05$). Единичный случай тяжелой недостаточности питания в III группе выявлен у мальчика с язвенной болезнью желудка и выраженной степенью ДСТ.

Таким образом, при наличии хронических заболеваний у 33,9% детей 7-14 лет определяется отклонения в физическом развитии. Независимо от характера хронического заболевания, ассоциированного с ДСТ, преобладает высокорослость и регистрируется наиболее часто у мальчиков с болезнями органов пищеварения ($p < 0,05$). Избыточная масса тела характерна только для пациентов с бронхиальной астмой, в I группе число случаев выше, чем в группах сравнения, тогда как ожирением чаще страдают пациенты II группы ($p < 0,05$), что, возможно, обусловлено длительностью приема ИГКС, низкой физической активностью, вегетативными нарушениями и хронической дыхательной недостаточностью. Недостаточность питания выявляется только у детей с соединительнотканной дисплазией ($p < 0,05$). Случаев сочетанной патологии длины и массы тела не установлено.

Характеристика физического развития в зависимости от степени тяжести БА, ассоциированной с ДСТ, отражена в таблице 4.

Нормальное физическое развитие установлено у 18 (51,4%) детей с БА на фоне ДСТ, из них у 10 (28,6%) мальчиков и 8 (22,8%) девочек ($p > 0,05$). При этом, нормальное физическое развитие определено у 7 (41,2%) мальчиков с БА средней степени, что сопоставимо с легкой формой заболевания, достоверно превышая число пациентов с тяжелой степенью патологического процесса ($p < 0,05$).

Таблица 4 -Характеристика физического развития детей 7-14 лет в зависимости от степени тяжести бронхиальной астмы, ассоциированной с дисплазией соединительной ткани

№	Показатели физического развития	I группа (n=35)						Всего (n=35)			
		Легкая (n=8)		Средняя (n=17)		Тяжелая (n=10)					
1.	Нормальное физическое развитие	Пол	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
		Муж.	3	37,5	7	41,2	0	0	10	28,6	
		Жен.	1	12,5	5	29,4	2	20	8	22,8	
		Всего	4	50	12	70,6	2	40	18	51,4	
2.	Отклонения в физическом развитии, в том числе:	Муж.	2	25	2	11,8	7	70	11	31,4	
		Жен.	2	25	3	17,7	1	10	6	17,2	
		Всего	4	50	5	29,5	8	80	17	48,6	
2.1	патология роста (HAZ):	Муж.	1	12,5	1	5,9	0	0	2	5,7	
		Жен.	2	25	1	5,9	0	0	3	8,6	
		Всего	3	37,5	2	11,8	0	0	5	14,3	
	- высокорослость	Муж.	1	12,5	1	5,9	0	0	2	5,7	
		Жен.	2	25	1	5,9	0	0	3	8,6	
		Всего	3	37,5	2	11,8	0	0	5	14,3	
	- низкорослость	Муж.	0	0	0	0	0	0	0	0	
		Жен.	0	0	0	0	0	0	0	0	
		Всего	0	0	0	0	0	0	0	0	
	2.2	расстройства питания (BAZ):	Муж.	1	12,5	1	5,9	7	70	9	25,7
			Жен.	0	0	2	11,8	1	10	3	8,6
			Всего	1	12,5	3	17,7	8	80	12	34,3
- избыточная масса тела		Муж.	1	12,5	1	5,9	2	20	4	11,4	
		Жен.	0	0	1	5,9	0	0	1	2,9	
		Всего	1	12,5	2	11,8	2	20	5	14,3	
- ожирение		Муж.	0	0	0	0	1	10	1	2,9	
		Жен.	0	0	0	0	0	0	0	0	
		Всего	0	0	0	0	1	10	1	2,9	
- недостаточность питания		Муж.	0	0	0	0	4	40	4	11,4	
		Жен.	0	0	1	5,9	1	10	2	5,7	
		Всего	0	0	1	5,9	5	50	6	17,1	
- тяжелая недостаточность питания		Муж.	0	0	0	0	0	0	0	0	
		Жен.	0	0	0	0	0	0	0	0	
		Всего	0	0	0	0	0	0	0	0	

Примечание: n – число обследованных; p – статистическая значимость различий между БА легкой и тяжелой степени тяжести, p₁ – статистическая значимость различий между БА средней и тяжелой степени тяжести (критерий χ^2).

У девочек частота встречаемости нормального физического развития сопоставима в сравниваемых группах ($p>0,05$).

Отклонения в физическом развитии регистрируются с одинаковой частотой у пациентов с легкой и средней степенью БА ($p>0,05$). Большинство (80%) детей с тяжелой степенью БА имели нарушения физического развития, в 1,6 раза чаще, чем при легком ($p>0,05$) и в 2,7 раза, чем при среднетяжелом течении заболевания ($p<0,05$). При этом у мальчиков с тяжелой степенью БА патология физического развития выявляется чаще, чем у девочек ($p<0,05$).

Частота встречаемости патологии роста не зависит от степени тяжести БА ($p>0,05$). Однако у детей с легкой степенью бронхиальной астмы высокорослость диагностируется чаще, чем при тяжелом течении заболевания ($p<0,05$). Случаев низкорослости у детей с БА, ассоциированной с ДСТ, не установлено.

При тяжелой степени БА расстройства питания выявляются чаще, чем при легком и среднетяжелом течении заболевания, особенно у мальчиков ($p<0,05$). Не установлено значимых различий частоты встречаемости избыточной массы тела в зависимости от степени тяжести БА ($p>0,05$). Ожирение определено в одном случае у мальчика с тяжелой степенью БА ($p>0,05$). Недостаточность питания наблюдалась у 50% детей с тяжелой степенью бронхиальной астмы, достоверно чаще, чем при легком и среднетяжелом течении заболевания, независимо от пола ребенка ($p<0,05$). Случаев тяжелой недостаточности питания не отмечалось.

Таким образом, частота встречаемости отклонений в физическом развитии выше при тяжелой БА на фоне ДСТ ($p<0,05$). При этом высокорослость определяется чаще у детей с легкими формами БА, тогда как недостаточность питания сопряжена с тяжелым течением заболевания ($p<0,05$).

Оценка физического развития в зависимости от степени выраженности ДСТ представлена в таблице 5.

Таблица 5 - Оценка физического развития детей 7-14 лет в зависимости от степени выраженности дисплазии соединительной ткани

№	Группы	I группа (n=35)				III группа (n=29)				Всего (n=64)			
		Степень выраженности ДСТ											
		Умеренная (n=16)		Выраженная (n=19)		Умеренная (n=9)		Выраженная (n=20)		абс.	%		
1.	Нормальное физическое развитие	Пол	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.			%	абс.
		Муж.	5	31,25	5	26,3	3	33,3	6	30	19	29,7	
		Жен.	5	31,25	3	15,8	3	33,3	4	20	15	23,4	
		Всего	10	62,5	8	42,1	6	66,6	10	50	34	53,1	
2.	Отклонения в физическом развитии, в том числе:	Муж.	3	18,75	8	42,1	1	11,1	8	40	20	31,3	
		Жен.	3	18,75	3	15,8	2	22,2	2	10	10	15,6	
		Всего	6	37,5	11	57,9	3	33,3	10	50	30	46,9	
2.1	патология роста (HAZ):	Муж.	1	6,25	1	5,3	0	0	7	35	9	14	
		Жен.	1	6,25	2	10,5	1	11,1	0	0	4	6,3	
		Всего	2	12,5	3	15,8	1	11,1	7	35	13	20,3	
	- высокорослость	Муж.	1	6,25	1	5,3	0	0	7	35	9	14	
		Жен.	1	6,25	2	10,5	0	0	0	0	3	4,7	
		Всего	2	12,5	3	15,8	0	0	7	35	12	18,7	
	- низкорослость	Муж.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		Жен.	0	0	0	0	1	11,1	0	0	1	1,6	
		Всего	0	0	0	0	1	11,1	0	0	1	1,6	
	2.2	расстройства питания (BAZ):	Муж.	3	18,75	6	31,6	0	0	3	10	12	18,7
			Жен.	1	6,25	2	10,5	0	0	2	5	5	7,8
			Всего	4	25	8	42,1	0	0	5	15	17	26,5
- избыточная масса тела		Муж.	2	12,5	2	10,5	0	0	0	0	4	6,3	
		Жен.	1	6,25	0	0	0	0	0	0	1	1,6	
		Всего	3	18,75	2	10,5	0	0	0	0	5	7,9	
- ожирение		Муж.	1	6,25	0	0	0	0	0	0	1	1,6	
		Жен.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		Всего	1	6,25	0	0	0	0	0	0	1	1,6	
- недостаточность питания		Муж.	0	0	4	21	0	0	2	10	6	9,3	
		Жен.	0	0	2	10,5	0	0	2	10	4	6,3	
		Всего	0	0	6	31,6	0	0	4	20	10	15,6	
- тяжелая недостаточность питания		Муж.	0	0	0	0	0	0	1	5	1	1,6	
		Жен.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		Всего	0	0	0	0	0	0	1	5	1	1,6	

Примечание: n – число обследованных; p - статистическая значимость различий между умеренной и выраженной степенью ДСТ в группе, p_1 - статистическая значимость различий между I и III группами соответствующей степени выраженности ДСТ (критерий χ^2).

Нормальное физическое развитие определено у 53,1% детей с ДСТ, что сопоставимо в сравниваемых группах и не зависит от выраженности соединительнотканых нарушений ($p>0,05$).

Отклонения в физическом развитии характерны для 30 (46,9%) обследованных и регистрируется в 2 раза чаще у мальчиков, чем девочек ($p<0,05$).

Патология роста установлена у 13 (20,3%) обследованных, соответственно у 9 (14%) мальчиков и 4 (6,3%) девочек ($p > 0,05$). При этом, у детей с ДСТ высокорослость преобладает над низкорослостью ($p < 0,05$). В III группе у мальчиков с выраженной степенью ДСТ высокорослость чаще регистрируется, чем при умеренных соединительнотканых нарушениях, отличаясь от аналогичных показателей I группы ($p < 0,05$). Единичный случай низкорослости девочки с умеренной степенью ДСТ выявлен, в III группе.

Расстройства питания установлены у 26,5% пациентов с ДСТ, при этом недостаточность питания регистрируется чаще, чем ожирение ($p < 0,05$). Частота встречаемости избыточной массы тела и ожирения сопоставима в сравниваемых группах и не зависит от степени выраженности ДСТ ($p > 0,05$). Недостаточность питания установлена у 10 (15,6%) пациентов. При этом у детей с БА, ассоциированной с выраженной степенью ДСТ, недостаточность питания регистрируется чаще, чем у пациентов с умеренными соединительнотканых нарушениями ($p < 0,05$). Единичный случай тяжелой недостаточности питания наблюдался в III группе у мальчика с выраженной степенью ДСТ ($p > 0,05$).

Таким образом, у детей с хроническими заболеваниями органов пищеварения, ассоциированными с выраженной степенью ДСТ, выше частота встречаемости случаев высокорослости, чем при умеренной степени патологического процесса, а также по сравнению с пациентами страдающими БА ($p < 0,05$). Тогда как недостаточность питания определяется чаще при БА на фоне выраженной степени ДСТ, чем при умеренных соединительнотканых нарушениях ($p < 0,05$).

Из вышеизложенного следует, что отклонения в физическом развитии характерны для 33,9% пациентов с хроническими заболеваниями ($p < 0,05$). При легкой степени БА, ассоциированной с ДСТ, высокорослость детей регистрируется чаще, чем при тяжелом течении заболевания ($p < 0,05$). Тогда как недостаточность питания преобладает у пациентов с тяжелой БА на фоне выраженной степени соединительнотканых нарушений ($p < 0,05$). У пациентов с

БА без ДСТ ожирение выявляется чаще, чем в I и контрольной группах ($p < 0,05$). При хронических заболеваниях органов пищеварения частота встречаемости высокорослости, в сочетании с выраженной степенью ДСТ выше, чем в I группе ($p < 0,05$).

3.2. Сравнительная характеристика дисплазии соединительной ткани при бронхиальной астме и хронических заболеваниях органов пищеварения у детей 7-14 лет

Сравнительная характеристика внешних и внутренних признаков дисплазии соединительной ткани у детей 7-14 лет представлена в таблице 6.

Признаки ДСТ наблюдаются в 1,6 раза чаще у мальчиков, чем девочек (соответственно у 60,9% и 39,1%; $p < 0,05$), при этом частота соединительнотканых проявлений у пациентов разного пола не различалась в I и III группах ($p > 0,05$).

Таблица 6 – Сравнительная характеристика внешних и внутренних признаков ДСТ у детей 7-14 лет

Показатели	I группа (n = 35)		III группа (n = 29)		Всего (n = 64)		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
1	2	3	4	5	6	7	8
Пол							
Мужской	21	60	18	62	39	60,9	0,8
Женский	14	40	11	38	25	39,1	0,8
Наследственная предрасположенность по ДСТ							
По материнской линии	3	8,6	2	6,9	5	7,8	0,8
По линии отца	2	5,7	3	10,3	5	7,8	0,4
Деформации грудной клетки	2	5,7	2	6,9	4	6,25	0,8
- воронкообразная	1	2,9	2	6,9	3	4,7	0,4
- килевидная	1	2,9	0	0	1	1,6	0,3
Келоидные рубцы	1	2,9	1	3,4	2	3,1	0,8
Пролапс митрального клапана	2	5,7	2	6,9	4	6,25	0,8
Телосложение							
Астеническое	31	88,6	26	89,6	57	89	0,8
Нормостеническое	4	11,4	2	6,9	6	9,4	0,5
Гиперстеническое	0	0	1	3,4	1	1,6	0,2

1	2	3	4	5	6	7	8
Фенотипические признаки ДСТ:							
Изменения кожи							
Рубцы, в т. ч. по типу	12	34,3	18	62	30	46,9	0,02
- папиросной бумаги	7	20	8	27,6	15	23,4	0,4
- келоидные рубцы	5	14,3	10	34,5	15	23,4	0,05
Пигментные пятна (невусы)	11	31,4	8	27,6	19	29,7	0,7
Нежная кожа	7	20	8	27,6	15	23,4	0,4
Гиперрастяжимость кожи	7	20	6	20,7	13	20,3	0,9
Бледность	6	17,1	5	17,2	11	17,2	0,9
Тонкая кожа	3	8,6	4	13,8	7	10,9	0,5
Изменения мышц							
Слабость мышц живота (пупочные, параумбиликальные, пахово-мошоночные грыжи)	12	34,3	10	34,5	22	34,4	0,9
Изменения ушных раковин							
Приросшие мочки	18	51,4	16	55,2	34	53,1	0,7
Оттопыренные уши	14	40	11	38	25	39	0,8
Челюстно-лицевая область							
Высокое небо	20	57,1	21	72,4	41	64,1	0,2
Асимметрия носовой перегородки	7	20	7	24,1	14	21,9	0,6
Широкое переносье	7	20	5	17,2	12	18,8	0,7
Эпикант	3	8,6	3	10,3	6	9,4	0,8
Седловидный нос	1	2,9	2	6,9	3	4,7	0,4
Гипертелоризм глаз	0	0	1	3,4	1	1,6	0,2
Костно-суставная система							
Гиперкифоз грудного отдела позвоночника	17	48,6	5	17,2	22	34,4	0,008
Сколиоз	15	42,9	8	27,6	23	35,9	0,2
- 1 степени	9	25,7	4	13,8	13	20,3	0,2
- 2 степени	6	17,1	3	10,3	9	14,1	0,4
- 3 степени	0	0	1	3,4	1	1,6	0,2
Гипермобильность суставов	15	42,9	15	51,7	30	46,9	0,4
Деформации грудной клетки	25	71,4	18	62	43	67,2	0,4
Килевидная	6	17,1	14	48,3	20	31,25	0,007
- костальный тип	5	14,3	10	34,5	15	23,4	0,05
- корпорокостальной тип	1	2,9	2	6,9	3	4,7	0,4
- манубриокостальной тип	0	0	2	6,9	2	3,1	0,1
Воронкообразная	19	54,3	4	13,8	23	35,9	0,008
- плосковороночная	15	42,9	3	10,3	18	28,1	0,004
- обычная	4	11,4	1	3,4	5	7,8	0,2

Продолжение табл. 6

1	2	3	4	5	6	7	8
Патология стопы	17	48,6	16	55,2	33	51,6	0,5
- плоскостопие	15	42,9	15	51,7	30	46,9	0,4
- сандалевидная щель	13	37,1	11	37,9	24	37,5	0,3
- вальгусная установка стоп	3	8,6	2	6,9	5	7,8	0,8
- полая стопа	2	5,7	1	3,4	3	4,7	0,6
Висцеральные признаки ДСТ:							
Сердечно-сосудистая система							
Дополнительные хорды левого желудочка	27	77,1	20	69	47	73,4	0,4
Пролапс митрального клапана	11	31,4	6	20,7	17	26,6	0,3
Открытое овальное окно	1	2,9	3	10,3	4	6,25	0,2
Двустворчатый аортальный клапан	1	2,9	1	3,4	2	3,1	0,8
Аортальная регургитация на неизменном клапане	1	2,9	1	3,4	2	3,1	0,8
Аневризма межпредсердной перегородки	1	2,9	0	0	1	1,6	0,3
Пролапс трикуспидального клапана	1	2,9	0	0	1	1,6	0,3
ЭКГ изменения							
- синусовая аритмия	22	62,9	11	37,9	33	51,6	0,04
- миграция водителя ритма по предсердиям	3	8,6	1	3,4	4	6,25	0,3
- неполная блокада правой ножки пучка Гиса	7	20	7	24,1	14	21,9	0,6
- полная блокада правой ножки пучка Гиса	0	0	1	3,4	1	1,6	0,2
- синдрома укорочения интервала PQ	2	5,7	1	3,4	3	4,7	0,6
- синдром ранней реполяризации желудочков	7	20	1	3,4	8	12,5	0,04
Орган зрения							
Голубоватые склеры	18	51,4	15	51,7	33	51,6	0,9
Миопия	8	22,9	6	20,7	14	21,9	0,8
Спазм аккомодации	2	5,7	4	13,8	6	9,4	0,2
Гиперметропия	3	8,6	1	3,4	4	6,25	0,3
Радиально-ульнарный тип радужки	3	8,6	1	3,4	4	6,25	0,3
Гетерохромия	1	2,9	0	0	1	1,6	0,3

Продолжение табл. 6

1	2	3	4	5	6	7	8
Органы пищеварения							
Деформации желчного пузыря	12	34,3	15	51,7	27	42,2	0,1
ВАР кишечника (долихосигма, мегадолихоколон)	0	0	4	13,8	4	6,25	0,02
Колоноптоз	0	0	3	10,3	3	4,7	0,05
Гастроэзофагеальный рефлюкс	1	2,9	2	6,9	3	4,7	0,4
ВАР воротной вены	0	0	1	3,4	1	1,6	0,2
Нервная система							
Синдром вегетативной дисфункции	23	65,7	22	75,9	45	70,3	0,3
Дорсопатия шейного отдела позвоночника	6	17,1	10	34,5	16	25	0,1
Гипертензионный синдром	3	8,6	8	27,6	11	17,2	0,04
Синкопальные состояния	0	0	1	3,4	1	1,6	0,2
Острое нарушение мозгового кровообращения	1	2,9	0	0	1	1,6	0,3
Мочевыделительная система							
Нефроптоз	7	20	7	24,1	14	21,9	0,6
Удвоение чашечно-лоханочной системы	2	5,7	2	6,9	4	6,25	0,8

Примечание: n – число обследованных; p – статистическая значимость различий между I и III группами (критерий χ^2).

Накопление фенотипических признаков ДСТ в семьях со стороны матери и отца сопоставимо в сравниваемых группах ($p > 0,05$).

У родственников регистрировались единичные случаи килевидной и воронкообразной деформации грудной клетки, келоидных рубцов, пролапса митрального клапана с одинаковой частотой в сравниваемых группах по линии матери и отца ($p > 0,05$).

Начальным этапом диагностики ДСТ у детей является определение конституционального типа. Гармоничное сочетание роста и веса, соответствующее нормостеническому типу, установлено лишь у 6 (9,4%) пациентов, из них у 4 (11,4%) детей I и 2 (6,9%) - III групп ($p > 0,05$). Большинство (89%) обследованных имели астенический тип телосложения ($p < 0,05$), что характерно для соединительнотканых нарушений [66]. Только у 1 (3,4%) ребенка III

группы выявлено гиперстеническое телосложение. По частоте встречаемости типов конституций I и III группы не различались ($p>0,05$).

У пациентов с хроническими заболеваниями органов пищеварения, ассоциированными с ДСТ, установлено большее число рубцов (62% против 34,3% в I группе; $p=0,02$), особенно келоидных, регистрируемых в 2,4 раза чаще ($p>0,05$). Такие кожные фенотипические признаки ДСТ, как пигментные пятна, склонность к легкому возникновению гематом (нежная кожа), гиперрастяжимость кожи, бледная окраска (при нормальном уровне гемоглобина и эритроцитов крови), тонкая кожа встречаются с одинаковой частотой в группах ($p>0,05$).

Пупочные, параумбиликальные, паховопаховочные грыжи вследствие слабости мышц живота имели 22 (34,4%) ребенка, из них 12 (34,3%) пациентов I и 10 (34,5%) – III групп ($p>0,05$).

Приросшие мочки, оттопыренные ушные раковины отмечены более, чем у половины детей с ДСТ, независимо от характера хронического заболевания ($p>0,05$).

Наиболее распространенным (64,1%) соединительнотканым фенотипом челюстно-лицевой области является высокое небо, реже определялись асимметрия носовой перегородки (21,9%), широкое переносье (18,8%), эпикант (9,4%), седловидный нос (4,7%). Частота встречаемости этих признаков не различалась в I и III группах ($p>0,05$). Гипертелоризм глаз выявлен лишь у одного ребенка с хронической патологией органов пищеварения ($p>0,05$).

Патология позвоночника весомый признак при ДСТ у детей [65, 98]. Гиперкифоз грудного отдела позвоночника установлен у 17 (48,6%) пациентов I группы, что в 2,8 раза чаще, чем в III ($p=0,008$). Сколиоз диагностирован у 23 (35,9%) обследованных, в основном первой (20,3%) и второй (14,1%) степени. Сколиоз третьей степени установлен только у одного ребенка III группы. Случаев IV степени процесса не выявлено. Гипермобильность суставов определена у 30 (46,9%) детей с одинаковой частотой в сравниваемых группах ($p>0,05$).

Деформация грудной клетки установлена у большинства (67,2%) детей, в том числе у 25 (71,4%) пациентов I и 18 (62%) - III групп ($p>0,05$). Килевидная деформация грудной клетки (резкое выступание грудины вперед, т.н. «куриная грудь») выявлена у 20 (31,25%) обследованных, при этом в 2,8 раза чаще у пациентов с хроническими заболеваниями органов пищеварения на фоне ДСТ (48,3%, против 17,1%; $p=0,007$). Костальный изгиб вперед реберных хрящей преобладает по сравнению с манубриокостальным и корпорокостальным типами ($p<0,05$). Воронкообразная деформация грудной клетки установлена у 23 (35,9%) обследованных, при этом в 3,9 раза чаще у детей I группы (54,3%, против 13,8%; $p=0,008$). Наиболее распространена (28,1%) плосковороночная деформация грудной клетки (равномерное уплощение передней грудной стенки с уменьшением передне-заднего размера), в I группе данный признак встречается в 4,2 раза чаще, чем в III ($p=0,004$).

Обычная воронкообразная деформация грудной клетки (инфундибулярная грудная клетка, т.н. «грудь сапожника») определялась у 5 (7,8%) пациентов, в том числе 1 степени - у 3 (8,6%) детей I группы, 2 степени по одному случаю в каждой группе ($p>0,05$).

Синдром патологии стопы, как один из фенотипических признаков ДСТ, характерен для 33 (51,6%) пациентов. Плоскостопие отмечено у 30 (46,9%) детей, с одинаковой частотой в I и III группах ($p>0,05$). Сандалевидная щель выявлена у 24 (37,5%), вальгусная установка стоп - 5 (7,8%), полая стопа - 3 (4,7%) пациентов, без значимых различий в изучаемых группах ($p>0,05$).

Висцеральные нарушения являются обязательными критериями ДСТ [65, 98]. Среди эхокардиографических признаков ДСТ сердца преобладают (73,4%) дополнительные хорды в полости левого желудочка. Проплапс митрального клапана определен в 26,6% случаях, в 1,5 раза чаще у пациентов с БА, ассоциированной с ДСТ ($p>0,05$). Открытое овальное окно диагностировано у 4 (6,25%) детей. В обеих группах регистрируются единичные случаи редких форм малых аномалий сердца (двустворчатый аортальный клапан,

аневризма межпредсердной перегородки, пролапс трикуспидального клапана: $p > 0,05$). По данным электрокардиограммы у большинства (51,6%) детей с ДСТ выявлена синусовая аритмия, в 1,6 раза чаще у пациентов I группы, чем в III группе ($p = 0,04$). Миграция водителя ритма по предсердиям установлена у 3 (8,6%) пациентов I группы и в 1 (3,4%) случае в III группе ($p > 0,05$). Неполная блокада правой ножки пучка Гиса определена у 21,9% обследованных, с одинаковой частотой в сравниваемых группах ($p > 0,05$). Полная блокада правой ножки пучка Гиса выявлена у одного ребенка III группы. Синдром укорочения интервала PQ в 1,7 раза чаще регистрировался в I группе, чем в III ($p > 0,05$). Синдром ранней реполяризации желудочков наблюдался у 7 (20%) детей с БА на фоне ДСТ, что в 5,9 раза чаще, чем в III группе ($p = 0,04$).

Одним из проявлений ДСТ является поражение органа зрения. 51,6% детей имели голубоватые склеры. Миопия разной степени выраженности наблюдалась у 14 (21,9%) пациентов, в том числе у 8 (22,9%) детей I группы и 6 (20,7%) - III ($p > 0,05$). Реже регистрировались спазм аккомодации (9,4%), гиперметропия (6,25%), радиально-ульнарный тип радужки (6,25%), гетерохромия (1,6%), частота признаков не различалась между группами ($p > 0,05$).

Висцеральные проявления ДСТ, характерные для заболеваний желудочно-кишечного тракта, преобладали в III группе ($p < 0,05$), что обосновано дизайном исследования. Изменения в желчевыводящей системе, прежде всего, в виде деформации желчного пузыря установлены у 27 (42,2%) детей, независимо от характера хронического заболевания ($p > 0,05$). Запоры, причинами которых являются такие аномалии развития толстого кишечника, как долихосигма, мегадолихоколон (6,25%), колоноптоз (4,7%) встречаются только у пациентов III группы ($p > 0,05$). Нарушения соединительнотканых структур играют большую роль в формировании гастроэзофагеального рефлюкса, выявленного у пациентов I и III групп (соответственно у 2,9% и 6,9%; $p > 0,05$). Единичный случай (3,4%) врожденной аномалии воротной вены диагностирован в III группе ($p > 0,05$).

Частым признаком ДСТ со стороны нервной системы является синдром вегетативной дисфункции [66], наблюдаемый у большинства (70,3%) пациентов, число которых в сравниваемых группах сопоставимо ($p>0,05$). Дорсопатия шейного отдела позвоночника встречается в 25% случаях, в том числе у 10 (34,5%) детей III группы и 6 (17,1%) - I ($p>0,05$). Гипертензионный синдром выявлен у 8 (27,6%) детей III группы, что в 3,2 раза выше, чем в I ($p=0,04$). Синкопальные состояния регистрировались у 1 (3,4%) ребенка III группы, кроме того, у этого пациента выявлена аортальная регургитация на визуально не измененном клапане ($p>0,05$). Острое нарушение мозгового кровообращения, которое требовало стационарного лечения, перенес 1 (2,9%) ребенок с БА, ассоциированной с ДСТ ($p>0,05$).

Нефроптоз разной степени, как проявление соединительнотканых изменений мочевыделительной системы, выявлен у 14 (21,9%) детей. Установлены единичные случаи удвоения чашечно-лоханочной системы в каждой группе ($p>0,05$).

При хронических заболеваниях органов пищеварения среди внешних фенотипических признаков ДСТ чаще регистрируются рубцовые изменения кожи и килевидная деформация грудной клетки ($p<0,05$). Тогда как у детей с бронхиальной астмой преимущественно определяются гиперкифоз грудного отдела позвоночника и воронкообразная деформация грудной клетки ($p<0,05$).

Большинство висцеральных признаков ДСТ сопоставимо в изучаемых группах ($p>0,05$), при этом у детей с БА на фоне ДСТ, чаще регистрируются синусовая аритмия и синдром ранней реполяризации желудочков ($p<0,05$).

Характеристика синдромов, фенотипов и степени выраженности дисплазии соединительной ткани у детей 7-14 лет представлена в таблице 7.

У обследованных с соединительноткаными нарушениями особого внимания заслуживает наличие вертеброгенного синдрома, диагностированного у 45 (70,3%) детей, при чем в 1,9 раза чаще при бронхиальной астме, ассоциированной с ДСТ (91,4%, против 48,3%; $p=0,00001$).

Таблица 7 – Характеристика синдромов, фенотипов и степени выраженности дисплазии соединительной ткани у детей 7-14 лет

Характеристики ДСТ	Группы		I группа (n=35)		III группа (n=29)		Всего (n=64)		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%			
Синдромы									
Вертеброгенный	32	91,4	13	48,3	45	70,3	0,00001		
Торако-диафрагмальный	25	71,4	13	48,3	38	59,4	0,03		
Неврологических нарушений	23	65,7	22	75,9	45	70,3	0,3		
Патологии стопы	17	48,6	16	55,2	33	51,6	0,5		
Гипермобильности суставов	15	42,9	15	51,7	30	46,9	0,4		
Астенический	14	40	10	34,5	24	37,5	0,6		
Клапанный	12	34,3	6	20,7	18	28,1	0,2		
Патологии органа зрения	11	31,4	8	27,6	19	29,7	0,7		
Патологии мочевыделительной системы	9	25,7	9	31	18	28,1	0,6		
Фенотипы дисплазии соединительной ткани									
Неклассифицируемый	16	45,7	18	62	34	53,1	0,1		
Марфаноподобный	11	31,4	5	17,2	16	25	0,1		
Элерсоподобный	8	22,9	6	20,7	14	21,9	0,8		
Степень выраженности дисплазии соединительной ткани									
Выраженная	19	54,3	20	69	38	59,4	0,2		
Умеренная	16	45,7	9	31	26	40,6	0,2		

Примечание: n – число обследованных; p – статистическая значимость различий между I и III группами (критерий χ^2).

Торако-диафрагмальный синдром выявлен у 25 (71,4%) детей I группы, что в 1,5 раза чаще, чем среди пациентов III группы (p=0,03).

Большинство (70,3%) обследованных с ДСТ имеют синдром неврологических нарушений без значимых различий в группах (p>0,05).

Одним из ранних проявлений ДСТ в детском возрасте является синдром патологии стопы, установленный у 33 (51,6%) пациентов, в том числе у 17 (48,6%) детей I и 16 (55,2%) – III группы (p>0,05). Синдром гипермобильности суставов определен в 46,9% случаях с одинаковой частотой в группах (p>0,05).

Астенический синдром диагностирован у 24 (37,5%) обследованных, из них у 14 (40%) детей I и 10 (34,5%) - III групп ($p>0,05$). Наличие клапанного синдрома характерно для 28,1% детей без значимых различий в изучаемых группах ($p>0,05$). Частота встречаемости синдромов патологии органа зрения и мочевыделительной системы сопоставимы в сравниваемых группах ($p>0,05$).

В соответствии с проектом Российских рекомендаций «Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей алгоритмы диагностики, тактика ведения» в детской практике выделяют три основных фенотипа ДСТ [100, 103]. Неклассифицируемый фенотип соединительнотканых нарушений определен у 53,1% обследованных, что в 2,1 раза выше, чем марфаноподобный и в 2,4 раза, чем элерсоподобный фенотипы ($p<0,05$). Неклассифицируемый фенотип установлен у 16 (45,7%) детей I группы и 18 (62%) – III ($p>0,05$). Марфаноподобный фенотип регистрируется в 1,8 раза чаще в I группе, чем в III (31,4%, против 17,2% соответственно; $p>0,05$). Элерсоподобный фенотип ДСТ определен у 14 (21,9%) детей с одинаковой частотой в сравниваемых группах ($p>0,05$).

Выраженная степень ДСТ установлена у 38 (59,4%) обследованных, что достоверно выше случаев умеренной степени соединительнотканых нарушений ($p=0,03$). В I группе выраженная степень ДСТ диагностирована у 19 (54,3%) умеренная у - 16 (45,7%) пациентов ($p>0,05$), при этом, у детей III группы выраженная степень соединительнотканых нарушений регистрируется в 2,2 раза чаще, чем умеренная ($p=0,003$).

Таким образом, дисплазия соединительной ткани у детей 7-14 лет наблюдается в 1,6 раза чаще у мальчиков, при этом по половому признаку не установлено различий частоты встречаемости внешних и висцеральных проявлений ДСТ в зависимости от характера хронического заболевания. Астеническая конституция характерна для 89% пациентов, преобладает дисгармоничное физическое развитие ($p<0,05$) независимо от типа хронического заболевания, что согласуется с литературными данными [66, 100].

Неклассифицируемый фенотип ДСТ у детей 7-14 лет преобладает по сравнению с марфаноподобным и элерсоподобным ($p < 0,05$). У детей 7-14 лет с БА чаще регистрируются вертеброгенный, торако-диафрагмальный синдромы ДСТ ($p < 0,05$). Изучаемые группы не различались по степени выраженности дисплазии соединительной ткани ($p > 0,05$), при этом выраженная степень ДСТ встречается чаще у детей с хроническими заболеваниями органов пищеварения ($p < 0,05$).

3.3. Характеристика факторов риска и течения бронхиальной астмы на фоне дисплазии соединительной ткани у детей 7-14 лет

Характеристика факторов риска и течения БА на фоне дисплазии соединительной ткани представлена в таблице 8.

Анализ факторов риска показал, что генетическую предрасположенность по линии матери имели 30 (45,5%) детей, из них 19 (54,3%) пациентов с бронхиальной астмой, ассоциированной с дисплазией соединительной ткани (I группа), и 11 (35,5%) пациентов без ДСТ (II группа) ($p > 0,05$).

Таблица 8 - Характеристика факторов риска и течения БА на фоне дисплазии соединительной ткани у детей 7-14 лет

Группы больных БА	I группа (n = 35)		II группа (n = 31)		Всего (n = 66)		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Показатели	2	3	4	5	6	7	8
1							
1. Факторы риска							
Наследственная предрасположенность по аллергическим заболеваниям							
По материнской линии	19	54,3	11	35,5	30	45,5	0,1
По линии отца	6	17,1	6	19,4	12	18,2	0,8
Бронхиальная астма	11	31,4	10	32,3	21	31,8	0,5
Аллергический ринит	9	25,7	1	3,2	10	15,1	0,01
Атопический дерматит	4	11,4	1	3,2	5	7,6	0,2
Пол							
Мужской	21	60	18	58	39	59,1	0,8
Женский	14	40	13	42	27	40,9	0,8
Причинно-значимые аллергены							
Пыльца растений	23	65,7	19	61,3	42	63,6	0,7
Аллергены животных	18	51,4	12	38,7	30	45,5	0,3

1	2	3	4	5	6	7	8
Домашняя пыль, клещи домашней пыли	12	34,3	14	45,2	26	39,4	0,3
Поливалентная сенсibilизация	6	17,1	6	19,4	12	18,2	0,8
Перенесенные и сопутствующие заболевания							
Острые респираторные инфекции, обструктивный бронхит свыше 4 раз в год	28	80	25	80,6	53	80,3	0,9
Пневмонии	15	42,9	15	48,4	30	45,5	0,6
Заболевания ЛОР органов	15	42,9	10	32,3	25	37,9	0,3
Аллергический ринит	28	80	17	54,8	45	68,2	0,02
Атопический дерматит	15	42,9	14	45,2	29	44	0,8
Неблагоприятные условия проживания							
Пассивное курение	16	45,7	13	42	29	44	0,7
Домашние животные	13	37,1	11	35,5	24	36,4	0,8
Печное отопление	3	8,6	9	29	12	18,2	0,03
Наличие плесени, сырости в жилом помещении	5	14,3	3	9,7	8	12,1	0,5
Характеристика антенатального и перинатального периодов							
Осложненное течение беременности	22	62,9	21	67,7	43	65,2	0,6
Физиологическое течение беременности	13	37,1	10	32,3	23	34,8	0,6
Естественные роды	29	82,9	24	77,4	53	80,3	0,5
Осложненное течение родов	6	17,1	7	22,6	13	19,7	0,8
Характеристика периода раннего возраста							
Раннее искусственное вскармливание (с 0 - 3 мес.)	10	28,6	6	19,4	16	24,2	0,3
Перинатальное поражение ЦНС (травма шейного отдела позвоночника)	26	74,3	20	64,5	46	69,7	0,3
2. Характеристика течения бронхиальной астмы							
Длительность заболевания							
До 1 года	12	34,3	18	58,1	30	45,5	0,05
От 2 до 5 лет	11	31,4	10	32,3	21	31,8	0,9
От 6 до 9 лет	7	20	2	6,5	9	13,6	0,1
Свыше 10 лет	5	14,3	1	3,2	6	9,1	0,1
Частота обострений бронхиальной астмы							
Не было за прошедший год	0	0	1	3,2	1	1,5	0,2

1	2	3	4	5	6	7	8
1 – 2 раза в год	18	51,4	16	51,6	34	51,5	0,9
3 – 8 раз в год	10	28,6	14	45,2	24	36,4	0,1
Еженедельно	7	20	0	0	7	10,6	0,008
Степень тяжести бронхиальной астмы							
Легкая	8	22,9	14	45,2	22	33,3	0,05
Средняя	17	48,6	15	48,4	32	48,5	0,9
Тяжелая	10	28,6	2	6,5	12	18,2	0,02
Уровень контроля бронхиальной астмы							
Контролируемая	10	28,6	19	61,3	29	44	0,007
Частично-контролируемая	16	45,7	11	35,5	27	40,9	0,3
Неконтролируемая	9	25,7	1	3,2	10	15,1	0,01

Примечание: n – число обследованных; p – статистическая значимость различий между I и II группами (критерий χ^2).

Аллергические заболевания среди родственников отца регистрировались в 2,5 раза реже и выявлены в первой группе у 17,1%, во второй - 19,4% детей. При этом БА у одного из родителей установлена у 21 (31,8%) ребенка, в первой и второй группах соответственно - 11 (31,4%) и 10 (32,3%) пациентов ($p > 0,05$).

Как наследственный фактор, наличие аллергического ринита и атопического дерматита отмечено реже, чем БА ($p < 0,05$). Аллергический ринит выявлен в первой группе у 9 (25,7%), во второй - у 1 (3,2%) пациента ($p = 0,01$).

Исходя из вышесказанного, наследственная предрасположенность выше по материнской линии, из всех аллергических заболеваний преобладает бронхиальная астма.

Одним из внутренних факторов риска развития БА является пол ребенка [28]. Нами не установлено существенных различий частоты заболеваний в I и II группах по половому признаку, число мальчиков составило соответственно 21 (60%) и 18 (58%), девочек - 14 (40%) и 13 (42%) ($p > 0,05$).

Наиболее часто (63,6%) выявлена сенсibilизация к пыльце растений, на втором месте (45,5%) - чувствительность к аллергенам домашних живот-

ных, непереносимость домашней пыли, клещей домашней пыли определена у 39,4% обследованных, не различаясь между группами ($p>0,05$). Установлена одинаковая частота поливалентной сенсibilизации в каждой группе ($p>0,05$). Необходимо отметить, что ни у одного пациента не зарегистрировано изолированного варианта повышенной чувствительности к одному аллергену.

Известно, что у большинства детей появлению типичных эпизодов бронхиальной обструкции предшествуют повторные заболевания органов дыхания. Начальные проявления респираторной аллергии протекают под «маской» острых респираторных инфекций, бронхитов, пневмоний, что может сопровождаться неадекватным лечением [19]. Острые респираторные инфекции повторялись более 4 раз в год и сопровождались эпизодами бронхообструкции у 28 (80%) детей первой группы и 25 (80,6%) – второй ($p>0,05$). Указывали на пневмонию в анамнезе 30 (45,5%) детей, при этом в 7,6% случаев отмечали повторные пневмонии.

В 25 (37,9%) случаях выявлялись аденоиды, гаймориты, тонзиллиты: в первой группе - у 15 (42,9%), во второй - у 10 (32,3%) пациентов ($p>0,05$). Сопутствующий аллергический ринит диагностирован у 28 (80%) детей I группы, что в 1,4 раза чаще, чем во второй ($p=0,02$). Во всех группах преобладали легкие и среднетяжелые формы аллергического ринита. У пациентов со средней и тяжелой степенью БА персистирующее течение аллергического ринита отмечалось в 2 раза чаще, чем при легком течении БА. Атопический дерматит выявлен у 29 (44%) обследованных с одинаковой частотой в изучаемых группах ($p>0,05$). Ранее острые аллергические реакции перенесли 9 (25,7%) пациентов первой группы, что в 8 раз чаще, чем во второй ($p=0,01$).

Факт пассивного курения установлен у 29 (44%) пациентов, из них в первой группе – у 16 (45,7%), во второй – у 13 (42%) детей ($p>0,05$). Наличие домашних животных выявлено у 24 (36,4%) обследуемых, с одинаковой частотой в семьях первой и второй групп. Разобшение с домашними животными при данной патологии необходимо, но психологическая зависимость, «при-

выкание» детей и родителей не способствовали выполнению рекомендаций и животных оставляли дома. У пациентов с тяжелой степенью тяжести БА контакт с домашними животными ограничен максимально (75%).

Проживали в домах с печным отоплением 12 (18,2%) пациентов, страдающих БА, в том числе 3 (8,6%) ребенка из первой и 9 (29%) - второй группы ($p=0,03$). Родители отмечали наличие плесени, сырости в жилом помещении у 8 (12,1%) детей, из которых 5 (14,3%) наблюдались в первой, 3 (9,7%) - во второй группах ($p>0,05$).

Фактором риска формирования бронхиальной астмы являются особенности антенатального и интранатального периодов [19]. В большинстве (65,2%) случаев имело место осложненное течение беременности (угроза прерывания, гестоз, хроническая внутриутробная гипоксия плода и др.) с одинаковой частотой в изучаемых группах. Физиологическое течение беременности установлено только у 23 (34,8%) пациентов, соответственно у 13 (37,1%) детей первой и 10 (32,3%) второй групп ($p>0,05$). Осложненное течение родов в виде родовой слабости, стремительных и оперативных родов, зарегистрировано у 13 (19,7%) пациентов, из них в первой группе - у 6 (17,1%), во второй - у 7 (22,6%) детей ($p>0,05$).

Большое значение уделяется продолжительному грудному вскармливанию, как установленному фактору, обеспечивающему защиту в отношении развития аллергических заболеваний у детей раннего возраста [19]. Преимущественно (75,8%) пациенты находились на естественном вскармливании более 6 месяцев. Переход на ранее искусственное вскармливание в возрасте до 3 месяцев выявлен у 16 (24,2%) обследованных, из них в первой группе - 10 (28,6%), а во второй - 6 (19,4%) детей ($p>0,05$).

Наличие перинатального поражения центральной нервной системы, травмы шейного отдела позвоночника у 46 (69,7%) детей на первом году жизни обосновывало наблюдение врачом неврологом, в первой группе - 26 (74,3%), во второй - 20 (64,5%) пациентов ($p>0,05$).

Диспансерное наблюдение по поводу БА проводилось менее 1 года у 30 (45,5%) обследуемых, в том числе у 12 (34,3%) детей первой и 18 (58,1%) - второй групп. Длительность заболевания от 2 до 5 лет определена у 21 (31,8%) ребенка, с одинаковым количеством случаев в изучаемых группах ($p>0,05$). БА продолжалась от 6 до 9 лет у 9 (13,6%) больных, в 3 раза чаще регистрировалась в первой группе, чем во второй ($p>0,05$). Стаж заболевания БА более 10 лет имели 5 (14,3%) пациентов первой и 1 (3,2%) - второй группы ($p>0,05$).

Не отмечалось обострений заболевания за последний год лишь у 1 (3,2%) ребенка второй группы. Ссылались на ухудшение состояния 1–2 раза в год 34 (51,5%) пациента, в том числе 18 (51,4%) первой и 16 (51,6%) второй групп. Приступы удушья от 3 до 8 раз в год встречались в 36,4% случаев, одинаково часто в изучаемых группах ($p>0,05$). Еженедельные обострения заболевания имели место только у 7 (20%) пациентов с БА, ассоциированной с ДСТ ($p=0,008$).

Бронхиальная астма легкой степени установлена у 22 (33,3%) пациентов, в том числе у 8 (22,9%) первой и 14 (45,2%) - второй групп ($p>0,05$). Заболевание средней тяжести зарегистрировано у 17 (48,6%) пациентов первой и 15 (48,4%) второй группы ($p>0,05$). Тяжелое течение заболевания имело место в 18,2% случаях, при этом в 4,4 раза чаще наблюдалось у пациентов первой группы (28,6% против 6,5%; $p=0,02$).

Хороший уровень контроля бронхиальной астмы достигнут у 29 (44%) пациентов, в 2,1 раза чаще во второй группе ($p=0,007$). Частично-контролируемое течение БА установлено в 27 (40,9%) случаях, из них в I группе наблюдалось 16 (45,7%), во II - 11 (35,5%) пациентов. Неконтролируемая БА зарегистрирована в 15,1% случаях, в 8 раз чаще у пациентов первой группы ($p=0,01$).

Таким образом, у пациентов с БА независимо от наличия признаков ДСТ имеют место различные факторы риска развития заболевания. Преобладает наследственная предрасположенность, особенно по материнской линии

(45,5%), при этом бронхиальная астма у родственников регистрируется чаще, чем аллергический ринит и атопический дерматит ($p < 0,05$). У пациентов с БА, ассоциированной с ДСТ, существенно чаще отмечается сопутствующий аллергический ринит и перенесенные ранее острые аллергические реакции ($p < 0,05$). Установлено, что течение БА на фоне ДСТ характеризуется частыми обострениями ($p = 0,008$), большим числом тяжелых форм ($p = 0,02$) и низким уровнем контроля над заболеванием ($p = 0,01$).

Частота встречаемости синдромов, фенотипов и степень выраженности дисплазии соединительной ткани в зависимости от степени тяжести бронхиальной астмы у детей 7-14 лет представлена в таблице 9.

Вертеброгенный и торако-диафрагмальный синдромы характерны для большинства детей с ДСТ независимо от степени тяжести бронхиальной астмы ($p > 0,05$). Синдром неврологических нарушений наблюдается у 65,7% обследованных, с одинаковой частотой при разной степени тяжести патологического процесса ($p > 0,05$).

Одним из ранних проявлений ДСТ у детей является синдром патологии стопы, характерный для 8 (80%) пациентов с БА тяжелой степени и выявляемый чаще, чем при легкой и среднетяжелой формах заболевания ($p < 0,05$). Синдром гипермобильности суставов установлен у 58,8% пациентов со средней степенью БА, что в 2,3 раза выше, чем при легкой и 2 раза - тяжелой форме заболевания ($p > 0,05$).

Астенический синдром характерен для 7 (70%) пациентов с тяжелым течением БА, что в 2 раза чаще, чем при средней ($p > 0,05$) и 5,6 раза, чем при легкой степени тяжести патологического процесса ($p = 0,01$).

Пролапс митрального клапана выявлен у 12 (34,3%) пациентов с БА, из них в 62,5% случаях при легкой форме заболевания, что в 2,7 раза чаще, чем у детей со средней степенью тяжести и 2,1 раза, чем при тяжелом течении заболевания ($p > 0,05$).

Таблица 9 – Характеристика синдромов, фенотипов и степени выраженности дисплазии соединительной ткани у детей 7-14 лет в зависимости от степени тяжести бронхиальной астмы

Степень тяжести БА на фоне ДСТ	I группа (n=35)						Всего (n=35)	
	Легкая (n=8)		Средняя (n=17)		Тяжелая (n=10)			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Характеристики ДСТ								
Синдромы								
Вертеброгенный	8	100	16	94,1	8	80	32	91,4
Торако-диафрагмальный	6	75	11	64,7	8	80	25	71,4
Неврологических нарушений	7	87,5	9	52,9	7	70	23	65,7
Патологии стопы	2	25	7	41,2	8	80	17	48,6
					p=0,01 p ₁ =0,04			
Гипермобильности суставов	2	25	10	58,8	3	30	15	42,9
Астенический	1	12,5	6	35,3	7	70	14	40
					p=0,01			
Клапанный	5	62,5	4	23,5	3	30	12	34,3
Патологии органа зрения	3	37,5	4	23,5	4	40	11	31,4
Патологии мочевыделительной системы	3	37,5	5	29,4	1	10	9	25,7
Фенотипы ДСТ								
Неклассифицируемый	5	62,5	7	41,2	4	40	16	45,7
Марфаноподобный	2	25	6	35,3	3	30	11	31,4
Элерсоподобный	1	12,5	4	23,5	3	30	8	22,9
Степень выраженности ДСТ								
Умеренная	6	75	8	47	2	20	16	45,7
					p=0,01			
Выраженная	2	25	9	52,9	8	80	19	54,3
					p=0,01			

Примечание: n – число обследованных; p – статистическая значимость различий между БА легкой и тяжелой степени тяжести, p₁ – статистическая значимость различий между БА средней и тяжелой степени тяжести (критерий χ^2).

Частота встречаемости синдромов патологии органа зрения и мочевыделительной системы сопоставимы у детей с разной степенью тяжести БА (p>0,05).

При легкой форме БА неклассифицируемый фенотип ДСТ установлен в 62,5% случаях, что в 1,5 раза выше, чем при средней и тяжелой степени заболевания ($p>0,05$). При этом марфаноподобный и элерсоподобный фенотипы соединительнотканной дисплазии диагностируются чаще при средней и тяжелой степени БА ($p>0,05$). Умеренная степень выраженности ДСТ определена у 75% детей с легкой БА, что в 1,6 раза чаще, чем при средней степени ($p>0,05$) и 3,7 раза - при тяжелом течении заболевания ($p=0,01$). У детей с тяжелыми формами БА в 80% случаях диагностирована выраженная степень ДСТ, что в 3,2 раза чаще, чем у пациентов с легким течением заболевания ($p=0,01$).

Таким образом, тяжелое течение БА, ассоциированной с ДСТ, сопряжено с выраженной степенью соединительнотканых нарушений, астеническим синдромом и синдромом патологии стопы, тогда как при легких формах заболевания преобладает умеренная степень ДСТ ($p<0,05$).

В таблице 10 представлена частота встречаемости синдромов дисплазии соединительной ткани в зависимости от уровня контроля бронхиальной астмы у детей 7-14 лет.

Частота встречаемости синдромов неврологических нарушений, вертеброгенного и торако-диафрагмального не зависит от уровня контроля БА ($p>0,05$).

У 66,7% пациентов с неконтролируемой формой БА определен синдром патологии стопы, достоверно чаще, чем у детей, достигших хорошего уровня контроля над заболеванием ($p<0,05$).

Синдром гипермобильности суставов имел место в 62,5% случаев частично-контролируемого течения патологического процесса, что в 2,8 раза чаще, чем у детей с неконтролируемой и 2,1 раза - контролируемой БА ($p>0,05$).

Таблица 10 - Характеристика синдромов, фенотипов и степени выраженности дисплазии соединительной ткани у детей 7-14 лет в зависимости от уровня контроля бронхиальной астмы

Уровень контроля БА на фоне ДСТ	I группа (n=35)						Всего (n=35)	
	Контролируемая (n=10)		Частично контролируемая (n=16)		Неконтролируемая (n=9)			
Характеристики ДСТ	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Синдромы								
Вертеброгенный	9	90	15	93,7	8	88,9	32	91,4
Торако-диафрагмальный	7	70	11	68,7	7	77,8	25	71,4
Неврологических нарушений	7	70	8	50	8	88,9	23	65,7
Патологии стопы	2	20	9	56,2	6	66,7	17	48,6
Гипермобильности суставов	3	30	10	62,5	2	22,2	15	42,9
Астенический	1	10	7	43,7	6	66,7	14	40
Клапанный	5	50	5	31,2	2	22,2	12	34,3
Патологии органа зрения	4	40	4	25	3	33,3	11	31,4
Патологии мочевыделительной системы	2	20	5	31,2	2	22,2	9	25,7
Фенотипы ДСТ								
Неклассифицируемый	6	60	5	31,2	5	55,6	16	45,7
Марфаноподобный	3	30	5	31,2	3	33,3	11	31,4
Элерсоподобный	1	20	6	37,5	1	11,1	8	22,9
Степень выраженности ДСТ								
Умеренная	6	60	6	37,5	4	44,4	16	45,7
Выраженная	4	40	10	62,5	5	55,6	19	54,3

Примечание: n – число обследованных; p – статистическая значимость различий между контролируемой и неконтролируемой БА (критерий χ^2).

Частота астенического синдрома, характерного для 66,7% пациентов с неконтролируемым течением БА, сопоставима с числом случаев (43,7%) при частично-контролируемой ($p>0,05$), но в 6,7 раза выше, чем при контролируемой формой заболевания ($p=0,01$).

Установлено, что распространенность изменений со стороны сердечно-сосудистой системы в виде клапанного синдрома, а также патологии органа зрения и мочевыделительной системы не зависит от уровня контроля БА ($p > 0,05$).

Неклассифицируемый фенотип ДСТ выявлен у 60% детей с контролируемой БА, что в 1,9 раза выше, чем в группе с частично-контролируемым и сопоставим с неконтролируемым течением заболевания ($p > 0,05$). При этом, частота встречаемости марфаноподобного фенотипа не зависит от уровня контроля БА, тогда как число случаев элерсоподобного фенотипа ДСТ диагностируется чаще при контролируемом и частично-контролируемом течении заболевания ($p > 0,05$).

Умеренная степень выраженности ДСТ установлена у 6 (60%) обследованных с контролируемой формой БА, что в 1,6 раза чаще, чем при частичном контроле и в 1,3 раза, чем при неконтролируемом течении заболевания ($p > 0,05$). При этом, выраженная степень соединительнотканых нарушений встречается чаще у пациентов с частично-контролируемой и неконтролируемой БА ($p > 0,05$).

Таким образом, по сравнению с детьми, достигшими контроля над заболеванием, для пациентов с неконтролируемым течением БА характерен астенический синдром и синдром патологии стопы ($p < 0,05$).

Из вышеизложенного следует, среди пациентов с БА, ассоциированной с ДСТ, существенно чаще регистрируется аллергический ринит и перенесенные острые аллергические реакции ($p < 0,05$).

Течение БА на фоне ДСТ характеризуется частыми обострениями ($p = 0,008$), большим числом тяжелых форм ($p = 0,02$) и низким уровнем контроля над заболеванием ($p = 0,01$).

Выраженная степень соединительнотканых нарушений характерна для тяжелого течения БА, тогда как умеренная степень выраженности ДСТ – легких форм заболевания ($p < 0,05$). Синдром патологии стопы и астенический синдром достоверно чаще регистрируются при тяжелой БА ($p < 0,05$).

У пациентов с неконтролируемой БА большая частота встречаемости астенического синдрома и синдрома патологии стопы по сравнению с пациентами, достигнувшими контроля над заболеванием ($p < 0,05$).

3.4. Содержание сульфатированных гликозаминогликанов и гиалуроновой кислоты сыворотки крови при бронхиальной астме на фоне дисплазии соединительной ткани у детей 7-14 лет

В таблице 11 представлено содержание сульфатированных гликозаминогликанов и гиалуроновой кислоты сыворотки крови у детей 7-14 лет.

Таблица 11 - Содержание sGAG и HA сыворотки крови при бронхиальной астме у детей 7-14 лет (Me, [25й; 75й] перцентили)

Группы Показатели	I группа (n=35)	II группа (n=31)	III группа (n=29)	Группа контроля (n=29)
sGAG (мг/мл)	28,38 [22,94; 31,38] $p=0,0000001$ $p_1=0,00005$	11,91 [6,52; 24,82]	25,25 [11,75; 31,12] $p=0,000003$	8,38 [5,73; 10,42]
HA (нг/мл)	16,82 [13,14; 23,55] $p=0,0000001$ $p_1=0,0001$	8,73 [7,68; 10,73]	15,67 [9,46; 19,03] $p=0,000001$	6,94 [4,7; 8,97]

Примечание: n – число обследованных; p - статистическая значимость различий с группой контроля; p_1 - статистическая значимость различий между I и II группами (критерий Краскела-Уоллиса).

Концентрация sGAG сыворотки крови у пациентов I группы в 2,4 раза выше показателей II группы и в 3,4 раза - контрольных параметров ($p < 0,05$). Уровень sGAG сыворотки крови обследованных III группы в 3 раза превышает показатели контрольной группы ($p=0,000003$).

Содержание sGAG сыворотки крови детей II группы в 1,4 раза выше, чем в группе контроля ($p > 0,05$). Показатели sGAG сыворотки крови детей с БА и хроническими заболеваниями органов пищеварения, ассоциированными с ДСТ, сопоставимы ($p > 0,05$).

Кроме того, нами не установлено различий параметров sGAG и HA сыворотки крови детей в зависимости от фенотипа ДСТ в сравниваемых группах ($p > 0,05$).

Содержание HA сыворотки крови пациентов I группы в 1,9 раза выше, чем во II и в 2,4 - контрольных параметров ($p < 0,05$). Концентрация гиалуроновой кислоты сыворотки крови у пациентов III группы в 2,2 раза превышает контрольные параметры ($p = 0,000001$). Уровень HA сыворотки крови детей II группы в 1,3 раза выше, чем в группе контроля ($p > 0,05$).

Таким образом, у пациентов с ДСТ определяется повышенный уровень sGAG и HA в сыворотке крови, чем у детей без таковой, вероятно, данные изменения вызваны повышенным катаболизмом соединительнотканых структур, что приводит к дезорганизации межклеточного вещества соединительной ткани ($p < 0,05$). Тогда как у детей II и контрольной групп показатели sGAG и HA сыворотки крови сопоставимы ($p > 0,05$).

Содержание sGAG и HA сыворотки крови в зависимости от степени тяжести БА отражено в таблице 12.

Концентрация sGAG сыворотки крови пациентов I группы с легкой степенью БА в 2,2 раза выше показателей II группы и в 1,7 раза - контрольной ($p < 0,05$). При средней степени БА, ассоциированной с ДСТ, уровень sGAG составляет 27,63 мг/мл [24,81; 29,12], что в 1,4 раза превышает показатели II и в 3,3 раза контрольной групп ($p < 0,05$).

Таблица 12 - Содержание sGAG и НА сыворотки крови в зависимости от степени тяжести бронхиальной астмы
(Me, [25й; 75й] перцентили)

Показатели	I группа (n=35)			II группа (n=31)			Группа кон- троля (n=29)
	Степень тяжести БА						
	Легкая (n=8)	Средняя (n=17)	Тяжелая (n=10)	Легкая (n=14)	Средняя (n=15)	Тяжелая (n=2)	
sGAG (мг/мл)	15,06 [8,04; 24,66] p=0,04 p ₁ =0,01	27,63 [24,81; 29,12] p=0,0000001 p ₁ =0,007	32,57 [31,38; 36,75] p=0,000003 p ₁ =0,03	6,69 [5,4; 9,63]	19,08 [11,91; 26,25] p=0,00007	27,06 [26,62; 27,5] p=0,01	8,38 [5,73; 10,42]
НА (нг/мл)	10,51 [6,94; 19,61]	15,56 [13,14; 19,75] p=0,000001 p ₁ =0,0007	20,23 [17,09; 24,5] p=0,000003 p ₁ =0,03	8,42 [7,68; 9,99]	9,67 [7,26; 10,94]	10,62 [10,51; 10,73]	6,94 [4,7; 8,97]

Примечание: n – число обследованных; p - статистическая значимость различий по сравнению с группой контроля;
p₁ - статистическая значимость различий между I и II группами соответствующей степени тяжести БА (критерий Манна-Уитни).

У пациентов I группы с тяжелой БА содержание sGAG в сыворотке крови в 1,2 раза выше II и в 3,9 раза - группы контроля ($p < 0,05$). Во II группе уровень сывороточных sGAG при средней и тяжелой БА выше контрольных параметров ($p < 0,05$). Содержание гиалуроновой кислоты в сыворотке крови детей с легкой БА составляет 10,51 нг/мл [6,94; 19,61], что сопоставимо с показателями II и контрольной групп ($p > 0,05$). При среднем и тяжелом течении БА на фоне ДСТ содержание HA сыворотки крови достоверно выше значений II и группы контроля ($p < 0,05$). Показатели HA у детей II группы, независимо от степени тяжести БА, сопоставимы с контрольными данными ($p > 0,05$).

Таким образом, по мере нарастания степени тяжести БА, ассоциированной с ДСТ, концентрация sGAG сыворотки крови увеличивается, превышая показатели как во II группе, так и в контрольной, вероятно, за счет более выраженных процессов дезорганизации межклеточного вещества, вызванных соединительнотканскими нарушениями на фоне длительного, хронического воспаления.

У детей со средней и тяжелой степенью бронхиальной астмы, ассоциированной с дисплазией соединительной ткани, также повышено содержание гиалуроновой кислоты в сыворотке крови ($p < 0,05$), тогда как у обследованных II группы сывороточная концентрация HA соответствует контрольным параметрам ($p > 0,05$).

Содержание сульфатированных гликозаминогликанов и гиалуроновой кислоты сыворотки крови в зависимости от уровня контроля БА представлено в таблице 13.

Концентрация sGAG сыворотки крови пациентов с контролируемой и частично-контролируемой БА, ассоциированной с ДСТ, достоверно выше показателей II и контрольной групп ($p < 0,05$). При этом наиболее высокое (32 мг/мл) содержание сывороточных sGAG определено у детей I группы с неконтролируемой БА, что в 1,7 раз превышает показатели II группы ($p > 0,05$) и в 3,8 раза контрольные параметры ($p = 0,000007$).

Таблица 13 - Содержание sGAG и НА сыворотки крови в зависимости от уровня контроля бронхиальной астмы
(Me, [25й; 75й] перцентили)

Группы	I группа (n=35)			II группа (n=31)			Группа кон- троля (n=29)
	Уровень контроля БА						
	Контролируе- мая (n=10)	Частично- контроли- руемая (n=16)	Неконтроли- руемая (n=9)	Контроли- руемая (n=19)	Частично- контролируе- мая (n=11)	Неконтроли- руемая (n=1)	
Показатели							
sGAG (мг/мл)	24,66 [10,68; 27,63] p=0,001 p ₁ =0,02	28 [23,24; 29,68] p=0,0000001 p ₁ =0,008	32 [30,88; 34,63] p=0,000007	9,51 [5,61; 24,82]	14,26 [11,7; 26,62] p=0,002	19,08	8,38 [5,73; 10,42]
НА (нг/мл)	14,04 [7,57; 18,82] p=0,003	16 [13,51; 20,66] p=0,000002 p ₁ =0,001	21,03 [17,09; 24,5] p=0,00002	8,62 [7,68; 11,11]	8,73 [6,1; 10,62]	10,73	6,94 [4,7; 8,97]

Примечание: n – число обследованных; p - статистическая значимость различий по сравнению с группой контроля; p₁ - статистическая значимость различий между I и II группами соответствующего уровня контроля БА (критерий Манна-Уитни).

Уровень sGAG сыворотки крови детей II группы с контролируемой бронхиальной астмой составляет 9,51 мг/мл [5,61; 24,82] и сопоставим с показателями контрольной группы ($p>0,05$). У пациентов II группы с частично-контролируемой БА концентрация sGAG в сыворотке крови в 1,7 раза выше, чем в группе контроля ($p=0,002$).

Показатели гиалуроновой кислоты сыворотки крови детей с контролируемой БА на фоне ДСТ достоверно выше контрольных параметров ($p<0,05$). У пациентов I группы с частично-контролируемой БА концентрация HA сыворотки крови составляет 16 нг/мл [13,51; 20,66], в 1,8 раза превышая показатели II группы и в 2,3 раза - контрольной ($p<0,05$). При неконтролируемой БА, ассоциированной с ДСТ, уровень гиалуроновой кислоты сыворотки крови составляет 21,03 нг/мл [17,09; 24,5], что в 3 раза выше параметров контрольной группы ($p<0,05$).

Таким образом, при снижении уровня контроля БА, ассоциированной с ДСТ, увеличивается концентрация сульфатированных гликозаминогликанов сыворотки крови, достигая максимальных показателей у детей с неконтролируемым течением заболевания. Помимо этого, у детей с соединительнотканными нарушениями содержание гиалуроновой кислоты в сыворотке крови увеличивается по мере снижения уровня контроля БА, превышая контрольные параметры ($p<0,05$).

Показатели sGAG и HA сыворотки крови в зависимости от степени выраженности ДСТ представлены в таблице 14.

Уровень sGAG сыворотки крови детей с БА на фоне умеренной степени выраженности ДСТ сопоставим с показателями III группы, превышая контрольные параметры ($p<0,05$). Содержание sGAG сыворотки крови пациентов I группы с выраженной степенью ДСТ соответствует показателям III группы ($p>0,05$).

Таблица 14 - Содержание sGAG и HA сыворотки крови в зависимости от степени выраженности дисплазии соединительной ткани у детей 7-14 лет (Me, [25й; 75й] перцентили)

Показатели	I группа (n=35)		III группа (n=29)		Группа контроля (n=29)
	Степень выраженности ДСТ				
	Умеренная (n=16)	Выраженная (n=19)	Умеренная (n=9)	Выраженная (n=20)	
sGAG (мг/мл)	25,32 [18,8; 29,88] p=0,000006	30,25 [27,63; 32] p=0,0000001 p ₁ =0,04	24,25 [11,19; 30,88] p=0,000005	31 [22,22; 35] p=0,002	8,38 [5,73; 10,42]
HA (нг/мл)	14,04 [9,25; 17,95] p=0,000007	19,56 [15,17; 24,61] p=0,0000001 p ₁ =0,03	12,51 [8,1; 16,09] p=0,003	17,03 [11,67; 26,34] p=0,000004	6,94 [4,7; 8,97]

Примечание: n – число обследованных; p - статистическая значимость различий по сравнению с группой контроля; p₁ - статистическая значимость различий между умеренной и выраженной степенью ДСТ в группе (критерий Манна-Уитни).

При этом у пациентов I группы с выраженной степенью ДСТ содержание sGAG сыворотки крови достоверно выше, чем с умеренными соединительнотканными нарушениями ($p=0,04$), тогда как у обследованных с хроническими заболеваниями органов пищеварения данные показатели сопоставимы ($p>0,05$).

Концентрация HA сыворотки крови у пациентов I группы с умеренной степенью соединительнотканых нарушений в 2 раза превышает контрольные параметры ($p=0,00007$). Уровень гиалуроновой кислоты сыворотки крови пациентов I группы с выраженной степенью ДСТ достоверно выше, чем с умеренной степенью ($p=0,03$). Тогда как у обследованных III группы содержание HA в сыворотке крови сопоставимо, не зависит от степени выраженности ДСТ ($p>0,05$).

Таким образом, у детей с БА на фоне ДСТ по мере утяжеления соединительнотканых нарушений повышается концентрация сульфатированных гликозаминогликанов и гиалуроновой кислоты сыворотки крови, превышая контрольные показатели ($p<0,05$).

Таким образом, у пациентов с ДСТ определяется более высокий уровень sGAG и HA в сыворотке крови, чем у детей без таковой ($p<0,05$). По мере возрастания степени тяжести и снижения уровня контроля БА, ассоциированной с ДСТ, концентрация sGAG и HA сыворотки крови увеличивается, достоверно превышая данные в группе контроля ($p<0,05$).

У пациентов с БА на фоне выраженной ДСТ концентрация sGAG и HA выше, чем с умеренной степенью соединительнотканых нарушений ($p<0,05$).

3.5. Анализ эффективности применения оздоровительного комплекса при бронхиальной астме на фоне дисплазии соединительной ткани

Характеристика симптомов БА, ассоциированной с ДСТ, в группе детей 12-14 лет после проведения оздоровительного комплекса представлена в таблице 15.

Таблица 15 - Динамика симптомов БА, ассоциированной с ДСТ, у детей 12-14 лет на фоне проведения оздоровительного комплекса

Группы	I группа лечения (n=25)						II группа лечения (n=25)					
	0		1		2		0		1		2	
Показатели	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Использование бронходилататоров короткого действия (1 - 2 раза в неделю)	5	20	2	8	1	4	4	16	3	12	2	8
Ограничение физической нагрузки	10	40	8	32	3	12 p=0,02	8	32	7	28	4	16
Одышка, кашель	14	56	7	28	0	0 p=0,00001 p ₁ =0,03	10	40	8	32	4	16
Нарушение сна, ночные симптомы	4	16	2	8	0	0 p=0,03	2	8	2	8	1	4

Примечание: n – число обследованных; p - статистическая значимость различий 0 и 2 ступеней лечения; p₁ - статистическая значимость различий между I и II группами лечения (критерий χ^2).

Бронхолитические средства более 2 раз в неделю до начала наблюдения использовали 5 (20%) пациентов I группы и 4 – II группы лечения, подтверждая низкий уровень контроля БА. После проведения курса лечебной физкультуры совместно с «Тренажером дыхания с БОС» в I группе лечения применение бронходилататоров снизилось в 2,5 раза, тогда как во II группе сохранялось у 3 (12%) обследованных. На 2 ступени проведения оздоровительного комплекса бронходилататоры короткого действия требовались одному ребенку I группы, что в 2 раза реже, чем во II группе лечения (p>0,05).

До начала наблюдения нарушение переносимости таких физических нагрузок, как бег и подъем по лестнице отмечались и в I, и во II группе лечения соответственно у 10 (40%) и 8 (32%) детей.

На 1 ступени лечения частота этих симптомов в I группе сократилась в 1,3 раза (p>0,05), а на 2 ступени - в 3,3 раза (p=0,02). У пациентов II группы лечения число случаев ограничения физической нагрузки через 3 месяца снизилось в 2 раза (p>0,05).

Наличие одышки, сухого кашля отмечали 14 (56%) детей I группы и 10 (40%) II группы лечения. После курса лечебной физкультуры в сочетании с «Тренажером дыхания с БОС» наметилась тенденция снижения частоты данных симптомов в 2 раза в I группе лечения, тогда как во II группе жалобы на симптомы БА сохранялись ($p>0,05$). По окончании проведения оздоровительного комплекса пациенты I группы жалоб на одышку, кашель не предъявляли ($p=0,00001$), тогда как во II группе лечения указанные симптомы сохранялись в 16% случаев ($p>0,05$). Нарушение сна из-за ночных приступов БА отмечали 4 (16%) пациента I группы, после курса лечения ночные симптомы не регистрировались ($p=0,03$). Во II группе лечения приступы БА по ночам выявлены у 2 (8%) пациентов с тяжелой, неконтролируемой формой заболевания и сохранялись через 3 месяца у 1 ребенка, несмотря на проведение базисной терапии ($p>0,05$).

Таким образом, после проведения оздоровительного комплекса у детей I группы лечения сократилось использование бронходилататоров короткого действия в 5 раз ($p>0,05$), увеличилась переносимость физических нагрузок в 3,3 раза, прекратились жалобы на одышку и кашель, купировались ночные обострения БА ($p<0,05$), тогда как у пациентов II группы лечения, получавших только стандартную терапию, все вышеперечисленные симптомы сохранялись ($p>0,05$).

Динамика оценки контроля над БА согласно опроснику АСТ на фоне проведения оздоровительного комплекса представлена в таблице 16.

На 0 ступени оценка теста по контролю над астмой в I группе лечения соответствовала 21 [19; 24], во II группе лечения - 20 [18; 21] баллам, что характерно для неконтролируемого и частично-контролируемого течения БА [19, 38]. После проведения курса лечебной физкультуры совместно с «Тренажером дыхания с БОС» данные АСТ в I группе увеличились до 20 [20; 24] баллов ($p=0,02$), тогда как во II группе не изменились ($p>0,05$).

Таблица 16 - Динамика показателей теста по контролю над астмой (АСТ) при БА, ассоциированной с ДСТ, у детей 12-14 лет на фоне проведения оздоровительного комплекса

Группы	I группа лечения (n=25)			II группа лечения (n=25)		
	0	1	2	0	1	2
Показатели АСТ (баллы)	21 [19; 24]	22 [20; 24] $p_2=0,02$	24 [22; 25] $p=0,00002$ $p_1=0,0001$ $p_2=0,0002$	20 [18; 21]	20 [19; 21]	21 [20; 22] $p=0,001$ $p_1=0,0004$

Примечание: n – число обследованных; p - статистическая значимость различий 0 и 2 ступеней лечения (критерий Вилкоксона); p_1 - статистическая значимость различий 1 и 2 ступеней лечения (критерий Вилкоксона); p_2 - статистическая значимость различий между I и II группами (Манна-Уитни).

На 2 ступени показатель АСТ у пациентов I группы составил 24 [22; 25] балла, соответствуя контролируемому и частично-контролируемому уровню БА ($p=0,00002$), превышая аналогичные показатели II группы ($p=0,0002$).

У пациентов, получавших только стандартную базисную терапию, удалось повысить уровень контроля лишь на 2 ступени лечения ($p<0,05$), однако параметры АСТ не достигли показателей детей I группы ($p=0,0002$).

Таким образом, проведение оздоровительного комплекса позволяет повысить уровень контроля БА ($p<0,05$).

Подтверждением положительного влияния оздоровительного комплекса служила оценка динамики суточного мониторинга пиковой скорости выдоха (таблица 17).

У пациентов I группы лечения до начала применения оздоровительного комплекса утренние и вечерние показатели ПСВ составляли 240 [210; 250] и 300 л/мин [300; 340] соответственно. Суточная вариабельность ПСВ в I группе лечения на 0 ступени соответствовала 22% [18; 30].

Таблица 17 - Динамика показателей пиковой скорости выдоха при БА, ассоциированной с ДСТ, у детей 12-14 лет на фоне проведения оздоровительного комплекса (Me [25; 75] перцентили)

Группы	I группа лечения (n=25)			II группа лечения (n=25)		
	0	1	2	0	1	2
ПСВ (л/мин)						
- Утро	240 [210; 250]	340 [300; 350] p=0,00001 p ₃ =0,001	380 [350; 470] p ₁ =0,00001 p ₂ =0,00002 p ₃ =0,00005	180 [150; 300]	180 [150; 300]	200 [180; 320] p ₁ =0,00005 p ₂ =0,0004
- Вечер	300 [300; 340]	400 [360; 430] p=0,00001 p ₃ =0,001	400 [350; 500] p ₁ =0,00001 p ₂ =0,001 p ₃ =0,00003	200 [180; 350]	210 [190; 350]	250 [220; 370] p ₁ = 0,003 p ₂ =0,04
- Суточная ΔПСВ%	22 [18; 30]	18 [13; 20] p=0,0004 p ₃ =0,04	6 [5; 9] p ₁ =0,00002 p ₂ =0,00002 p ₃ =0,000002	21 [16; 26]	20 [15; 22]	18 [12; 22] p ₁ = 0,01

Примечание: n – число обследованных; p - статистическая значимость различий 0 и 1 ступеней лечения (критерий Вилкоксона); p₁ - статистическая значимость различий 0 и 2 ступеней лечения (критерий Вилкоксона); p₂ - статистическая значимость различий 1 и 2 ступеней лечения (критерий Вилкоксона); p₃ - статистическая значимость различий между I и II группой лечения (критерий Манна-Уитни).

После проведения курса лечебной физкультуры в сочетании с «Тренажером дыхания с БОС» данные пиковой скорости выдоха в утренние часы в I группе увеличились в 1,4 раза (p=0,00001), что достоверно выше аналогичных показателей II группы лечения (p=0,001). Суточные колебания ПСВ у пациентов I группы через 14 дней снизились в 1,2 раза по сравнению с исходными данными (p=0,0004).

При этом не установлено статистических различий в сравниваемых группах между показателями ПСВ на 0 ступени лечения (p>0,05).

По окончании оздоровительного комплекса в I группе лечения утренние и вечерние параметры, а также суточная вариабельность ПСВ превышали

данные до начала лечения и аналогичные показатели II группы ($p < 0,05$). Нужно отметить, что у пациентов II группы, получавших только стандартную терапию БА, параметры ПСВ в утренние и вечерние часы через три месяца увеличились, превышая данные предыдущих ступеней лечения ($p < 0,05$).

Таким образом, проведение оздоровительного комплекса наряду со стандартной противовоспалительной терапией БА, ассоциированной с ДСТ, способствует повышению пиковой скорости выдоха и уменьшению ее вариабельности, отражающей снижение бронхиальной обструкции ($p < 0,05$).

Динамика результатов функциональных проб дыхательной и сердечно-сосудистой системы у пациентов с БА, ассоциированной с ДСТ, после комплекса физических упражнений в сочетании с «Тренажером дыхания с БОС» представлена в таблице 18.

В I группе лечения до назначения оздоровительного комплекса проба Штанге составила 26 сек. [21; 30], что сопоставимо с результатами сравниваемых групп ($p > 0,05$). После курса лечебной физкультуры и «Тренажера дыхания с БОС» (1 ступень) проба Штанге увеличилась в 1,3 раза (до 34 сек. [28; 36]; $p = 0,00001$). Возрастание показателей в 1,4 раза также зарегистрировано при оценке пробы Генча ($p = 0,00001$). После завершения оздоровительного комплекса (2 ступень) пробы Штанге и Генча увеличились относительно исходных данных и аналогичных показателей II группы лечения ($p < 0,05$). На фоне стандартной базисной терапии БА результаты проб Штанге и Генча во II группе лечения не изменились ($p > 0,05$).

Таким образом, проведение курса лечебной физкультуры в сочетании с «Тренажером дыхания с БОС» способствует увеличению проб Штанге и Генча ($p < 0,05$), тогда как во II группе лечения аналогичные показатели не изменялись ($p > 0,05$).

Результат пробы Руфье, отражающей кардиоваскулярную реактивность на небольшую аэробную нагрузку сердечно-сосудистой системы, до начала оздоровительного комплекса в I группе лечения соответствовал оценке «удовлетворительно» (11 баллов [8; 14]).

Таблица 18 - Динамика показателей функциональных проб дыхательной и сердечно-сосудистой системы при БА, ассоциированной с ДСТ, у детей 12-14 лет на фоне проведения оздоровительного комплекса (Ме [25; 75] перцентили)

Группы	I группа лечения (n=25)			II группа лечения (n=25)		
	0	1	2	0	1	2
Ступени лечения						
Показатели						
Проба Штанге (сек.)	26 [21; 30]	34 [28; 36] p=0,00001	38 [36;40] p ₁ =0,00001 p ₂ =0,007 p ₃ =0,00004	31 [24; 34]	33 [22; 34]	30 [25; 35]
Проба Генча (сек.)	20 [15; 28]	28 [20; 30] p=0,00001	28 [26; 32] p ₁ =0,00001 p ₂ =0,0001 p ₃ =0,001	24 [18; 27]	26 [16; 26]	26 [18; 26]
Проба Руфье (в баллах)	11 [8; 14]	10 [5; 10] p=0,00005 p ₃ =0,004	9 [5; 10] p ₁ =0,00002 p ₂ =0,003 p ₃ =0,000001	11 [10; 15]	10 [10; 16]	11 [10; 15]
Индекс Робинсона	89,1 [75,6; 95,1]	82,6 [70,2; 88] p=0,00002 p ₃ =0,00002	76,2 [67,6; 82] p ₁ =0,00002 p ₂ =0,0005 p ₃ =0,00001	94,5 [83,2; 95,8]	90,2 [88,3; 95]	92 [88; 97]

Примечание: n – число обследованных; p - статистическая значимость различий 0 и 1 ступеней лечения (критерий Вилкоксона); p₁ - статистическая значимость различий 0 и 2 ступеней лечения (критерий Вилкоксона); p₂ - статистическая значимость различий 1 и 2 ступеней лечения (критерий Вилкоксона); p₃ - статистическая значимость различий соответствующей ступени лечения между I и II группой (критерий Манна-Уитни).

После завершения оздоровительного комплекса проба Руфье расценена на «хорошо», что составило после 1 и 2 ступени лечения соответственно 10 [5; 10] и 9 [5; 10] баллов (p<0,05).

Аналогичные показатели во II группе лечения не изменились и расценивались как «удовлетворительно» (p>0,05).

После курса лечебной физкультуры и «Тренажера дыхания с БОС», а также по окончании оздоровительного комплекса в I группе лечения результат пробы Руфье (оценка «хорошо») превосходит аналогичный во II группе («удовлетворительно»; $p < 0,05$).

До начала оздоровительного комплекса индекс Робинсона соответствовал среднему уровню в I и II группах ($p > 0,05$). В I группе лечения после курса лечебной физкультуры и «Тренажера дыхания с БОС» (1 степень) данный показатель достоверно превышал исходные данные и аналогичные показатели II группы лечения ($p < 0,05$). Индекс Робинсона составил выше среднего после завершения оздоровительного комплекса, превышая показатели 0 и 1 ступеней лечения и аналогичные данные II группы лечения ($p < 0,05$). После стандартной терапии БА во II группе лечения индекс Робинсона оставался без изменений ($p > 0,05$).

Таким образом, наряду со стандартной противовоспалительной терапией включение оздоровительного комплекса у пациентов с БА, ассоциированной с ДСТ, способствует увеличению кардиоваскулярной реактивности на небольшую аэробную нагрузку и улучшению функциональных резервов сердечно-сосудистой системы ($p < 0,05$).

Динамика показателей функции внешнего дыхания у детей 12-14 лет с БА, ассоциированной с ДСТ, на фоне проведения оздоровительного комплекса представлена в таблице 19.

До начала оздоровительного комплекса показатели ФВД сопоставимы в сравниваемых группах ($p > 0,05$). Величина жизненной емкости легких (ЖЕЛ) у детей I группы после курса лечебной физкультуры в сочетании с «Тренажером дыхания с БОС» (1 степень лечения) увеличилась относительно исходных данных ($p = 0,00002$), тогда как во II группе лечения показатели ЖЕЛ не изменились ($p > 0,05$).

После завершения оздоровительного комплекса (2 степень лечения) ЖЕЛ в I группе составила 95% [83; 99], что выше показателей 0 степени ($p = 0,00005$).

Таблица 19 - Динамика показателей функции внешнего дыхания при БА, ассоциированной с ДСТ, у детей 12-14 лет на фоне проведения оздоровительного комплекса (Me [25; 75] перцентили; в % от должной величины)

Группы	I группа лечения (n=25)			II группа лечения (n=25)		
	0	1	2	0	1	2
Показатели						
ЖЕЛ	76 [73; 94]	97 [78; 99] p=0,00002	95 [83; 99] p ₁ =0,00005	77 [57; 86]	77 [57; 86]	80 [67; 88] p ₁ =0,002 p ₂ =0,0006
ФЖЕЛ	59 [41; 82]	87 [61; 90] p=0,00002 p ₃ =0,03	90 [78; 92] p ₁ =0,00001 p ₂ =0,0001 p ₃ =0,02	53 [45; 66]	58 [52; 68] p=0,00003	64 [56; 74] p ₁ =0,00002 p ₂ =0,00001
ОФВ ₁	70 [48; 70]	91 [72; 94] p=0,00001 p ₃ =0,02	92 [79; 93] p ₁ =0,00001 p ₂ =0,0008 p ₃ =0,01	60 [51; 71]	60 [53; 75] p=0,0008	69 [65; 77] p ₁ =0,00001 p ₂ =0,00001
ОФВ ₁ /ЖЕЛ	73 [68; 91]	94 [75; 102] p=0,0001	96 [86; 107] p ₁ =0,00002 p ₂ =0,006	88 [78; 89]	83 [80; 87]	88 [82; 100] p ₁ =0,00004 p ₂ =0,00001
МОС ₂₅	67 [54; 82]	80 [72; 88] p=0,00005 p ₃ =0,01	86 [82; 91] p ₁ =0,00007 p ₂ =0,0001 p ₃ =0,01	62 [56; 70]	63 [58; 72]	70 [68; 79] p ₁ =0,003 p ₂ =0,0005
МОС ₅₀	79 [76; 94]	90 [87; 97] p=0,002 p ₃ =0,003	96 [88; 98] p ₁ =0,0003 p ₂ =0,009 p ₃ =0,001	68 [60; 82]	67 [61; 79]	73 [66; 81] p ₁ =0,01 p ₂ =0,001
МОС ₇₅	62 [54; 74]	76 [71; 91] p=0,0007	83 [79; 96] p ₁ =0,00008 p ₂ =0,00001 p ₃ =0,01	62 [54; 76]	63 [59; 78]	70 [61; 78]

Примечание: n – число обследованных; p - статистическая значимость различий 0 и 1 ступеней лечения (критерий Вилкоксона); p₁ - статистическая значимость различий 0 и 2 ступеней лечения (критерий Вилкоксона); p₂ - статистическая значимость различий 1 и 2 ступеней лечения (критерий Вилкоксона); p₃ - статистическая значимость различий соответствующей ступени лечения между I и II группой (критерий Манна-Уитни).

В изучаемых группах на 1 и 2 ступенях лечения установлено увеличение форсированной ЖЕЛ (ФЖЕЛ) ($p < 0,05$). При этом параметры ФЖЕЛ, зафиксированные через 14 дней и 3 месяца, у пациентов I группы достоверно выше, чем во II группе лечения ($p < 0,05$).

Показатели объема форсированного выдоха в первую секунду (ОФВ₁) у детей I группы лечения по окончании курса лечебной физкультуры в сочетании с «Тренажером дыхания с БОС» достоверно превышали, как исходные параметры, так и показатели предыдущей ступени лечения ($p < 0,05$). При этом значения ОФВ₁ после завершения оздоровительного комплекса во II группе лечения превышали показатели 0 и I ступеней лечения, но так и не достигли уровня I группы лечения ($p < 0,05$).

Одним из спирометрических показателей является отношение ОФВ₁/ЖЕЛ - индекс Тиффно. Через 2 недели от начала терапии параметры ОФВ₁/ЖЕЛ в I группе лечения увеличились в 1,3 раза по сравнению с исходными данными ($p = 0,0001$), тогда как аналогичные показатели у пациентов II группы не изменились ($p > 0,05$). После окончания оздоровительного комплекса величины ОФВ₁/ЖЕЛ в сравниваемых группах превышали данные 0 и I ступеней лечения ($p < 0,05$).

Максимальная объемная скорость в момент выдыхания 25% ФЖЕЛ (МОС₂₅) у детей I группы лечения составляла 67% [54; 82] от должных величин, при этом после 2 недель курса лечебной физкультуры и «Тренажера дыхания с БОС» данный показатель увеличился в 1,3 раза ($p = 0,00005$), тогда как после стандартной терапии БА во II группе лечения аналогичный показатель не изменялся ($p > 0,05$). По окончании оздоровительного комплекса параметры МОС₂₅ в I группе составляли 86% [82; 91] от должных величин, что выше показателей предыдущей ступени лечения и аналогичных величин II группы лечения ($p < 0,05$). У пациентов II группы, получавших лишь стандартную базисную терапию БА в течение трех месяцев, также выявлено достоверное увеличение параметров МОС₂₅ ($p < 0,05$). Показатели максимальной объемной скорости в момент выдыхания 50% ФЖЕЛ (МОС₅₀) у детей I группы по

окончании оздоровительного комплекса составляли 96% [88; 98] от должных величин, что достоверно выше, чем в группе сравнения ($p < 0,05$). Во II группе лечения через три месяца также выявлено достоверное увеличение параметров $МОС_{50}$ ($p < 0,05$).

После окончания оздоровительного комплекса в I группе лечения максимальная объемная скорость в момент выдыхания 75% ФЖЕЛ ($МОС_{75}$) увеличилась на 21% ($p = 0,00008$), тогда как во II группе оставалась без изменений ($p > 0,05$).

Таким образом, наряду со стандартной противовоспалительной терапией БА, ассоциированной с ДСТ, включение комплекса лечебной физкультуры в сочетании с «Тренажером дыхания с БОС» способствует увеличению таких показателей функции внешнего дыхания, как ФЖЕЛ, $ОФВ_1$, $МОС_{25}$, $МОС_{50}$ по сравнению с аналогичными параметрами пациентов, получавших только базисную терапию. У детей II группы лечения отмечается повышение только ЖЕЛ, ФЖЕЛ и $ОФВ_1$ ($p < 0,05$).

Через 3 месяца оздоровительного комплекса у детей I группы лечения значительно увеличились все легочные объемы, как по сравнению с предыдущим этапом лечения, так и аналогичными данными II группы ($p < 0,05$). Несмотря на то, что у пациентов II группы лечения, получавших только стандартную терапию БА в течение трех месяцев, также зарегистрировано увеличение таких показателей функции внешнего дыхания, как ЖЕЛ, ФЖЕЛ, $ОФВ_1$, $ОФВ_1/ЖЕЛ$, $МОС_{25}$, $МОС_{50}$, при этом указанные параметры не достигали значений I группы лечения ($p < 0,05$). Нужно отметить, что отсутствие динамики величин $МОС_{75}$ у пациентов II группы ($p > 0,05$) указывает на сохраняющиеся нарушения бронхиальной проходимости после курса стандартной терапии БА.

Динамика показателей sGAG и НА сыворотки крови после курса оздоровительного комплекса представлены в таблице 20.

Таблица 20 - Динамика содержания sGAG и HA в сыворотке крови при БА, ассоциированной с ДСТ, у детей 12-14 лет после проведения оздоровительного комплекса

Группы	I группа лечения (n=10)		Группа контроля (n=29)
	0	2	
Показатели			
sGAG (мг/мл)	27,25 [19,44; 30,63] p=0,0001	17,15 [14,29; 18,6] p=0,00003 p ₁ =0,01	8,38 [5,73; 10,42]
HA (нг/мл)	13,67 [7,47; 23,55] p=0,008	10,23 [9,8; 15,6] p=0,002	6,94 [4,7; 8,97]

Примечание: n – число обследованных; p - статистическая значимость различий по сравнению с группой контроля (критерий Манна-Уитни); p₁ - статистическая значимость различий в группе лечения I (критерий Вилкоксона).

Концентрация sGAG сыворотки крови до лечения составила 27,25 мг/мл [19,44; 30,63], после проведения оздоровительного комплекса данный показатель снизился в 1,6 раза (соответственно 17,15 [14,29; 18,6]; p=0,01), при этом превышая параметры группы контроля (p=0,00003).

Содержание HA в сыворотке крови детей до лечения составило 13,67 нг/мл [7,47; 23,55], а по окончании оздоровительного комплекса зарегистрировано уменьшение в 1,3 раза (p>0,05), однако не достигая контрольных показателей (p=0,002).

Таким образом, у детей с БА, ассоциированной с ДСТ, проведение оздоровительного комплекса, включающего физические упражнения в сочетании с «Тренажером дыхания с БОС», а также прием витаминно-минерального препарата, способствует снижению концентрации сульфатированных гликозаминогликанов сыворотки крови, что, возможно, свидетельствует о стабилизации межклеточного вещества и соединительной ткани в целом и отражает снижение интенсивности воспалительных процессов в бронхиальном дереве (p<0,05). При этом, уровень гиалуроновой кислоты сыво-

ротки крови также имеет тенденцию к снижению, не достигая контрольных показателей ($p > 0,05$).

В целом, выполнение оздоровительного комплекса у детей 12-14 лет с БА, ассоциированной с ДСТ, позволяет улучшить результаты лечения (1 степень) за счет положительной тенденции уменьшения необходимости в бронходилататорах короткого действия, улучшения переносимости физических нагрузок, снижения частоты случаев одышки, кашля, ночных обострений заболевания ($p > 0,05$). Курс лечебной физкультуры в сочетании с «Тренажером дыхания с БОС» в I группе лечения способствовал увеличению ПСВ и снижению ее суточных колебаний ($p < 0,05$), улучшению параметров функциональных проб Штанге и Генча ($p < 0,05$), повышению кардиоваскулярной реактивности на небольшую аэробную нагрузку – пробы Руфье ($p = 0,00005$) и положительным сдвигам функциональных резервов сердечно-сосудистой системы – индекса Робинсона ($p = 0,00002$). Кроме того, через 14 дней оздоровительного комплекса увеличились показатели функции внешнего дыхания, такие как ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ₁, ОФВ₁/ЖЕЛ, МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅ ($p < 0,05$).

После проведения оздоровительного комплекса (2 степень) сократилось использование бронходилататоров короткого действия в 5 раз, улучшилась переносимость физических нагрузок в 3,3 раза, не регистрировались одышка, кашель, кроме того, купировались ночные обострения БА ($p < 0,05$). Удалось повысить уровень контроля БА, подтверждением чего служила положительная динамика АСТ. При этом у пациентов, получавших только стандартную терапию, частота симптомов заболевания сохранялась на протяжении 3 месяцев ($p > 0,05$). После проведения оздоровительного комплекса значительно увеличилась ПСВ и уменьшилась ее вариабельность ($p < 0,05$), результаты проб Штанге и Генча достигли максимальных значений, улучшились параметры кардиоваскулярной реактивности на небольшую аэробную нагрузку (проба Руфье) и функциональные резервы сердечно-сосудистой системы (индекс Робинсона), при этом полученные данные превышали параметры 0 и 1 ступеней лечения ($p < 0,05$). Через 3 месяца выполнения оздоро-

вительного комплекса значительно увеличились функциональные показатели, отражающие легочные объемы по сравнению с предыдущим этапом лечения ($p < 0,05$). Положительные изменения клинко-функциональных характеристик БА, ассоциированной с ДСТ, в I группе лечения сопровождались снижением концентрации sGAG сыворотки крови ($p < 0,05$).

В отличие от вышеперечисленного, назначение только стандартной терапии БА, ассоциированной с ДСТ, без комплекса лечебной физкультуры в сочетании с «Тренажером дыхания с БОС» не вызвало улучшения показателей функциональных проб дыхательной и сердечно-сосудистой систем. Кроме того, через 3 месяца базисной терапии у пациентов сохранялись клинические симптомы БА, не достигнуты целевые результаты АСТ, хотя и регистрировалось увеличение ряда показателей дыхательных объемов, таких как ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ₁, ОФВ₁/ЖЕЛ, МОС₂₅, МОС₅₀ ($p < 0,05$).

Таким образом, наряду с индивидуально подобранной базисной терапией применение оздоровительного комплекса, направленного на коррекцию соединительнотканых нарушений, улучшение витаминного и минерального обменов при БА, ассоциированной с ДСТ, способствует раннему восстановлению функциональных проб дыхательной системы, повышению контроля над заболеванием и снижению содержания сульфатированных гликозаминогликанов в сыворотке крови.

3.6 Оценка значимых ассоциаций внешних и внутренних маркеров соединительнотканых нарушений, уровня сывороточных сульфатированных гликозаминогликанов и гиалуроновой кислоты с тяжелыми, неконтролируемыми формами бронхиальной астмы на фоне дисплазии соединительной ткани у детей 7-14 лет

Для определения маркеров ДСТ, характеризующих тяжелые формы БА, ассоциированной с ДСТ, у детей 7–14 лет выполнен пошаговый дискриминантный анализ с включением переменных [175]. Дискриминантный анализ

применяется для принятия решения о том, какие переменные разделяют, т.е. классифицируют возникающие наборы данных. Этот вид анализа является многомерным, так как использует несколько признаков объекта, число которых может быть сколько угодно большим [175].

Анализу подверглись следующие параметры: внешние и внутренние фенотипические проявления ДСТ, уровень сульфатированных гликозаминогликанов, гиалуроновой кислоты сыворотки крови.

В зависимости от уровня частной лямбды Уилкса, отражающей вклад соответствующей переменной в дискриминацию между совокупностями, наибольшую значимость продемонстрировали такие показатели, как недостаточность питания, концентрация сульфатированных гликозаминогликанов и гиалуроновой кислоты сыворотки крови, сколиоз, гиперкифоз грудного отдела позвоночника, синдром гипермобильности суставов, астенический синдром (таблица 21).

Таблица 21 - Показатели, продемонстрировавшие наиболее значимые ассоциации с тяжелой степенью БА на фоне ДСТ у детей 7-14 лет

Показатели	Частная лямбда Уилкса	F	p
Недостаточность питания	0,735951	9,68722	0,004
Концентрация сульфатированных гликозаминогликанов сыворотки крови	0,861045	4,35724	0,04
Сколиоз	0,498457	27,16714	0,00001
Астенический синдром	0,663222	13,71034	0,0009
Концентрация гиалуроновой кислоты сыворотки крови	0,855367	4,56541	0,04
Синдром гипермобильности суставов	0,856506	4,52342	0,04
Гиперкифоз грудного отдела позвоночника	0,863475	4,26902	0,04

В результате проведенного дискриминантного анализа получены коэффициенты линейных классификационных функций для определения тяжелого течения БА, ассоциированной с ДСТ (таблица 22).

Таблица 22 - Коэффициенты линейных классификационных функций для определения тяжелой степени БА на фоне ДСТ у детей 7-14 лет

Коэффициент	Наличие тяжелой БА	Отсутствие тяжелой БА
Недостаточность питания (X1)	10,3620	0,33077
Концентрация сульфатированных гликозаминогликанов сыворотки крови (X2)	0,7661	0,46976
Сколиоз (X3)	18,8374	7,02541
Астенический синдром (X4)	-9,7882	-1,68739
Концентрация гиалуроновой кислоты сыворотки крови (X5)	0,6529	0,30610
Синдром гипермобильности суставов (X6)	-6,1759	-1,99348
Гиперкифоз грудного отдела позвоночника (X7)	7,9523	3,64100
Константа	-31,9164	-9,17290

$$D = a + b_1 \times X_1 + b_2 \times X_2 + \dots + b_m \times X_m,$$

где D – значение функции или дискриминантный показатель, a – константа, X1 – первая переменная, X2 – вторая переменная и т.д, b1 ... bm – дискриминантный коэффициент. Наблюдение приписывают той группе, для которой классификационная функция имеет наибольшее значение.

Модель классификационных уравнений для групп «наличие тяжелой БА, ассоциированной с ДСТ» и «отсутствие тяжелой БА, ассоциированной с ДСТ» имеют вид:

$$\text{Наличие тяжелой БА, ассоциированной с ДСТ} = -31,9164 + 10,3620 \times X_1 + 0,7661 \times X_2 + 18,8374 \times X_3 - 9,7882 \times X_4 + 0,6529 \times X_5 - 6,1759 \times X_6 + 7,9523 \times X_7.$$

$$\text{Отсутствие тяжелой БА, ассоциированной с ДСТ} = -9,17290 + 0,33077 \times X_1 + 0,46976 \times X_2 + 7,02541 \times X_3 - 1,68739 \times X_4 + 0,30610 \times X_5 - 1,99348 \times X_6 + 3,64100 \times X_7.$$

О качестве проведенной дискриминации наблюдений можно судить по количеству ошибочных классификаций (таблица 23).

Таблица 23 - Проверка модели определения наличия или отсутствия тяжелой степени БА на фоне ДСТ у детей 7-14 лет

Прогнозируемая тяжелая степень БА	Фактический результат	
	Наличие тяжелой БА	Отсутствие тяжелой БА
Наличие тяжелой БА	9	1
Отсутствие тяжелой БА	0	25
Всего	9	26

Из таблицы 23 видно, что верно классифицировано 90% пациентов с тяжелой степенью БА на фоне ДСТ в связи с чем в качестве показателей, определяющих тяжелое течение БА на фоне ДСТ, выделены: недостаточность питания, концентрация сульфатированных гликозаминогликанов сыворотки крови, сколиоз, астенический синдром, концентрация гиалуроновой кислоты в сыворотке крови, синдром гипермобильности суставов, гиперкифоз грудного отдела позвоночника.

Для идентификации неконтролируемого течения БА, ассоциированной с ДСТ, у детей 7-14 лет также использован пошаговый дискриминантный анализ с включением переменных при помощи программы «Statistica 6.0». [175].

Аналізу подверглись следующие маркеры соединительнотканной дисплазии: внешние и внутренние фенотипические признаки ДСТ, концентрация сульфатированных гликозаминогликанов, гиалуроновой кислоты сыворотки крови.

Исходя из уровня частной лямбды Уилкса, наибольший вклад в разделение детей на группы в зависимости от наличия или отсутствия неконтролируемого течения БА продемонстрировали такие показатели, как сколиоз, содержание сульфатированных гликозаминогликанов сыворотки крови, синдром гипермобильности суставов, астенический синдром, концентрация гиалуроновой кислоты в сыворотке крови, искривление носовой перегородки.

Наиболее информативные показатели, разделяющие детей на группы в зависимости от наличия или отсутствия неконтролируемого течения БА, ассоциированной с ДСТ, представлены в таблице 24.

Таблица 24 – Показатели, продемонстрировавшие наиболее значимые ассоциации с неконтролируемой БА на фоне ДСТ у детей 7-14 лет

Показатели	Частная лямбда Уил- кса	F	p
Сколиоз	0,458717	33,03988	0,000004
Концентрация сульфатированных гликозаминогликанов сыворотки крови	0,867764	4,26685	0,004
Синдром гипермобильности суставов	0,699009	12,05668	0,001
Астенический синдром	0,687794	12,70987	0,001
Концентрация гиалуроновой кислоты сыворотки крови	0,754059	9,13237	0,005
Искривление носовой перегородки	0,789966	7,44457	0,01

В ходе последующих этапов проведения дискриминантного анализа получены линейные классификационные функции, определяющие неконтролируемое течение БА на фоне ДСТ у детей 7-14 лет (таблица 25).

Таблица 25 - Коэффициенты линейных классификационных функций для определения неконтролируемой БА на фоне ДСТ у детей 7-14 лет

Коэффициент	Наличие неконтролируемой БА	Отсутствие неконтролируемой БА
Сколиоз (X1)	16,2155	5,73169
Концентрация сульфатированных гликозаминогликанов сыворотки крови (X2)	0,6887	0,44392
Синдром гипермобильности суставов (X3)	-8,0861	-2,36269
Астенический синдром (X4)	-9,0207	-2,17243
Концентрация гиалуроновой кислоты сыворотки крови (X5)	0,7830	0,35583
Искривление носовой перегородки (X6)	10,7922	5,12588
Константа	-27,7414	-8,71444

$$D = a + b_1 \times X_1 + b_2 \times X_2 + \dots + b_m \times X_m,$$

где D – значение функции или дискриминантный показатель, a – константа, X1 – первая переменная, X2 – вторая переменная и т.д, b1 ... b_m – дискриминантный коэффициент. Наблюдение приписывают той группе, для которой классификационная функция имеет наибольшее значение.

Модель классификационных уравнений для групп «наличие неконтролируемой БА, ассоциированной с ДСТ» и «отсутствие неконтролируемой БА, ассоциированной с ДСТ» приобрела вид:

$$\text{Наличие неконтролируемой БА, ассоциированной с ДСТ} = -27,7414 + 16,2155 \times X_1 + 0,6887 \times X_2 - 8,0861 \times X_3 - 9,0207 \times X_4 + 0,7830 \times X_5 + 10,7922 \times X_6.$$

$$\text{Отсутствие неконтролируемой БА, ассоциированной с ДСТ} = -8,71444 + 5,73169 \times X_1 + 0,44392 \times X_2 - 2,36269 \times X_3 - 2,17243 \times X_4 + 0,35583 \times X_5 + 5,12588 \times X_6.$$

О качестве проведенной дискриминации наблюдений можно судить по количеству ошибочных классификаций (таблица 26).

Из таблицы 26 видно, что неконтролируемая БА, ассоциированная с ДСТ, классифицирована на 100%.

Таблица 26 - Проверка модели определения наличия или отсутствия неконтролируемой БА на фоне ДСТ у детей 7-14 лет

Прогнозируемое наличие неконтролируемой формы БА	Фактический результат	
	Наличие неконтролируемой БА	Отсутствие неконтролируемой БА
Наличие неконтролируемой БА	9	0
Отсутствие неконтролируемой БА	0	26
Всего	9	26

В связи с чем, в качестве показателей, тесно связанных с уровнем контроля БА на фоне ДСТ, выделены следующие маркеры соединительнотканной дисплазии: содержание сульфатированных гликозаминогликанов сыворотки крови, синдром гипермобильности суставов, астенический синдром, концентрация гиалуроновой кислоты сыворотки крови, искривление носовой перегородки.

Наблюдение приписывают той группе, для которой классификационная функция имеет наибольшее значение.

Таким образом, предложенная модель определения неконтролируемой БА на фоне ДСТ у детей 7-14 лет подтвердила свою достоверность.

Клинический пример. Девочка Д., 9 лет поступила в отделение пульмонологии ГУЗ «КДКБ №2» 20.02.2012 года (история болезни № 923) с жалобами на сухой частый кашель в течение дня, усиливающийся ночью, одышку после физической нагрузки.

Из анамнеза заболевания известно, что диагноз бронхиальной астмы, средней степени выставлен в 2006 г, получала базисную терапию (низкие дозы ИГКС - будесонид, затем комбинированный препарат флутиказона пропионат+салметерол), с 2011 года наблюдается с диагнозом бронхиальная астма тяжелой степени, неконтролируемое течение, находится на инвалидности по поводу данного заболевания. Обострения бронхиальной астмы от 2 до 4 раз в месяц, приступы преимущественно ночные, купируются после ингаляции беродуала через небулайзер.

Наследственность: у дедушки по линии мамы атопический дерматит.

Аллергологический анамнез: Атопический дерматит, детская форма, ограниченный, легкой степени с 4 месяцев. Острые аллергические реакции по типу крапивницы в 11 месяцев, 7 лет (на мед, цитрусовые, шоколад). Аллергический ринит тяжелой степени персистирующий, с 3-х лет.

Бытовые условия: пассивное курение (в семье курит отец).

При объективном осмотре: общее состояние средней степени тяжести за счет синдрома бронхообструкции. Самочувствие страдает. Правильного телосложения, пониженного питания. Кожные покровы бледно - розового цвета, чистые, периорбитальный цианоз. Видимые слизистые розовые, чистые. В ротоглотке без признаков воспаления. Подкожно-жировая клетчатка развита умеренно, распределена равномерно. Пальпируются периферические подчелюстные лимфотические узлы $d=0,4$ см, единичные, мягкие, безболезненные, подвижные. Носовое дыхание затруднено за счет заложенности. Грудная клетка вздута, эластичная, обе ее половины активно участвуют в акте дыхания, отмечается килевидная деформация, корпорокостальный изгиб реберных хрящей. В акте дыхания участвует вспомогательная мускулатура за счет втяжения межреберий, западения яремной ямки. При сравнительной

перкуссии легких – коробочный звук. Аускультативно над легкими дыхание равномерно ослаблено, с двух сторон выслушиваются сухие свистящие хрипы на выдохе, одышка экспираторная, ЧДД 24 в минуту. Область сердца визуально не изменена. Верхушечный толчок пальпируется в пятом межреберье по левой срединноключичной линии. Границы относительной сердечной тупости: правая – правая стерральная линия, верхняя – 3 ребро, левая – кнутри от левой срединноключичной линии в 5 межреберье. Тоны сердца приглушены, ритмичные, функциональный систолический шум на верхушке. Аппетит умеренно снижен. Язык бледно-розового цвета, чистый. Живот округлой формы, симметричный, при пальпации безболезненный. Печень не выступает из-под края реберной дуги, край печени мягкий, эластичный. Селезенка не пальпируется. Стул оформленный, регулярный 1 раз в сутки. При осмотре область почек без видимой патологии. Симптом поколачивания по костно-verteбральным углам отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Наружные половые органы сформированы по женскому типу, правильно.

Выявлены следующие фенотипические признаки: астеническое телосложение, недостаточность питания, воронкообразная деформация грудной клетки I степени, синдром гипермобильности суставов, гиперкифоз грудного отдела позвоночника, сколиоз груднопоясничного отдела позвоночника II степени, плоскостопие, сандалевидная щель, широкое переносье, аномалии положения зубов, тремы, центральная диастема, искривление носовой перегородки влево, гиперэластичность кожи. При анализе висцеральных проявлений обнаружено: поперечно расположенные хорды в левом желудочке (данные ЭхоКГ из истории развития ребенка ф. №112), деформация желчного пузыря, астено-вегетативный синдром (осмотр невролога ф. №112), недостаточность питания (осмотр эндокринолога ф. №112), миопия слабой степени (осмотр окулиста ф. №112).

Проведено исследование функции внешнего дыхания, после купирования приступа с помощью скарификационных аллергопроб установлена поли-

валентная сенсibilизация, включая непереносимость пыльцы сорных трав, деревьев, домашней пыли, белка куриного яйца, эпидермиса собаки. Результат оценки теста по контролю над астмой равен 17 баллам.

После обследования выставлен диагноз:

Основной: Бронхиальная астма типичная тяжелой степени, персистирующая, обострение, неконтролируемое течение.

Сопутствующий: Аллергический ринит персистирующий, тяжелой степени. Синдром вегетативной дисфункции.

Проверяя дискриминантную модель в конкретном случае, мы внесли необходимые параметры:

Наличие тяжелой БА, ассоциированной с ДСТ = $-31,9164 + 10,3620 \times X1 + 0,7661 \times X2 + 18,8374 \times X3 - 9,7882 \times X4 + 0,6529 \times X5 - 6,1759 \times X6 + 7,9523 \times X7 = 37,038491$.

Отсутствие тяжелой БА, ассоциированной с ДСТ = $-9,17290 + 0,33077 \times X1 + 0,46976 \times X2 + 7,02541 \times X3 - 1,68739 \times X4 + 0,30610 \times X5 - 1,99348 \times X6 + 3,64100 \times X7 = 24,602334$.

Наличие неконтролируемой БА, ассоциированной с ДСТ = $-27,7414 + 16,2155 \times X1 + 0,6887 \times X2 - 8,0861 \times X3 - 9,0207 \times X4 + 0,7830 \times X5 + 10,7922 \times X6 = 21,8655$.

Отсутствие неконтролируемой БА, ассоциированной с ДСТ = $-8,71444 + 5,73169 \times X1 + 0,44392 \times X2 - 2,36269 \times X3 - 2,17243 \times X4 + 0,35583 \times X5 + 5,12588 \times X6 = 19,694$.

С учетом того, что значение функции для бронхиальной астмы тяжелой степени с неконтролируемым течением больше, чем при отсутствии тяжелой, неконтролируемой формы заболевания у девочки подтверждена бронхиальная астма тяжелой степени, неконтролируемая, что согласуется с результатами обследования.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Многочисленными исследованиями установлено негативное влияние дисплазии соединительной ткани на течение, прогноз и лечение заболеваний различных органов и систем [1, 27, 39, 49, 66, 70, 76, 97, 100, 102, 195]. Дисплазия соединительной ткани способствует раннему развитию осложнений и тяжелых форм БА, вызывает трудности подбора программ ведения детей [57, 76, 114, 140, 152].

На первом этапе исследования проведен сравнительный анализ особенностей соединительнотканых проявлений у детей 7-14 лет при заболеваниях органов дыхания и пищеварения, как наиболее коллагенизированных систем организма [107, 179]. Установлено, что большинство (89%) детей с ДСТ, независимо от вида хронического заболевания, имеют астенический тип конституции, что согласуется с литературными данными [1, 43, 66, 81, 179].

Известно, что на течение и эффективность терапии БА оказывают неблагоприятное влияние недостаточность питания, витаминов и минеральных веществ [140, 184, 185, 218, 232]. У детей с легкой степенью БА, ассоциированной с ДСТ, высокорослость регистрируется чаще, чем при тяжелом течении заболевания ($p < 0,05$). Тогда как недостаточность питания преобладает у детей с тяжелой БА на фоне выраженной степени соединительнотканых нарушений ($p < 0,05$). При хронических заболеваниях органов пищеварения частота встречаемости высокорослости, в сочетании с выраженной степенью ДСТ выше, чем в I группе ($p < 0,05$).

Одним из отличительных признаков ДСТ в сравниваемых группах является гиперкифоз грудного отдела позвоночника и воронкообразная деформация грудной клетки у детей с бронхиальной астмой ($p < 0,05$). Тогда как при хронических заболеваниях органов пищеварения среди внешних фенотипических признаков ДСТ чаще регистрируются рубцовые изменения кожи и килевидная деформация грудной клетки ($p < 0,05$). Большинство висцеральных признаков ДСТ сопоставимо в изучаемых группах ($p > 0,05$).

У детей с БА на фоне ДСТ наиболее распространены вертеброгенный, торако-диафрагмальный и аритмический синдромы ($p < 0,05$). Неклассифицируемый фенотип ДСТ у детей 7-14 лет диагностируется чаще, чем марфаноподобный и элерсоподобный ($p < 0,05$). По степени выраженности дисплазии соединительной ткани группы не различались ($p > 0,05$).

На следующем этапе изучались факторы риска и клиничко-анамнестические особенности течения БА в зависимости от наличия ДСТ.

Как наследственный фактор, БА регистрируется чаще, чем аллергический ринит и атопический дерматит, независимо от наличия ДСТ у ребенка ($p < 0,05$). Отягощенная наследственность по линии матери наиболее значима [19, 130, 150] и установлена у 45,5% пациентов с БА. Аллергический ринит среди родственников встречается чаще в первой группе пациентов ($p = 0,01$).

Кроме того, у пациентов с БА, ассоциированной с ДСТ, существенно выше частота аллергического ринита и перенесенных острых аллергических реакций ($p < 0,05$). Немногочисленными работами в детской практике показано, что БА на фоне ДСТ характеризуется ранним развитием тяжелых, плохо контролируемых форм заболевания и трудностями подбора программ ведения больных [57, 76, 114, 152]. Нами установлено, что пациенты с БА и ДСТ отмечают многократные обострения заболевания ($p = 0,008$), чаще страдают тяжелыми формами ($p = 0,02$) и указывают на невозможность получения полного контроля над заболеванием ($p = 0,01$), тогда как во II группе большинство (61,3%) детей достигают хорошего контроля над заболеванием ($p = 0,007$).

У детей с тяжелым течением БА, ассоциированной с ДСТ, достоверно выше частота регистрации астенического синдрома, синдрома патологии стопы и выраженной степени соединительнотканых нарушений ($p < 0,05$), при этом умеренная степень соединительнотканых нарушений характерна для пациентов с легкой формой заболевания ($p < 0,05$). Астенический синдром и синдром патологии стопы преобладают у детей с неконтролируемой формой БА на фоне ДСТ ($p < 0,05$).

Одним из показателей состояния основного вещества соединительной ткани являются сульфатированные гликозаминогликаны – важнейшая составная часть внеклеточного матрикса, участвующая в формировании различных элементов и свойств соединительной ткани. Уровень sGAG крови и мочи, позволяя судить о метаболизме этих соединений, имеет диагностическое и прогностическое значение при ДСТ [66, 88, 103].

У пациентов с ДСТ определяется повышенный уровень sGAG и НА в сыворотке крови, чем у детей без таковой, вероятно, данные изменения вызваны повышенным катаболизмом соединительнотканых структур, что приводит к дезорганизации межклеточного вещества соединительной ткани ($p < 0,05$).

Повышенное содержание sGAG и НА сыворотки крови при БА относительно контрольных параметров ($p < 0,05$) обусловлено наличием хронического аллергического воспаления в стенке бронхиального дерева и подтверждает высказываемое положение о несомненном участии межклеточного вещества в патогенезе хронических заболеваний органов дыхания [41, 148]. При этом сочетание БА и ДСТ сопряжено с более высокими показателями сывороточных sGAG и НА, чем у лиц с БА без соединительнотканых проявлений ($p < 0,05$), вероятно, за счет длительного хронического воспаления на фоне выраженных процессов дезорганизации межклеточного вещества вследствие соединительнотканых нарушений. Кроме того, по мере увеличения степени тяжести и снижения уровня контроля БА, ассоциированной с ДСТ, регистрируется повышение концентрации sGAG и НА сыворотки крови ($p < 0,05$). Подобные данные представлены при изучении лаважной жидкости и сыворотки крови у взрослых пациентов [88], в связи с чем предлагается применение данных показателей обмена соединительной ткани в качестве маркеров эффективности медикаментозной и немедикаментозной терапии хронических заболеваний органов дыхания.

Интересны полученные результаты о повышении sGAG и НА сыворотки крови при увеличении степени выраженности ДСТ у детей 7-14 лет неза-

висимо от характера хронического заболевания. Так, у пациентов и с БА, и хроническими заболеваниями органов пищеварения, ассоциированными с ДСТ, содержание sGAG и HA сыворотки крови выше контрольных значений, при этом максимальные концентрации характерны для БА и выраженной степени ДСТ. По нашему мнению, это обусловлено сочетанием иммунного воспаления и дезорганизации соединительной ткани, что отражает более глубокое и агрессивное повреждение соединительнотканых структур у детей 7-14 лет при БА, ассоциированной с ДСТ.

Главной целью реабилитации детей с БА является достижение ремиссии и предупреждение обострений заболевания [19, 38]. Регулярная и своевременная базисная терапия БА подразумевает длительное использование препаратов, направленных на подавление аллергического воспаления в дыхательных путях [19, 38], способствуя лучшему контролю БА, повышению качества жизни пациентов, снижению инвалидизации и смертности [93, 128, 171, 172]. Лечение пациентов с ДСТ также предусматривает проведение патогенетической и симптоматической терапии, назначения фармакологических средств, а также немедикаментозных мероприятий, направленных на стабилизацию соединительнотканых нарушений [66].

Учитывая неблагоприятное влияние ДСТ на течение заболеваний, необходим комплексный подход к ведению пациентов с ассоциированными состояниями [6, 43, 66, 100, 103]. В связи с чем, помимо индивидуально подобранной базисной терапии БА на фоне ДСТ нами разработан и применен оздоровительный комплекс.

Проведение 2-х недельного курса лечебной физкультуры в сочетании с «Тренажером дыхания с БОС» (1 ступень) способствовало уменьшению необходимости в бронходилататорах короткого действия ($p > 0,05$), повышению переносимости физических нагрузок, снижению случаев одышки, кашля, ночных обострений БА ($p < 0,05$). Помимо этого определялось увеличение пиковой скорости выдоха и снижение ее суточной вариабельности, улучшение показателей функциональных проб дыхательной системы Штанге и Генча,

повышение кардиоваскулярной реактивности на небольшую аэробную нагрузку и функциональных резервов сердечно-сосудистой системы пробы Руфье, индекса Робинсона ($p < 0,05$). Кроме того, отмечалось повышение таких показателей функции внешнего дыхания, как ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ₁, ОФВ₁/ЖЕЛ, МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅ ($p < 0,05$).

По окончании оздоровительного комплекса (2 ступень) у детей с БА на фоне ДСТ сократилось использование бронходилататоров короткого действия в 5 раз, улучшилась переносимость физических нагрузок в 3,3 раза, не регистрировалось жалоб на одышку, кашель, ночные обострения БА ($p < 0,05$), тогда как у пациентов, получавших только стандартную терапию (II группа лечения), частота симптомов заболевания сохранялась на протяжении всего периода наблюдения ($p > 0,05$). В I группе лечения зарегистрировано повышение уровня контроля БА, подтвержденного результатами АСТ ($p = 0,00002$). Наряду с увеличением пиковой скорости выдоха относительно предыдущих этапов лечения и данных группы сравнения ($p < 0,05$), определен положительный прирост проб Штанге, Генча, Руфье и индекса Робинсона, а также ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ₁, ОФВ₁/ЖЕЛ, МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅, что свидетельствует об улучшении проходимости дыхательных путей при БА, ассоциированной с ДСТ ($p < 0,05$).

Интересны полученные данные, что клинико-функциональные сдвиги сопровождались падением концентрации sGAG сыворотки крови ($p < 0,05$), установленным после выполнения оздоровительного комплекса, что, возможно, отражает стабилизацию межклеточного вещества соединительной ткани в целом и снижение активности воспалительных процессов в бронхах [148].

Резюмируя вышеизложенное, нами предлагается схема включения отдельных звеньев патогенеза и возможности применения оздоровительного комплекса при бронхиальной астме, ассоциированной с дисплазией соединительной ткани, у детей 12-14 лет (рисунок 2).

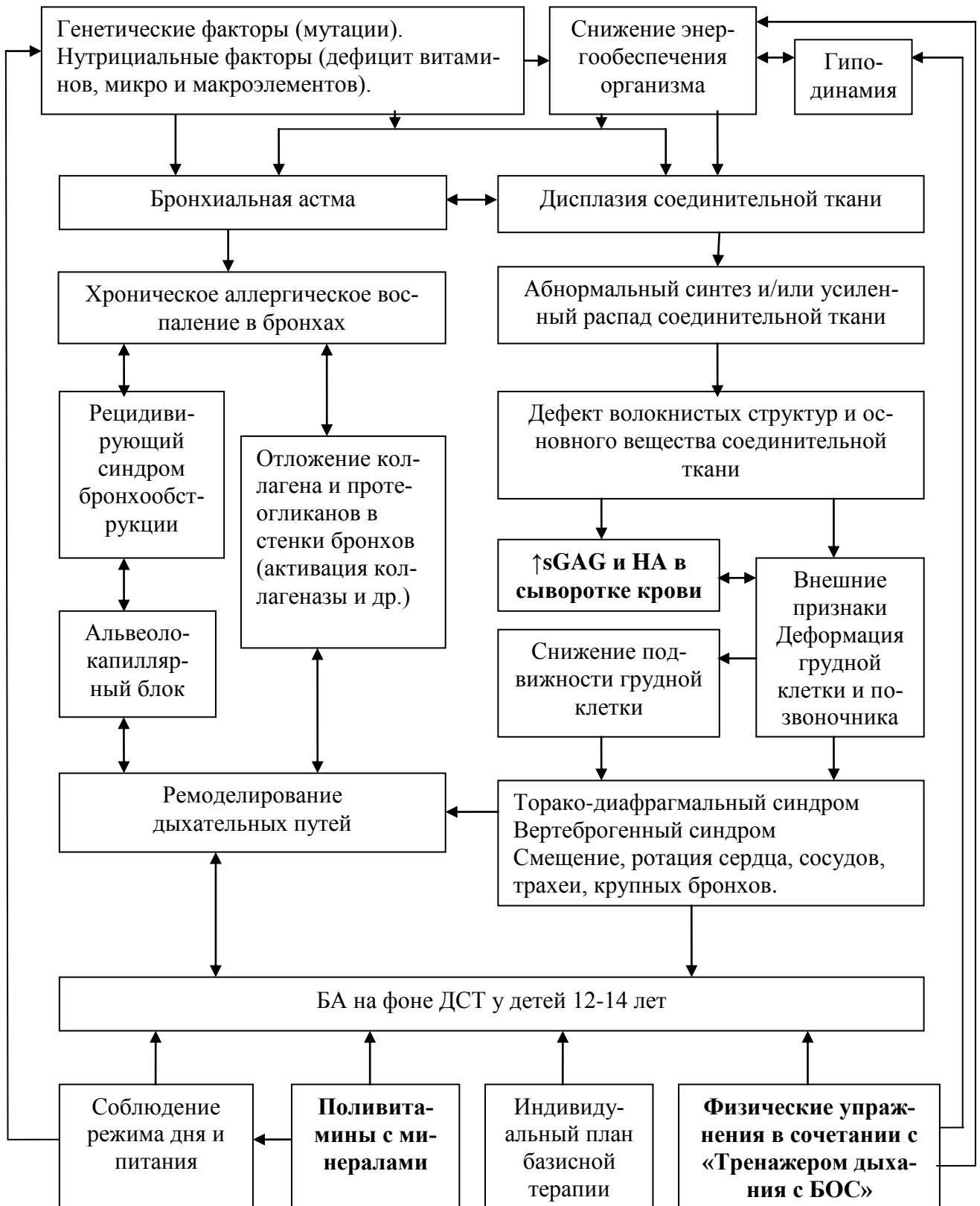


Рисунок 2 - Схема включения отдельных звеньев патогенеза и возможностей оздоровительного комплекса при БА, ассоциированной с ДСТ, у детей 12-14 лет.

Основу бронхиальной астмы составляет хроническое аллергическое воспаление бронхов, ведущим патогенетическим звеном которого является отложение коллагена и протеогликанов в стенке бронхов, в сочетании с активацией коллагеназы, эластазы и других биологически активных веществ и повышенной выработкой гиалуроновой кислоты фибробластами [19, 38].

Усиленный распад волокнистых структур и основного вещества соединительной ткани, характерный для ДСТ, способствует формированию скелетопатии в виде деформации грудной клетки и позвоночника, снижающих подвижность грудной клетки и, соответственно, дыхательных объемов легких.

БА и ДСТ мультифакториальные состояния, одной из причин которых является недостаток витаминов и минеральных веществ в рационе питания, при этом убедительно показано, что фармакологическая коррекция дефицита микронутриентов повышает эффективность и противоастматической терапии [140, 184, 185, 218, 232], и нормализует структуру соединительной ткани [20, 147, 166].

Таким образом, патогенетически обосновано назначение детям 12-14 лет с БА, ассоциированной с ДСТ, оздоровительного комплекса, одновременно направленного, как на подавление персистирующего аллергического воспаления бронхиального дерева, так и на восстановление соединительнотканых изменений.

Таким образом, у детей 7-14 лет с БА на фоне ДСТ чаще регистрируются воронкообразная деформация грудной клетки, гиперкифоз грудного отдела позвоночника, вертеброгенный и торако-диафрагмальный синдромы, тогда как у пациентов с хроническими заболеваниями органов пищеварения, ассоциированными с ДСТ, выше частота высокорослости, килевидной деформации грудной клетки и кожных рубцов. Неклассифицируемый фенотип ДСТ у детей 7-14 лет выявляется чаще, чем марфаноподобный и элерсоподобный ($p < 0,05$).

У детей 7-14 лет с БА, ассоциированной с ДСТ, выше частота тяжелых, неконтролируемых форм заболевания с многократными обострениями ($p < 0,05$). При этом, для пациентов с тяжелым, неконтролируемым течением БА на фоне ДСТ характерны недостаточность питания, сколиоз, астенический синдром, синдромом гипермобильности суставов и искривление носовой перегородки ($p < 0,05$). Фенотипические проявления со стороны структур вовлеченных в процесс дыхания, таких как недостаточность питания, сколиоз, гиперкифоз грудного отдела позвоночника и искривление носовой перегородки определяют тяжелое, неконтролируемое течение БА, что согласуется с литературными данными [57, 66].

Установлено характерное для ДСТ повышенное содержание sGAG и НА в сыворотке крови [66, 103], при этом максимальная концентрация данных показателей зарегистрирована у пациентов с БА и выраженной степенью ДСТ. По мере возрастания степени тяжести и снижения контроля БА, ассоциированной с ДСТ, уровень сывороточных sGAG и НА повышается ($p < 0,05$).

Применение разработанного оздоровительного комплекса для детей 12-14 лет с БА на фоне ДСТ способствовало увеличению функциональных проб дыхательной системы, улучшению показателей кардиоваскулярной реактивности на небольшую аэробную нагрузку и функциональных резервов сердечно-сосудистой системы, восстановлению функции внешнего дыхания, снижению концентрации sGAG и НА в сыворотке крови и повышению контроля над заболеванием ($p < 0,05$).

Предложенная модель классификационных уравнений позволила верифицировать значимые ассоциации внешних и внутренних признаков соединительнотканых нарушений, содержание sGAG и НА в сыворотке крови с тяжелым, неконтролируемым течением БА на фоне ДСТ у детей 7-14 лет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Внутреннее количество исследований показывают разнообразие внутренних и внешних проявлений дисплазии соединительной ткани, доказывают их взаимосвязь в формировании полиорганной патологии [1, 43, 81, 137, 179], в том числе и индивидуальных особенностей БА [38, 66], что обосновывает актуальность изучения данных коморбидных состояний у детей для своевременной диагностики и коррекции выявленных изменений [66, 191]. При этом данные о внешних и внутренних признаках и фенотипах соединительнотканых нарушений патогномичны для БА, ассоциированной с ДСТ, у детей противоречивы и требуют дальнейшего изучения [57, 152].

Реальная клиническая практика свидетельствует о трудностях определения степени тяжести и уровня контроля БА у ряда пациентов, особенно с коморбидной патологией, в том числе с ДСТ [19, 38, 66].

Применение пошагового дискриминантного анализа с включением переменных позволило выделить ряд наиболее значимых показателей ассоциированных с тяжелыми формами БА на фоне ДСТ, таких как недостаточность питания, концентрация сульфатированных гликозаминогликанов и гиалуроновой кислоты сыворотки крови, сколиоз, астенический синдром, гиперкифоз грудного отдела позвоночника, синдром гипермобильности суставов.

Модель классификационных уравнений для групп «наличие тяжелой БА, ассоциированной с ДСТ» и «отсутствие тяжелой БА, ассоциированной с ДСТ» имеет вид:

Наличие тяжелой БА, ассоциированной с ДСТ = $-31,9164 + 10,3620 \times$ недостаточность питания + $0,7661 \times$ концентрация sGAG + $18,8374 \times$ сколиоз - $9,7882 \times$ астенический синдром + $0,6529 \times$ концентрация HA - $6,1759 \times$ синдром гипермобильности суставов + $7,9523 \times$ гиперкифоз грудного отдела позвоночника.

Отсутствие тяжелой БА, ассоциированной с ДСТ = $-9,17290 + 0,33077 \times$ недостаточность питания + $0,46976 \times$ концентрация sGAG + $7,02541 \times$ сколиоз - $1,68739 \times$ астенический синдром + $0,30610 \times$ концентрация HA - $1,99348 \times$

синдром гипермобильности суставов + 3,64100× гиперкифоз грудного отдела позвоночника.

Кроме того, определены показатели, ассоциированные с неконтролируемым течением БА на фоне ДСТ, у детей 7-14 лет. К ним относятся сколиоз, содержание сульфатированных гликозаминогликанов сыворотки крови, синдром гипермобильности суставов, астенический синдром, концентрация гиалуроновой кислоты в сыворотке крови, искривление носовой перегородки.

Модель классификационных уравнений для групп «наличие неконтролируемой БА» и «отсутствие неконтролируемой БА» приобрела вид:

Наличие неконтролируемой БА, ассоциированной с ДСТ = $-27,7414 + 16,2155 \times \text{сколиоз} + 0,6887 \times \text{концентрация sGAG} - 8,0861 \times \text{синдром гипермобильности суставов} - 9,0207 \times \text{астенический синдром} + 0,7830 \times \text{концентрация HA} + 10,7922 \times \text{искривление носовой перегородки}$.

Отсутствие неконтролируемой БА, ассоциированной с ДСТ = $-8,71444 + 5,73169 \times \text{сколиоз} + 0,44392 \times \text{концентрация sGAG} - 2,36269 \times \text{синдром гипермобильности суставов} - 2,17243 \times \text{астенический синдром} + 0,35583 \times \text{концентрация HA} + 5,12588 \times \text{искривление носовой перегородки}$.

Наблюдение приписывают той группе, для которой классификационная функция имеет наибольшее значение.

Таким образом, определены значимые маркеры ДСТ, ассоциированные с тяжелыми, неконтролируемыми формами БА на фоне соединительнотканной дисплазии у детей 7-14 лет. Это позволит улучшить раннюю диагностику тяжелого, неконтролируемого течения и, соответственно, выбрать необходимую стратегию лечения заболевания в соответствии с согласительными документами [19, 38].

Все вышеизложенное обосновывает важность проблемы БА, ассоциированной с ДСТ, необходимость ранней диагностики и своевременного назначения комплексного лечения данной коморбидной патологии.

ВЫВОДЫ

1. У детей 7-14 лет с дисплазией соединительной ткани гиперкифоз грудного отдела позвоночника, воронкообразная деформация грудной клетки, вертеброгенный и торако-диафрагмальный синдромы преобладают при бронхиальной астме, а высокорослость, килевидная деформация грудной клетки и кожные рубцы чаще регистрируются при хронических заболеваниях органов пищеварения, при этом различий фенотипов и степени выраженности соединительнотканых нарушений не установлено.
2. Тяжелое течение бронхиальной астмы на фоне дисплазии соединительной ткани ассоциировано с недостаточностью питания, сколиозом и гиперкифозом грудного отдела позвоночника, а неконтролируемое заболевание сопряжено со сколиозом и искривлением носовой перегородки.
3. По мере возрастания степени тяжести и снижения уровня контроля бронхиальной астмы концентрация сульфатированных гликозаминогликанов и гиалуроновой кислоты сыворотки крови повышается, достигая максимальных значений при выраженной степени дисплазии соединительной ткани у детей 7-14 лет.
4. Применение комплекса физических упражнений с использованием тренажера дыхания с биологической обратной связью и курсовое лечение поливитаминами с минералами при бронхиальной астме, ассоциированной с дисплазией соединительной ткани, у детей 12-14 лет способствует повышению показателей проб Штанге, Генча, Руфье, индекса Робинсона, спирометрических параметров, пиковой скорости выдоха, а также сокращению использования бронходилататоров, улучшению переносимости физической нагрузки, купированию ночных обострений заболевания и снижению концентрации сульфатированных гликозаминогликанов сыворотки крови в 1,6 раза.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В комплекс обследования детей 7-14 лет с бронхиальной астмой включать определение признаков и синдромов дисплазии соединительной ткани.
2. Высокое содержание сульфатированных гликозаминогликанов и гиалуроновой кислоты сыворотки крови, наличие недостаточности питания, сколиоза и гиперкифоза грудного отдела позвоночника служат дополнительными критериями диагностики тяжелого течения БА на фоне ДСТ у детей 7-14 лет.
3. Наличие сколиоза и искривления носовой перегородки, высокого содержания сульфатированных гликозаминогликанов и гиалуроновой кислоты в сыворотке крови, служат дополнительными критериями диагностики неконтролируемых форм БА, ассоциированной с ДСТ, у детей 7-14 лет.
4. Детям 12-14 лет с БА, ассоциированной с ДСТ, показано назначение поливитаминов с минералами, а также комплекса физических упражнений с использованием «Тренажера дыхания с биологической обратной связью».

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АСТ – тест по контролю над астмой для детей старше 12 лет (Asthma Control Test)

БА – бронхиальная астма

БОС – биологическая обратная связь

ГЭР –гастроэзофагеальный рефлюкс

ДСТ – дисплазия соединительной ткани

ЖЕЛ – жизненная емкость легких

ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды

ИП – индекс Пинье

МОС – максимальная объемная скорость

ННСТ – наследственные нарушения соединительной ткани

ОФВ₁ – объем форсированного выдоха в первую секунду

ПСВ – пиковая скорость выдоха

ΔПСВ – суточная вариабельность пиковой скорости выдоха

c-АСТ – тест по контролю над астмой для детей 6-11 лет (Childhood Asthma Control Test)

СТ – соединительная ткань

ФВД – функция внешнего дыхания

ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких

НА – гиалуроновая кислота

sGAG - сульфатированные гликозаминогликаны

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аббакумова, Л.Н. Клинические формы дисплазии соединительной ткани у детей: учеб. пособие / Л.Н. Аббакумова. – СПб., 2006. – 36 с.
2. Авдеев, С.Н. Практические аспекты небулайзерной терапии / С.Н. Авдеев // Русский медицинский журнал. - 2014. - № 25. - С. 1866 – 1872.
3. Актуальная тактика ведения детей с бронхиальной астмой / Е.А. Вишнёва, Л.С. Намазова-Баранова, А.А. Алексеева и др. // Педиатрическая фармакология. - 2017. - Т. 14, № 6. - С. 443 - 458.
4. Алеманова, Г.Д. Влияние прерывистой барокамерной гипоксии на клинко-иммунологическую эффективность и нейрогуморальную регуляцию при бронхиальной астме у детей и подростков на этапе реабилитации / Г.Д. Алеманова, Л.Ю. Попова // Оренбургский медицинский вестник. - 2014. – Т. II, № 1 (5). - С. 50 - 52.
5. Аллергология и иммунология: клинические реком. для педиатров. - М., 2011. – 256 с.
6. Антонова, Н.С. Особенности лечения детей с аномалиями развития и приобретенными деформациями челюстно-лицевой области и сопутствующей дисплазии соединительной ткани / Н.С. Антонова, М.Г. Семенов, Т.И. Кадурин // Клиническая стоматология. - 2012. - № 1. – С. 86 – 87.
7. Апанасенко, Г.Л. Эволюция биоэнергетики и здоровье человека / Г.Л. Апанасенко. – СПб. :Петрополис, 1992. – 123 с.
8. Арсентьев, В.Г. Клинические и патогенетические аспекты нарушений в системе гемостаза при дисплазиях соединительной ткани у детей / В.Г. Арсентьев, К.И. Пшеничная, А.В. Суворова // Педиатрия. – 2009. – Т. 87, № 4. - С. 134-140.
9. Арсентьев, В.Г. Результаты молекулярно-генетического обследования детей с дисплазиями соединительной ткани / В.Г. Арсентьев, М.В. Асеев, В.С. Баранов // Педиатрия. – 2013. – Т. 92, № 4. - С. 27-30.

10. Аускультативные проявления пролапса митрального клапана у детей с дисплазией соединительной ткани / Ш.М. Магомедова, Ю.М. Белозёров, К.А. Масуев и др. // Казанский медицинский журнал. - 2012. - Т. 93, № 4. - С. 570 - 575.
11. Ахрарова, Ф.М. Особенности малых аномалий развития и дисплазии соединительной ткани сердца у детей / Ф.М. Ахрарова, А.В. Муратходжаева // В сборнике: лучшая научная статья 2017 сборник статей победителей VI международного научно-практического конкурса. - 2017. - С. 228 - 232.
12. Баев, В.М. Психосоциальная адаптация подростков г. Перми с внешними признаками недифференцированной дисплазии соединительной ткани / В.М. Баев, О.Л. Кузнецова // Медицина и образование в Сибири. – 2012. - № 1. – С. 44.
13. Баженова, Л.Ю. Эффективность лечения кардиоваскулярных нарушений у детей школьного возраста с бронхиальной астмой / Л.Ю. Баженова // Вестник Уральской медицинской академической науки. - 2014. - № 5. – С. 4–8.
14. Баранов, А.А. Физическое развитие детей и подростков Российской Федерации. Сборник материалов (выпуск VI). / Под ред. А.А. Баранова, В.Р. Кучмы. – М. : «ПедиатрЪ», 2013. – 192 с.
15. Безруков, Л.А. Гиперчувствительность бронхов у детей с нейтрофильным фенотипом бронхиальной астмы при полиморфизме генов GSTT1 и GSTM1 / Л.А. Безруков, Е.К. Колоскова, А.В. Галущинская // Клиническая медицина – 2014. - № 9. – С. 51 – 53.
16. Березов, Т.Т. Биологическая химия: учебник / Т.Т. Березов, Б.Ф. Коровкин. – 3-е изд., перераб. и доп. – М. : Медицина, 2002. – 704 с.
17. Бродская, О.Н. Факторы достижения контроля бронхиальной астмы: глобальный и персонафицированный подход / О.Н. Бродская, А.С. Белевский // Практическая пульмонология. - 2016. - № 4. - С. 3 - 8.

18. Бронхиальная астма у детей. Достижение контроля и предотвращение обострений / Е.А. Вишнева, Л.С. Намазова-Баранова, А.А. Алексеева и др. // Фарматека. - 2014. - № 1. - С. 33 - 39.
19. Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика : Национальная программа. – 5-е изд., перераб. и доп. – М. : Оригинал – Макет, 2017. – 160 с.
20. Буданова, М.В. Клинические проявления и эффекты коррекции дефицита магния у детей / М.В. Буданова, П.А. Асланова, П.В. Буданов // Трудный пациент. -2009. – Т. 7, № 1-2. – С. 50–54.
21. Василенко, Г.П. Диспластикозависимые изменения органов дыхания / Г.П. Василенко // Медицина и образование в Сибири. - 2010. - № 3. – С. 6.
22. Васильева, И.Г. Дисплазии соединительной ткани при урологической патологии у детей / И.Г. Васильева, В.В. Чемоданов // Российский педиатрический журнал. – 2010. - № 5. - С. 30-33.
23. Васильева, И.Г. Формирование уроандрологической патологии у детей с синдромом недифференцированной дисплазии соединительной ткани / И.Г. Васильева, С.М. Шарков, В.В. Чемоданов // Российский педиатрический журнал. - 2012. - № 4. – С. 25–28.
24. Верещагина, Г.Н. Почки при системной дисплазии соединительной ткани / Г.Н. Верещагина, Д.А. Махмудян // Медицинский вестник Северного Кавказа. - 2008. - № 2. - С. 87–89.
25. Вершинина, М.В. Патология органов дыхания при дисплазии соединительной ткани (обзор литературы) / М.В. Вершинина // Уральский медицинский журнал. - 2011. - № 1 (79). – С. 15–21.
26. Визель, А.А. Место дозированных порошковых ингаляторов в современной ингаляционной терапии / А.А. Визель, И.Ю. Визель // Медицинский совет. - 2012. - № 11. - С. 55–60.
27. Влияние дисплазии соединительной ткани на течение респираторной патологии у детей / А.В. Почивалов, А.С. Иванникова, Д.Ю. Бугримов и др. //

Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. - 2013. - Т. 24, № 25 (168). - С. 45 - 49.

28. Влияние прерывистой гипобарической адаптации на цитокиновый профиль (ИЛ-4, ИЛ-6, ФНО- α) и IgE общий у детей с аллергическими заболеваниями / О.В. Матющенко, И.М. Лысенко, А.Г. Николаева [и др.] // В сборнике: Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации Материалы 70-ой научной сессии сотрудников университета. УО «Витебский государственный медицинский университет». - 2015. - С. 142 - 143.

29. Влияние среды жизнедеятельности на здоровье лиц подросткового возраста с фенотипическими и висцеральными проявлениями дисплазии соединительной ткани / А.В. Глотов, Е.А. Иванова, О.В. Плотникова [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. - 2011. - № 3. (126). - С. 49–54.

30. Влияние степени тяжести бронхиальной астмы на стоматологический статус детей 7-12 лет / О.Ю. Полешук, И.Г. Романенко, К.Н. Каладзе [и др.] // Крымский терапевтический журнал. - 2016. - № 3. (30). - С. 48 - 51.

31. Воропай, Л.А. Метаболическая коррекция при дисплазии соединительной ткани сердца / Л.А. Воропай, Н.И. Пирожкова, Н.Г. Воропай // Медицинские и фармацевтические науки. – 2012. - № 3. – С. – 42

32. Галактионова М.Ю. Нарушение ритма сердца у детей с дисплазией соединительной ткани: клинические и гемодинамические параметры / М.Ю. Галактионова, Д.А. Маисеенко // Медицинский вестник северного Кавказа. - 2016. - Т. 11, № 2-2. - С. 283 - 286.

33. Генетико-биохимические механизмы вовлеченности ферментов антиоксидантной системы в развитие бронхиальной астмы / А.В. Полоников, В.П. Иванов, А.Д. Богомазов [и др.] // Биомедицинская химия. - 2015. - Т. 61, № 4. - С. 427 - 439.

34. Генетический полиморфизм ферментов метаболизма аллергенов и предрасположенность к атопической бронхиальной астме у детей / Н.Н. Чакова, Э.В. Крупнова, Е.П. Михаленко [и др.] // Иммунопатология, аллергология, инфектология. - 2013. - № 2. - С. 38 – 46.

35. Геппе, Н.А. Актуальность проблемы бронхиальной астмы у детей / Н.А. Геппе // Педиатрия. – 2012. – Т. 91, № 3. – С. 76 – 82.
36. Геппе, Н.А. Рациональная терапия ингаляционными кортикостероидами при бронхиальной астме у детей / Н.А. Геппе, Н.Г. Колосова, С.И. Шаталина // Медицинский совет. - 2016. - № 1. - С. 63-67.
37. Герасимова, Г.В. Повышение функционального состояния кардиореспираторной системы методом биологической обратной связи у детей с поражением опорно-двигательного аппарата / Г.В. Герасимова, С.Ф. Курдыбайло, С.П. Павлова // Медицина XXI век. – 2008. - № 11. – С. 75 – 77.
38. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2014 г.) / под ред. А.С. Белевского. – М. : Российское респираторное общество, 2015. – 148 с.
39. Горемыкин, И.В. Соотношение степени воронкообразной деформации грудной клетки с тяжестью дисплазии соединительной ткани у детей / И.В. Горемыкин, К.Л. Погосян, Е.А. Лукьяненко // Саратовский научно-медицинский журнал. - 2012. – Т. 8, № 3. - С. 842 – 845.
40. Давиденко, Е.В. Прогнозирование развития бронхиальной астмы у детей, перенесших в раннем возрасте острый обструктивный бронхит / Е.В. Давиденко // Научные ведомости Белгородского государственного университета. - 2014. – Т. 25, № 4. (175). – С. 89–91.
41. Делевская, В.Ю. Оценка показателей метаболизма соединительной ткани по мере прогрессирования бронхообструкции у больных хроническим обструктивным заболеванием легких и сопутствующей артериальной гипертензией / В.Ю. Делевская // Клиническая Медицина Казахстана. – 2014. - № 4 (34). - С. 34 – 39.
42. Детская астма: ключевые принципы достижения контроля на современном этапе / Е.А. Вишнева, Л.С. Намазова-Баранова, А.А. Алексеева [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2013. – Т. 10, № 4. – С. 60 - 72.

43. Дисплазия соединительной ткани у детей и подростков. Инновационные стационар-сберегающие технологии диагностики и лечения в педиатрии / Г.И. Нечаева, В.М. Яковлев, О.А. Громова [и др.]. – 2009. – 96 с.
44. Дисплазия соединительной ткани у лиц подросткового возраста экспертиза профпригодности, профилактика и восстановительная коррекция / А.В. Глотов, С.В. Добрых, Е.А. Иванова [и др.] // Омск: Издательство Омской государственной медицинской академии, 2014. - 208 с.
45. Дисплазия соединительной ткани: распространенность и спектры фенотипических проявлений в различных климатических поясах / Ю.О. Онуфрийчук, О.Н. Рагозин, И.В. Радыш, Ю.С. Журавлева // Экология человека. - 2009. - № 1. – С. 29–33.
46. Добрынина, О.Д. Диагностические возможности компьютерной бронхофонографии при бронхиальной астме у детей 5 лет и младше / О.Д. Добрынина, В.В. Мещеряков // Уральский медицинский журнал. - 2017. - № 5 (149). - С. 60 - 66.
47. Донников, А.Е. Перспективы молекулярно-генетических методов диагностики дисплазии соединительной ткани / А.Е. Донников, М.И. Кесова // Уральский медицинский журнал. - 2011. - № 3. – С. 33 – 37.
48. Дуплексное сканирование сосудов головного мозга и шеи у детей с диспластической нестабильностью шейного отдела позвоночника / Л.С. Намазова-Баранова, Е.Э. Табе, О.А. Малахов [и др.] // Детская хирургия. - 2013. - № 3. - С. 46 – 49.
49. Евтушенко, С.К. Дисплазия соединительной ткани в неврологии и педиатрии (клиника, диагностика, лечение): рук-во для врачей / С.К. Евтушенко, Е.В. Лисовский, О.С. Евтушенко. – Донецк, 2009. – 372 с.
50. Епифанцев, В.А. Медицинская реабилитация: Руководство для врачей / В.А. Епифанцев. – М. : 2008. – 352 с.
51. Жукова, О.В. Влияние диагностики внутриклеточных микроорганизмов на показатели заболеваемости рецидивирующим обструктивным бронхитом и бронхиальной астмой в популяции детей нижегородской области / О.В.

Жукова, С.В. Кононова, Т.М. Конышкина // Проблемы стандартизации в здравоохранении. - 2013. - № 7-8. - С. 26 - 31.

52. Заварзина, О.В. Метод биологической обратной связи в лечении бронхиальной астмы / О.В. Заварзина // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2005. - № 20. – С. 78 – 82.

53. Загребина, Е.В. Клинико-неврологическая характеристика и особенности нервно-психического развития детей первого года жизни с перинатальным поражением ЦНС на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани / Е.В. Загребина, С.Ю. Захарова // Уральский медицинский журнал. - 2011. - № 12. (90). - С. 167 – 171.

54. Загребина, Е.В. Клинические особенности перинатальных поражений ЦНС при недифференцированной соединительнотканной дисплазии у детей / Е.В. Загребина, Г.А. Черданцева // Перинатология. – 2008. - № 12. - С. 96-99.

55. Зайцева, О.В. Бронхиальная астма и респираторные инфекции у детей / О.В. Зайцева // Медицинский совет. - 2013. - № 1-1. - С. 34 - 41.

56. Зайцева, О.В. Лечение и профилактика вирусиндуцированной бронхиальной астмы у детей / О.В. Зайцева // Эффективная фармакотерапия. - 2016. - № 7. - С. 8 - 11.

57. Иванникова, А.С. Особенности течения бронхиальной астмы у детей на фоне дисплазии соединительной ткани / А.С. Иванникова, А.В. Почивалова // Российский педиатрический журнал. - 2015. - № 1. – С. 10–14.

58. Иванова, И.И. Особенности течения болезней мочевыделительной системы у детей с дисплазией соединительной ткани / И.И. Иванова, С.Ф. Гнусаев, Н.Ю. Коваль // Российский педиатрический журнал. – 2012. - № 4. – С. 32–35.

59. Иванова, И.Л. Клинические проявления дисплазии соединительной ткани у подростков с вертеброгенными заболеваниями нервной системы / И.Л.Иванова, Р.Р. Кильдиярова // Российский педиатрический журнал. - 2012. - № 4. - С. 18–22.

60. Иванова, Л.А. Медикаментозная терапия дисплазии соединительной ткани сердца при синдроме недифференцированной дисплазии соединительной ткани на фоне эндокринной патологии / Л.А. Иванова, И.В. Король, Т.А. Данилова // Кубанский научный медицинский вестник. - 2010. - № 8. (122). - С. 80–85.
61. Иммунологические показатели и обмен оксипролина у лиц с соединительнотканскими дисплазиями сердца и синдромом вегетативной дисфункции / М.П. Смирнова, П.А. Чижов, А.А. Баранов [и др.] // Научно-практическая ревматология. - 2010. - № 5. – С. 43–46.
62. Исмоилов, К.И. Антиоксидантная защита и особенности перекисного окисления липидов при бронхиальной астме у детей / К.И. Исмоилов, А.М. Сабурова, М.М. Шарипова // Вестник Авиценны. - 2017. - Т. 19, № 1. - С. 73 - 77.
63. Исследование функции внешнего дыхания при внебольничной пневмонии у пациентов с синдромом недифференцированной соединительнотканной дисплазии / Н.А. Конорева, В.Т. Коваль, М.А. Козюхина [и др.] // Здоровье. Медицинская экология. Наука. - 2012. -№ 1-2. (47-48). - С. 223–226.
64. Кабиева, С.М. Адаптационные возможности сердечно-сосудистой системы у школьников начальных классов / С.М. Кабиева, М.С. Шабдарбаева, Н.К. Дюсембаева [и др.] // Вестник СурГУ. Медицина. – 2017. – № 3 (33). - С. 34 - 38.
65. Кадурина, Т.И. Дисплазия соединительной ткани: путь к диагнозу / Т.И. Кадурина, Л.Н. Аббакумова // Вестник Ивановской медицинской академии. - 2014. – Т. 19, № 3. – С. 5 – 11.
66. Кадурина, Т.И. Дисплазия соединительной ткани: рук-во для врачей / Т.И. Кадурина, В.Н. Горбунова. – СПб. : ЭЛБИ-СПб., 2009. – 704 с.
67. Калмыкова, А.С. Особенности спирографии детей с бронхиальной астмой на фоне недифференцированного синдрома дисплазии соединительной ткани в зависимости от возраста / А.С. Калмыкова, Ф.М. Такушинова, О.К.

- Кулешова // Современные проблемы науки и образования. – 2013. - № 4. – С. 141.
68. Калмыкова, А.С. Половое развитие девочек-подростков с синдромом дисплазии соединительной ткани и вегето-сосудистой дисфункцией / А.С. Калмыкова, Н.В. Ткачева, М.С. Павленко // Медицинский Вестник Северного Кавказа. – 2010. - № 2. - С. 34-36.
69. Кесова, М.И. Течение беременности и родов у пациенток с дисплазией соединительной ткани / М.И. Кесова // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И Пирогова. – 2011. – Т. 6, № 2. - С. 81-84.
70. Кильдиярова, Р.Р. Дисплазия соединительной ткани как конституциональная основа врожденных пороков сердца у женщин и их новорожденных детей / Р.Р. Кильдиярова, Д.Ф. Углова // Архивъ внутренней медицины. - 2015. - № 4. (24). – С. 38–42.
71. Кильдияровой, Р.Р. Пропедевтика детских болезней : учебник / Р.Р. Кильдияровой ; под ред. Р.Р. Кильдияровой, В.И. Макаровой. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 680 с.
72. Клиническая эффективность милдроната у лиц с дисплазией соединительной ткани: опыт терапии в условиях специализированного центра г. Омска / Г.И. Нечаева, И.А. Викторова, Г.С. Дубилей [и др.] // Российский кардиологический журнал. - 2011. - № 3. (89). - С. 55–57.
73. Клинические рекомендации. Аллергология / под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 240 с.
74. Кокотова, Е.П. Структура дисритмий у пациентов с фенотипом органов пищеварения / Е.П. Кокотова, Т.Ф. Перетолчина // Вестник Уральской академической науки. - 2013. - № 4. – С. 42–46.
75. Колосова, Н.Г. Ингаляционная терапия респираторных заболеваний у детей / Н.Г. Колосова // Русский медицинский журнал. - 2012. - № 21. - С. 1534 – 1537.
76. Кондусова, Ю.В. Бронхиальная астма, ассоциированная с дисплазией соединительной ткани у детей: особенности течения и реабилитации: авто-

реф. дис. ... канд. мед.наук : 14.00.09 / Кондусова Юлия Викторовна. – Воронеж, 2009. – 22 с.

77. Коновалова Н.О. Особенности клинического течения воспалительных заболеваний кишечника у больных с дисплазией соединительной ткани / Н.О. Коновалова, Л.С. Орешко, С.И. Ситкин // Диагностика, лечение, профилактика неинфекционных болезней человека. - 2011. - № 3. (40). – С. 155–159.

78. Коростовцев, Д.С. Сравнение пиковой скорости выдоха у здоровых детей и детей страдающих бронхиальной астмой / Д.С Коростовцев, Д.В. Брейкин // Практическая медицина. – 2014. - № 3. (79). – С. 93 – 97.

79. Косенкова, Т.В. Влияние реабилитационных технологий на качество жизни детей с бронхиальной астмой / Т.В. Косенкова // В сборнике: Актуальные вопросы комплексной реабилитации детей: от теории к практике сборник трудов Межрегиональной научно-практической конференции: посвящается 110-летнему юбилею ГБУЗ «Детский санаторий - Реабилитационный центр «Детские Дюны». - 2016. - С. 77 - 88.

80. Кошукеева, М. Температура выдыхаемого воздуха – новый биомаркер воспаления у детей с бронхиальной астмой / М. Кошукеева, Д.В. Винников, Н.Н. Бринкулов // Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева. - 2014. - № 1. - С. 89 – 92.

81. Кравченко, А.И. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани опорно-двигательной системы (диагностика, лечение) / А.И. Кравченко // Травма. - 2014. – Т. 15, № 1. – С. 118 – 124.

82. Краснова, Е.Е. Клинико-функциональные особенности течения острых бронхитов у детей раннего возраста на фоне дисплазии соединительной ткани / Е.Е. Краснова, В.В. Чемоданов, А.А. Балдаев // Вопросы современной педиатрии. - 2013. – Т. 12, № 2. - С. 101–107.

83. Кудинова, Е.Г. Маркеры тромбофилий и вероятность акушерских осложнений у пациенток с недифференцированными формами дисплазии соединительной ткани / Е.Г. Кудинова // Русский медицинский журнал. - 2012. - № 17. - С. 883 – 886.

84. Кулешова, О.Н. Синдром дисплазии соединительной ткани сердца у больных первичной ювенильной глаукомой / О.Н. Кулешова, Е.Б. Лукша, И.И. Волкова // Сибирский медицинский журнал. – 2007. - № 3. - С. 92-96.
85. Кульниязова, Г.М. Диспластические аномалии развития сердца у детей и подростков с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / Г.М. Кульниязова, А.М. Туякбаев, Ж.К. Жанибекова // Медицинский журнал западного Казахстана. - 2013. № - 1-2 (38). - С. 22 - 24.
86. Лебеденко, А.А. Динамика реального применения лекарственных средств для лечения бронхиальной астмы у детей / А.А. Лебеденко // Инновационная наука. - 2016. - № 3-4. - С. 116-118.
87. Леонова, Н.М. Морфо-функциональное состояние сердечнососудистой системы у юных спортсменов с малыми аномалиями развития сердца : автореф. дис. ... канд. мед. наук. : 14.03.11 / Леонова Наталья Максимовна. – М., 2012.
88. Луценко, М.Т. Характер обмена соединительной ткани в слизистой бронхов у больных с бронхиальной астмой в зависимости от степени ее дисплазии / М.Т. Луценко, Е.В. Надточий, Л.М. Колесникова // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2008. - № 28. – С. 15 – 17.
89. Лысенко, И.М. Лечение и реабилитация детей с аллергическими заболеваниями / И.М. Лысенко, О.В. Матющенко // Охрана материнства и детства. - 2014. – № 2. (24). - С. 23–36.
90. Маклакова, О.А. Особенности неконтролируемых форм бронхиальной астмы у детей проживающих в условиях аэрогенного воздействия соединений металлов (марганец, ванадий) / О.А. Маклакова, О.Ю. Устинова, С.Л. Валина // Фундаментальные исследования. - 2014. - № 7. - С. 739 – 742.
91. Малиевский, О.А. Выявление эндокринных заболеваний при проведении медицинских осмотров несовершеннолетних : Методическое пособие / О.А. Малиевский. – М. : Практика, 2015. – 40 с.

92. Марданова, М.Т. Влияние бронхиальной астмы на качество жизни у детей / М.Т. Марданова, К.И. Сероева // Успехи современного естествознания. - 2014. - № 6. - С. 49 - 50.
93. Мацук, О.Н. Лечение бронхиальной астмы у детей на современном этапе / О.Н. Мацук, Е.Г. Асирян, О.В. Матющенко // Охрана материнства и детства. - 2014. - № 1. - (23). - С. 94 – 98.
94. Мизерницкий, Ю.Л. Клиническое значение антилейкотриеновых препаратов в современной терапии бронхиальной астмы у детей / Ю.Л. Мизерницкий // Эффективная фармакотерапия. - 2014. - № 21. - С. 16 – 18.
95. Митькина, Л.И. Стандартизация дозированных лекарственных форм для ингаляций в Российской Федерации: Современное состояние и перспективы / Л.И. Митькина, Е.Л. Ковалева, И.А. Прокопов // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. - 2012. - № 1. - С. 53 – 57.
96. Мицкевич, С.Э. Место антилейкотриеновых препаратов в лечении бронхиальной астмы у детей / С. Э. Мицкевич // Вестник Челябинского государственного университета. - 2014. - № 4 (333). - С. 165-168.
97. Молекулярно-генетические основы наследственных заболеваний соединительной ткани, сопровождающиеся частыми переломами / Г.Т. Яхяева, Л.С. Намазова-Баранова, Т.В. Маргиева [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2016. – Т. 15, № 2. – С. 175 – 179.
98. Моногарова, Н.Е. Небулайзерная терапия бронхиальной астмы и хронического обструктивного заболевания легких – расширенные возможности ингаляционной терапии / Н.Е. Моногарова // Новости медицины и фармации. - 2012. - № 435. - С. 25 – 28.
99. Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей алгоритмы диагностики. Тактика ведения проект российских рекомендаций разработан комитетом экспертов педиатрической группы "Дисплазия соединительной ткани" при Российском научном обществе терапевтов /

Т.И. Кадурина, С.Ф. Гнусаев, Л.Н. Аббакумова [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. - 2015. - Т. 10, №1. - С. 5 - 35.

100. Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей алгоритмы диагностики, тактика ведения: Проект Российских рекомендаций // Педиатрия. – 2014. - Т. 93, № 5, Прил. 1. – 39 с.

101. Наследственные нарушения (дисплазии) соединительной ткани. Алгоритмы диагностики / Э.В. Земцовский, Е.В. Тимофеев, Е.Х. Вютрих и др. // Медицина: теория и практика. - 2017. - Т. 2, № 2. - С. 3-8.

102. Наследственные нарушения соединительной ткани. Российские рекомендации // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. - № 8 (6), Прил. 5. - 24 с.

103. Наследственные нарушения соединительной ткани. Российские рекомендации. Всероссийское научное общество кардиологов // Российский кардиологический журнал. – 2012. - № 4 (96), Прил. 1. - 32 с.

104. Насунова, А.Ю. Бронхиальная астма и вирусная инфекция: как и чем лечить? / А.Ю. Насунова, О.С. Дробик, Д.В. Битеева // Астма и аллергия. - 2013. - № 3. - С. 30 - 35.

105. Немедикаментозные методы купирования приступов бронхиальной астмы у детей / А.А. Сависько, А.В. Тараканов, А.А. Лебедеенко, С.Л. Луспикаян // Казанский медицинский журнал. - 2010. – Т. 91, № 4. - С. 495 – 499.

106. Нестеренко, З.В. Дисплазия соединительной ткани и современное течение пневмоний у детей / З.В. Нестеренко // Кубанский научный медицинский вестник. – 2009. - № 6. - С. 62-64.

107. Нечаева, Г.И. Дисплазия соединительной ткани: основные гастроэнтерологические проявления / Г.И. Нечаева, Е.А. Лялюкова, М.Ю. Рожкова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2010. - № 6. - С. 66–69.

108. Нечаева, Г.И. Респираторная патология и дисплазия соединительной ткани: возможна ли единая концепция? / Г.И. Нечаева, М.В. Вершинина, С.Е. Говорова // Пульмонология. - 2010. - № 3. - С. 5–10.

109. Никонова, В.С. Современные ингаляционные способы доставки препаратов при болезнях органов дыхания / В.С. Никонова // Трудный пациент. - 2013. – Т. 11, № 6. - С. 10–14.
110. Новикова, В.И. Гетерогенность аллергии при бронхиальной астме у детей // В.И. Новикова, П.Д. Новиков, Н.Д. Титова // Вестник ВГМУ – 2014. – Т. 13, № 4. – С. 110 – 116.
111. Новикова, В.П. Бронхиальная астма и ожирение у детей / В.П. Новикова, А.Э. Эглит // Вопросы детской диетологии. – 2014. – Т. 12, № 3. – С. 46 – 51.
112. Овсянников, Д.Ю. Дифференциальная диагностика и терапия бронхообструктивного синдрома у детей / Д.Ю. Овсянников, Д.А. Качанова // Медицинский совет. - 2015. - № 1. - С. 22 – 26.
113. Овсянников, Д.Ю. Трудности диагностики и терапии бронхиальной астмы у детей / Д.Ю. Овсянников // Э.Ф. Пульмонология и оториноларингология. – 2012. - № 1. – С. 18 – 24.
114. Орлова, Н.А. Дисплазия соединительной ткани и структурно-функциональное состояние эндотелия как факторы гетерогенности клинической картины у детей с бронхиальной астмой / Н.А. Орлова, Э.И. Эткина, Л.И. Бабенкова // Современная медицина: актуальные вопросы. - 2013. - № 24. – С. 12 – 18.
115. Осипенко, М.Ф. Синдром недифференцированной дисплазии соединительной ткани и функциональные заболевания билиарного тракта / М.Ф. Осипенко, М.И. Скалинская, С.И. Холин // Сибирское медицинское обозрение. - 2011. – Т. 70, № 4. - С. 29-32.
116. Осипова, Г.Л. Бронхиальная астма и вирусная инфекция / Г.Л. Осипова // Астма и аллергия. - 2014. - № 3. - С. 3 - 7.
117. Особенности вегетативной нервной системы у подростков с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / Г.Ю. Калаева, О.И. Хохлова, Н.Д. Васильева [и др.] // Мать и Дитя в Кузбассе. – 2013. - № 1. - С. 13-17.

118. Особенности диагностики диспластических синдромов и фенотипов у лиц старших возрастных групп / Е.В. Вютрих, Е.В. Тимофеев, Е.Л. Беляева [и др.] // Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования. - 2011. – Т. 3, № 4. - С. 130–135.
119. Особенности клинических и лабораторных исследований при бронхиальной астме у детей / Е.Г. Асирян, А.И. Голубева, О.Н. Мацук, О.В. Матющенко // Вестник ВГМУ. - 2014. - Т. 13, № 5. - С. 87 – 91.
120. Особенности оказания медицинской помощи детям с сочетанной патологией / Р.А. Гудков, О.Е. Коновалов // Российский педиатрический журнал. – 2014. - № 4. – С. 38 – 41.
121. Особенности перинатального периода у детей, страдающих бронхиальной астмой различной степени тяжести / Т.В. Косенкова, Е.А. Бойцова, Н.М. Богданова [и др.] // В сборнике: Актуальные вопросы педиатрии и перинатологии сборник работ, посвященный 35-летию ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова». Санкт-Петербург, - 2015. - С. 216 - 225.
122. Особенности проявлений заболеваний пищеварительного тракта у детей с дисплазией соединительной ткани / И.И. Иванова, С.Ф. Гнусаев, Ю.С. Апенченко [и др.] // Вопросы современной педиатрии. - 2012. - Т. 11, № 5. - С. 50 - 55.
123. Особенности развития и течения заболеваний, ассоциированных с дисплазией соединительной ткани, у детей пубертатного возраста / О.В. Сидорович, В.И. Горемыкин, С.Ю. Елизарова, И.В. Королева // Саратовский научно-медицинский журнал. - 2011. - Т. 7, № 1. – С. 123 – 126.
124. Особенности течения заболеваний сердечнососудистой системы у детей с малыми аномалиями сердца / С.Ф. Гнусаев, И.И. Иванова, Л.К. Самошкина и др. // Практика педиатра. - 2016. - № 3. - С. 5 - 9.
125. Особенности течения хронического пиелонефрита у детей и подростков на фоне дисплазии соединительной ткани / Е.П. Тимофеева, Т.И. Рябиченко, Т.В. Карцева, Г.А. Скосырева // Сибирский медицинский журнал. - 2011. - Т. 26, № 3, Вып. 2. - С. 53–56.

126. Острые бронхиты у детей с соединительнотканной дисплазией / А.А. Балдаев, Е.Е. Краснова, В.В. Чемоданов [и др.] // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2012. – Т. 17, № 2. - С. 56-59.
127. Оценка вегетативной нервной системы у детей с бронхиальной астмой в период ремиссии / М.М. Хомич, И.А. Леонова, И.В. Романова, Е.В. Бойцова // Артериальная гипертензия. - 2010. – Т. 16, № 6. – С. 559–564.
128. Оценка влияния схемы фармакотерапии на качество жизни у детей с бронхиальной астмой / Ю.А. Горяинов, Н.А. Мокина, М.А. Гудкова и др. // Современные проблемы науки и образования. - 2015. - № 2-2. - С. 798.
129. Оценка функции внешнего дыхания у детей раннего возраста с острыми бронхитами на фоне дисплазии соединительной ткани / В.В. Чемоданов, Е.Е. Краснова, Е.Б. Копилова [и др.] // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2013. - № 5. - С. 48-51.
130. Панахова, Т.Т. Анамнестические и наследственные особенности у детей, больных бронхиальной астмой / Т.Т. Панахова // Аллергология и иммунология. - 2013. - Т. 14, № 4. - С. 295 – 296.
131. Патологическая извитость внутренних сонных артерий у детей как проявление недифференцированной дисплазии соединительной ткани / Ю.В. Смирнова, В.П. Куликов, А.В. Суворова [и др.] // Педиатрия. – 2007. – Т. 86, № 2. - С. 39-43.
132. Патология грудного отдела аорты при дисплазии соединительной ткани / Г.И. Нечаева, Е.В. Семенова, А.А. Семенкин [и др.] // Российский кардиологический журнал. - 2018. - № 2 (154). - С. 80-90.
133. Патология опорно-двигательного аппарата при синдроме дисплазии соединительной ткани / А.А. Воротников, А.Н. Цымбал, А.Н. Очередник, Г.А. Санеева // Медицинский вестник Северного Кавказа. - 2012. - № 3. – С. 96–100.
134. Петеркова, В.А. Оценка физического развития у детей и подростков : методические рекомендации / В.А. Петеркова, Е.В. Нагаева, Т.Ю. Ширяева ; Российская ассоциация эндокринологов. – М. : 2017. – 15 с.

135. Петровская, М.И. Часто совершаемые ошибки при диагностике и лечении бронхиальной астмы у детей / М.И. Петровская, М.Д. Бакрадзе // Медицинский совет. - 2014. - № 14. - С. 39 - 45.
136. Петруничев, А.Ю. Ларингомаляция и бронхиальная астма у детей / А.Ю. Петруничев, И.В. Макарова, Э.А. Цветков // Российская оториноларингология. - 2010. - № 4 (47). - С. - 76–79.
137. Полиорганные нарушения при дисплазиях соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики. Тактика ведения. Проект российских рекомендаций / Л.Н. Аббакумова, В.Г. Арсентьев, Т.И. Кадурина [и др.] // Педиатр. - 2016. - Т. 7, № 4. - С. 5 - 36.
138. Потапова, Н.Л. Влияние симптомов бронхиальной астмы на качество жизни детей / Н.Л. Потапова, И.Н. Гаймоленко // Забайкальский медицинский вестник. - 2014. - № 1 (23). - С. 106 – 110.
139. Применение современных витаминно-минеральных комплексов у детей с аллергическими болезнями / А.А. Алексеева, Л.С. Намазова-Баранова, Р.М. Торшхоева [и др.] // Вопросы современной педиатрии. - 2010. - Т. 9, № 3. - С. 126 – 130.
140. Проблемы реабилитации детей, страдающих бронхиальной астмой на фоне дисплазии соединительной ткани / Ю.В. Кондусова, Е.С. Грошева, А.В. Крючкова, И.А. Полетаева // Вестник новых медицинских технологий. - 2011. - Т. XVIII, № 2. - С. 282 – 284.
141. Психологические особенности детей с вегетативно-сосудистой дистонией / М.О. Литовченко, Н.В. Филиппова, Ю.Б. Барыльник // Бюллетень медицинских Интернет-конференций. - 2015. - Т. 5, № 5. - С. 698 – 702.
142. Пульмонология детского возраста: проблемы и решения / под ред. Ю.Л. Мизерницкого, А.Д. Царегородцева. - М. : Медпрактика-М, 2013. - Вып. 13. - С. 161 – 165.
143. Развитие хронического гастроудоденита у детей с признаками дисплазии соединительной ткани / Л.А. Трутнева, В.В. Чемоданов, Е.А. Краснова,

О.П. Шлыкова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2010. - № 1. - С. 53-57.

144. Регулярное питание в школе как фактор физического развития детей и подростков: результаты когортного исследования / И.Э. Есауленко, Т.Л. Насташева, О.А. Жданова [и др.] // Вопросы современной педиатрии. - 2016. - Т. 15, № 4. - С. 364 - 370.

145. Редкий случай дисплазии соединительной ткани – аневризма митрально-аортального контакта / А.С. Иванов, С.В. Гламазда, А.В. Лебедева, А.С. Родионов // Детские болезни сердца и сосудов. – 2013. - № 4. - С. 58–61.

146. Роль недифференцированной дисплазии соединительной ткани в развитии патологии позвоночника, сочетающейся с ювенильной глаукомой и миопией / О.Н. Кулешова, А.М. Зайдман, Т.Н. Садовая [и др.] // Хирургия позвоночника. – 2008. - № 1. - С. 80-85.

147. Рычкова, Т.И. Физиологическая роль магния и значение его дефицита при дисплазии соединительной ткани у детей / Т.И. Рычкова // Педиатрия. – 2011. – Т. 90, № 2. - С. 114-120.

148. Рябова, Л.В. Влияние базисной терапии на уровень обмена соединительной ткани у детей с бронхиальной астмой / Л.В. Рябова, М.К. Ермакова, Н.Р. Капустина // Педиатрическая фармакология. – 2009. – Т. 6, № 3. – С. 123 – 125.

149. Сажина, Н.А. Сопоставление клинических показателей и уровня свободнорадикальных процессов у детей раннего возраста с тяжелой бронхиальной астмой на фоне базисной терапии ингаляционными глюкокортикостероидными препаратами / Н.А. Сажина // Российский педиатрический журнал. – 2007. - № 4. - С. 18-21.

150. Самигуллина. Н.В. Анализ клинических особенностей и подходов к диагностике при бронхиальной астме у детей / Н.В. Самигуллина, Р.М. Файзуллина // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. - 2013. - № 7. – С. 57 – 61.

151. Саркисова, О.В. Дисплазия соединительной ткани у детей как фактор риска развития послеоперационных спаечных осложнений / О.В. Саркисова, В.И. Петлах, В.С. Сухоруков // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2011. - № 3. – С. 62–65.
152. Сидорович, О.В. Особенности течения бронхиальной астмы у детей пубертатного возраста на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани / О.В. Сидорович, В.И. Горемыкин // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2013. - № 6. - С. 41-43.
153. Синдром соединительнотканной дисплазии сердца как фактор риска отбора спортсменок в художественной гимнастике / В.С. Василенко, Н.Д. Мамиев, Е.Б. Карповская, А.Б. Шаповалова // Современные проблемы науки и образования. - 2015. - № 3. – С. 240.
154. Сметанкин, А.А. Здоровье без лекарств: Биологическая Обратная Связь / А.А. Сметанкин. – СПб., 2001. – Российская Ассоциация Биологической Обратной связи. – 68 с.
155. Современные подходы к терапии бронхиальной астмы у детей / Е.А. Вишнева, Л.С. Намазова-Баранова, А.А. Алексеева [и др.] // Медицинский совет. – 2014. - № 1. – С. 45 – 50.
156. Современный взгляд на развитие бронхиальной астмы у детей / И.И. Балаболкин, В.А. Булгакова, И.Е. Смирнов [и др.] // Педиатрия. – 2014. – Т. 93, № 3. – С. 92 – 100.
157. Состояние гемодинамики малого круга кровообращения у пациентов с дисплазией соединительной ткани / Г.И. Нечаева, Ю.В. Терещенко, М.В. Вершинина [и др.] // Лечащий врач. – 2011. - № 7. - С. 34-37.
158. Состояние репродуктивной системы у подростков с маркерами недифференцированной дисплазии соединительной ткани / О.А. Генова, Е.В. Ракицкая, Р.В. Учакина, В.К. Козлов // Дальневосточный медицинский журнал. – 2010. - №4. - С. 55 – 59.
159. Состояние спектральных параметров variability сердечного ритма у детей с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / И.И.

Исаев, Г.А. Мурадова, А.И. Мустафаева, М.М. Фаталиева // Світ медицини та біологи. – 2012. - № 4. - С. 22 – 26.

160. Способ объективизации диагностики недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей с помощью количественного метода / О.В. Сидорович, В.И. Горемыкин, С.Ю. Елизарова, О.В. Нестеренко // Международный журнал экспериментального образования. - 2013. - № 11. – С. 53–55.

161. Сравнительная эффективность различных вариантов терапии step up у детей 3-6 лет с бронхиальной астмой / Н.В. Малюжинская, Е.Ю. Блинкова, О.В. Полякова, Д.Н. Вальмер // Волгоградский научный медицинский журнал. - 2013. - № 2. - С. 23 – 26.

162. Суровенко, Т.Н. Новый взгляд на аллерген-специфическую иммунотерапию у детей / Т.Н. Суровенко, Е.Ф. Глушкова // Медицинский совет. - 2016. - № 16. - С. 134 - 140.

163. Существует ли идеальный ингалятор: мнение экспертов ; медицинский форум : XI Конгресс терапевтов Санкт-Петербурга и Северо-Западного федерального округа России // Пульмонология и оториноларингология. - 2012. - № 2. - С. 48 – 53.

164. Тарасова, А.А. Дисплазия соединительной ткани сердца и заболевания щитовидной железы у детей / А.А. Тарасова // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2006. - №4. - С. 42-54.

165. Тарасова, Л.Г. Дисплазия соединительной ткани у детей и риск заболевания туберкулезом / Л.Г. Тарасова, Е.Н. Стрельцова, Ф.С. Ситкалиева // Российский вестник перинатологии и педиатрии.- 2011. - № 1. – С. 54–62.

166. Творогова, Т.М. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани с позиции дизэлементоза у детей и подростков / Т.М. Творогова, А.С. Воробьева // Русский медицинский журнал. – 2012. - № 24. - С. 1215-1221.

167. Терехова, Е.П. Ингаляционные устройства, применяемые в терапии бронхиальной астмы / Е.П. Терехова // Практическая пульмонология. - 2014. - № 4. - С. 45 – 52.

168. Тюрин, А.В. К вопросам патогенеза остеоартрита и дисплазии соединительной ткани / А.В. Тюрин, Р.А. Давлетшин // Медицинский вестник Башкортостана. - 2013. - Т. 8, № 4. - С. 80 – 83.
169. Урясьев, О.М. Генетические факторы в развитии бронхиальной астмы: значение синтаз оксида азота / О.М. Урясьев, А.В. Шаханов, А. И Рогачиков // Земский врач. - 2015. - № 1 (25). - С. 20 - 23.
170. Файзуллаева, Н.Х. Особенности тиреоидного статуса у детей с бронхиальной астмой / Н.Х. Файзуллаева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2010. - № 5. - С. – 55 – 57.
171. Файзуллина, Р.М. Контроль эффективности базисной противовоспалительной терапии у детей, больных бронхиальной астмой / Р.М. Файзуллина, Н.В. Самигуллина // Медицинский вестник Башкортостана. - 2014. - Т. 9, № 6. - С. 38 – 41.
172. Фармакогенетика и индивидуализированный подход к терапии бронхиальной астмы / И.И. Балаболкин, В.А. Булгакова, В.Г. Пинелис [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. - 2017. - Т. 16, № 2. - С. 20 - 31.
173. Фармакоэкономический анализ применения омализумаба у детей, больных тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмой: данные реальной клинической практики в России / А.С. Колбин, Л.С. Намазова-Баранова, Е.А. Вишнёва [и др.] // Педиатрическая фармакология. - 2016. - Т. 13, № 4. - С. 345 - 353.
174. Фомина, Д.С. Бронхиальная астма и коморбидные состояния: дифференцированный подход к ведению пациентов / Д.С. Фомина, Е.В. Ястребова, Е.Н. Бобрикова // Лечебное дело. – 2015. - № 1. – С. 69 – 74.
175. Халафян, А.А. STATISTICA 6. Математическая статистика с элементами теории вероятности. Учебник. / А.А. Халафян. – М. : Издательство Бином, 2011. – 496 с.
176. Хоха, Р.Н. Распространенность эпидемиологических показателей бронхиальной астмы у детей 6-7 лет / Р.Н. Хоха, Н.С. Парамонова // Журнал

Гродненского государственного медицинского университета. – 2014. - № 3. – С. 96 – 99.

177. Цыбульская, Т.Е. Оценка фенотипических маркеров синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей с приобретенной миопией / Т.Е. Цыбульская, Н.Г. Завгородняя, Е.Е. Пашкова // Офтальмологический журнал. - 2017. - № 2 (475). - С. 12 - 17.

178. Чемоданов, В.В. Конституциональная типология, наследственная предрасположенность и соединительнотканная дисплазия у детей: история изучения / В.В. Чемоданов, Е.Е. Краснова, И.С. Горнаков // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2013. – Т. 18, № 2. - С. 62 – 65.

179. Чемоданов, В.В. Принципы диагностики и тактика сопровождения детей с соединительнотканными дисплазиями / В.В. Чемоданов, Е.Е. Краснова // Вестник Ивановской медицинской академии. - 2015. – Т. 20, № 4. - С. 5 - 14.

180. Чернозубова, Н.Ю. Расстройства вегетативной нервной системы у детей с кардиальными проявлениями недифференцированной соединительнотканной дисплазией / Н.Ю. Чернозубова // Сибирское медицинское обозрение. - 2011. – Т. 72, № 6. - С. 27 – 30.

181. Шабалов, Н.П. Современное состояние проблемы дисплазий соединительной ткани и значение данной патологии для клинической практике педиатра / Н.П. Шабалов, Н.Н. Шабалова // Педиатрия. – 2013. – Т. 92, № 4. – С. 6 - 13.

182. Шанова, О.В. Анализ аритмий при кардиальной дисплазии у детей с бронхиальной астмой / О.В. Шанова, А.Ф. Бабцева // Амурский медицинский журнал. - 2014. - № 4 (8). - С. 81 - 83.

183. Шибельгут, Н.М. Клинико-биохимические проявления недифференцированных форм дисплазии соединительной ткани у беременных с варикозной болезнью вен малого таза / Н.М. Шибельгут // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2010. – Т. 6, № 1. - С. 56-60.

184. Шишиморов, И. Н. Оценка эффективности фармакотерапии бронхиальной астмы у детей на фоне коррекции дефицита магния / И. Н. Шишиморов, А.А. Перминов, И.В. Нефедов // Саратовский научно-медицинский журнал. - 2014. - № 10. (1). - С. 211 – 214.
185. Экономическая оценка влияния коррекции сопутствующего дефицита магния на эффективность базисной терапии неконтролируемой бронхиальной астмы у детей / В.И. Петров, И. Н. Шишиморов, О.В. Магницкая, Ю.В. Пономарева // Фармакоэкономика. - 2014. - Т. 7, № 1. - С. 21–25.
186. Эффективность комбинированной терапии бронхиальной астмы у детей в условиях реальной амбулаторной практики / Н.А. Геппе, Н.Г. Колосова, А.Р. Денисова [и др.] // Медицинский совет. - 2014. - № 14. - С. 50 – 56.
187. Яковлев, В.М. Системные дисплазии соединительной ткани: актуальность проблемы в клинике внутренних болезней / В.М. Яковлев, Г.И. Нечаева // Сибирский медицинский журнал. – 2011. – Т. 26, № 3, вып. 2. - С. 9-12.
188. Яковлева, Л.В. Оценка патологии физического развития детей с позиции врача педиатра / Л.В. Яковлева, Л.Д. Изотова, О.А. Малиевский // Забайкальский медицинский вестник. - 2015. - № 4. - С. 97 - 105.
189. Яковлева, Л.В. Частота патологии физического развития детей подросткового возраста Республики Башкортостан / Л.В. Яковлева, Л.Д. Изотова, О.А. Малиевский // Медицинский вестник Башкортостана. - 2015. - Т. 10, № 5 (59). - С. 9 - 12.
190. Ящук, А.В. Патогенетическое обоснование кинезотерапии на этапе долговременной реабилитации детей с бронхиальной астмой / А.В. Ящук, С.Н. Ежов, Т.А. Гвозденко // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. - 2014. – Вып. 54. - С. 42 – 47.
191. Armon, K. Identifying heritable connective tissue disorders in childhood / K. Armon, P. Bale // Practitioner. –2012. - Vol.256(1752). – P. 19-23.
192. Association of carbon monoxide levels with allergic diseases in children / J. Kim ,Y. Han, S.C. Seo [et al.] // Allergy Asthma Proc. – 2016. – Vol. 37(1). – P.1-7.

193. Association of polycyclic aromatic hydrocarbons and asthma among children 6-19 years: NHANES 2001-2008 and NHANES 2011-2012 / H. Liu, C. Xu, Z.Y. Jiang, A. Gu // *Respir. Med.* – 2015. – Nov. 10. - P. S0954-6111(15).
194. Asthma and overweight/obese: double trouble for urban children / E.N. Wiesenthal, M. Fagnano, S. Cook, J.S. Halterman // *J. Asthma.* –2016. - Jan 20. – P.1-7.
195. Asthma Exacerbations and Symptom Variability in Children Due to Short-term Ambient Air Pollution Changes in Ostrava / H. Velická, V. Puklová, J. Keder [et al.] // *Cent. Eur. J. Public Health.* –2015. - Vol.23(4). – P.292-8.
196. Budesonide suspension nebulization treatment in Chinese pediatric patients with cough variant asthma: a multi-center observational study / X. Zhou, J. Hong, H. Cheng [et al.] // *J. Asthma.* – 2016. - Vol. 20. – P. 1-6.
197. Castori, M. Ehlers-Danlos syndrome(s) mimicking child abuse: Is there an impact on clinical practice? / M. Castori // *Am. J. Med. Genet. C Semin Med. Genet.* – 2015. - Vol. 169 (4). – P. 289-92.
198. Cattalini, M. When flexibility is not necessarily a virtue: a review of hypermobility syndromes and chronic or recurrent musculoskeletal pain in children / M. Cattalini, R. Khubchandani, R. Cimaz // *Pediatr. Rheumatol. Online J.* –2015. – Vol. 13(1). – P. 40.
199. Characteristics of the autonomic nervous system state in children with myopia associated with undifferentiated connective tissue dysplasia [Article in Russian] / G.V. Poryadin, O.A. Boginskaya, S.A. Obruchov [et al.] // *Patol. Fiziol. Eksp. Ter.* –2013. - Vol.(3). – P.27-31.
200. Classic and non-classic forms of mitral valve prolapse / G.I. Tagarakis, I. Karantzis, F. Tsolaki [et al.] // *Anadolu Kardiyol Derg.* – 2012. - Vol. 12(1). – P. 2-4.
201. Comparison of the effects of subcutaneous and sublingual immunotherapy on immunological responses in children with asthma / Q. Miao, J. Wang, W. Xu [et al.] // *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* – 2015. - Vol. 17(11). - P. 1210-6.

202. Cook, J. Pathogenesis and prevention strategies of severe asthma exacerbations in children / J. Cook, S. Saglani // *Curr Opin Pulm Med.* –2016. – Vol. 22(1). – P. 25-31.
203. Copy number variants in association with type 1 collagenopathy: Atypical osteogenesis imperfecta / M. Balasubramanian, A. Cartwright, K. Smith [et al.] // *Am. J. Med. Genet A.* –2016. – Vol. 170(2). – P. 476-81.
204. De Backer, J. Cardiovascular characteristics in Marfan syndrome and their relation to the genotype / J. De Backer // *Verh K Acad Geneeskd Belg.* –2009. – Vol. 71(6). – P. 335-71.
205. de Freitas Dantas Gomes, E.L. Evaluation of functional, autonomic and inflammatory outcomes in children with asthma / E.L. de Freitas Dantas Gomes, D. Costa // *World J Clin Cases.* –2015. – Vol.3(3). – P.301-9.
206. Defective initiation of glycosaminoglycan synthesis due to B3GALT6 mutations causes a pleiotropic Ehlers-Danlos-syndrome-like connective tissue disorder / F. Malfait, A. Kariminejad, T. Van Damme [et al.] // *Am. J. Hum. Genet.* – 2013. – Vol. 92(6). – P. 935-45.
207. Diagnosis and management of asthma in preschoolers: A Canadian Thoracic Society and Canadian Paediatric Society position paper / FM. Ducharme, SD. Dell, D. Radhakrishnan [et al.] // *Paediatr. Child Health.* –2015. – Vol.20(7). – P. 353-71.
208. Direct medical cost of Thai pediatric asthma management: a pilot study / P. Puranitee, W. Kamchaisatian, W. Manuyakorn [et al.] // *Asian Pac. J. Allergy Immunol.* –2015. – Vol. 33(4). – P. 296-300.
209. Effects of nebulized budesonide as an adjunct to standard treatment of asthma exacerbations: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial / M. Akhtaruzzaman, S.U. Ahmed, M.A. Hoque [et al.] // *Mymensingh Med. J.* – 2014. – Vol. 23(3). – P. 418-25.
210. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy in children / S. Arasi, G. Passalacqua, L. Caminiti [et al.] // *Expert Rev Clin Immunol.* – 2016. – Vol. 12(1). – P. 49-56.

211. The efficacy of aerobic training in improving the inflammatory component of asthmatic children. Randomized trial / L.B. Andrade, M.C. Britto, N. Lucena-Silva [et al.] // *Respir. Med.* –2014. – Vol.108(10). – P. 1438-45.
212. Evaluation of inhaler technique, adherence to therapy and their effect on disease control among children with asthma using metered dose or dry powder inhalers / M. Capanoglu, E. Dibek Misirlioglu, M. Toyran [et al.] // *J. Asthma.*– 2015. – Vol. 52(8). – P. 838-45.
213. Fitzpatrick, A.M. Severe Asthma in Children: Lessons Learned and Future Directions / AM. Fitzpatrick // *J. Allergy Clin. Immunol Pract.* –2016. – 4(1). – P.11-9.
214. Gastro-oesophageal reflux and worse asthma control in obese children: a case of symptom misattribution? [Electronic resource] / J.E. Lang, J. Hossain, J.T. Holbrook [et al.] // *Thorax.* – 2016. - Feb 1. - Mode of access: <https://yandex.ru/search/?lr=68&msid=1464143379.50057.22871.8489&tex>.
215. Gender differences in the perception of asthma and respiratory symptoms in a population sample of asthma patients in four Brazilian cities / L.R. Zillmer, M.R. Gazzotti, O.A. Nascimento [et al.] // *J. Bras. Pneumol.* –2014. - Vol.40(6). – P.591-8.
216. Grasemann, H. Metabolic origins of childhood asthma / H. Grasemann // *Mol. Cell Pediatr.* – 2015. - Dec;2(1). - P.6.
217. Implementation of a Policy Change: Replacement of Nebulizers by Spacers for the Treatment of Asthma in Children / O. Breuer, D. Shoseyov, E. Kerem, R. Brooks // *Isr. Med. Assoc. J.* –2015. – Vol.17(7). – P. 421-4.
218. Improved Control of Childhood Asthma with Low-Dose, Short-Term Vitamin D Supplementation: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial [Electronic resource] / H. Tachimoto, H. Mezawa, T. Segawa [et al.] // *Allergy.* – 2016. – Feb. 3. – Mode of access: <https://yandex.ru/search/?lr=68&msid=1464142909.51763.22878.14722&text>.

219. Increased vertebral artery tortuosity index is associated with adverse outcomes in children and young adults with connective tissue disorders / S.A. Morris, D.B. Orbach, T. Geva [et al.] // *Circulation*. – 2011. - Vol. 124(4). – P. 388-96.
220. Increased exhaled breath temperature in subjects with uncontrolled asthma / A. Yañez, J.B. Soriano, G.García [etal.] // *Int. J.Tuberc. LungDis*. – 2013. - № 17(7). – P. 969-72.
221. Lee, A. Prenatal stress and childhood asthma risk: taking a broader view / A. Lee, R.J. Wright // *Eur. Respir. J*. – 2016. – Vol. 47(2). – P. 406-9.
222. Living with joint hypermobility syndrome: patient experiences of diagnosis, referral and self-care / R.H. Terry, S.T. Palmer, K.A. Rimes [et al.] // *Fam. Pract*. – 2015. – Vol. 32(3). – P. 354-8.
223. Marković, D. Oral Health in Children with Asthma / D. Marković, T. Perić, A. Sovtić [et al.] // *Srp. Arh. Celok Lek*. – 2015. – Vol. 143(9-10). – P. 539-44.
224. Mobile-based asthma action plans for adolescents / A.J. Burbank, S.D. Lewis, M. Hewes [et al.] // *J. Asthma*. – 2015. – Vol.52(6). – P.583-6.
225. Mutations in B3GALT6, which encodes a glycosaminoglycan linker region enzyme, cause a spectrum of skeletal and connective tissue disorders / M. Nakajima, S. Mizumoto, N. Miyak [et al.] // *Am. J. Hum. Genet*. – 2013. - Vol. 92(6). – P. 927-34.
226. Negative impact of asthma on patients in different age groups / M.B. Alith, M.R. Gazzotti, F. Montealegre // *J. Bras. Pneumol*. – 2015. – Vol. 41(1). – P. 16-22.
227. Plasma and urinary glycosaminoglycans in the course of juvenile idiopathic arthritis / K. Winsz-Szczotka, K. Kuźnik-Trocha, K. Komosińska-Vassev [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun*. – 2015. - Vol. 458(3). – P. 639-43.
228. Plasma total thiol pool in children with asthma: Modulation during montelukast monotherapy / F. Dilek, E. Ozkaya, A. Kocyigit [et al.] // *Int. J. Immunopathol Pharmacol*. – 2016. – Vol. 29(1). – Vol. 84-9.
229. Preliminary study on pathogenesis of bronchial asthma in children / Y.F. Ren, H. Li, X.H. Xing [et al.] // *Pediatr Res*. – 2015. – Vol.77(4). – P. 506-10.

230. Prevalence of generalized joint hypermobility in school-aged children from east-central European region / A. Gocentas, N. Jascaniniene, M. Pasek [et al.] // *Folia Morphol (Warsz)*. – 2015. - Sep 14.
231. Safety of house dust mite sublingual immunotherapy standardized quality tablet in children allergic to house dust mites / J. Maloney, B.M. Prenner, D.I. Bernstein [et al.] // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* – 2016. - Vol.116(1). - P. 59-65.
232. Serum 25-hydroxyvitamin D and CD4+CD25(+high) FoxP3 + Regulatory T cell as Predictors of Severity of Bronchial Asthma in Children / A.M. Ismail, S.S. Aly, H.M. Fayed, S.S. Ahmed // *Egypt. J. Immunol.* – 2015. - Vol. 22(1). – P. 9-18.
233. Sevelsted, A. Risk of Asthma from Cesarean Delivery Depends on Membrane Rupture [Electronic resource] / A. Sevelsted, J. Stokholm, H. Bisgaard // *J. Pediatr.* – 2016. - Jan 26. Pii. - Mode of access: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S002234761501656X>
234. Severe osteogenesis imperfecta Type-III and its challenging treatment in newborn and preschool children. A systematic review / J.J. Sinikumpu, M. Ojaniemi, P. Lehenkar, S. Werlo // *Injury.* – 2015. – Vol. 46(8). – P. 1440-6.
235. Silverman, N.H. Echocardiography of congenital mitral valve disorders: echocardiographic-morphological comparisons / N.H. Silverman // *Cardio. Young.* – 2014. – Vol. 24(6). - P. 1030-48.
236. Survey of asthma management in Thailand – the asthma insight and management study / W. Boonsawat, P.J Thompson, U. Zaeoui [et al.] // *Asian Pac .J. Allergy Immunol.* – 2015. – Vol. 33(1). – P.14-20.
237. A systematic review of lung function testing in asthmatic young children / I. Ioan, S. Varechova, F. Marchal, D.A. Pleşca // *Pneumologia.* - 2015. - Vol. 64(2). - P. 8-12.
238. Tocchioni, F. Pectus excavatum and MASS phenotype: an unknown association / F. Tocchioni, M. Ghionzoli, G. Pepe, A. Messineo // *J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech. A.* – 2012. - Vol. 22(5). – P. 508-13.

239. Virus and Mycoplasma pneumoniae prevalence in a selected pediatric population with acute asthma exacerbation / E. Duenas Meza, C.A. Jaramillo, E. Correa [et al.] // J.Asthma. – 2016. - Jan 22. – P. 1-8.
240. von Oettingen, J.E. Skeletal dysplasia, global developmental delay, and multiple congenital anomalies in a 5-year-old boy-report of the second family with B3GAT3 mutation and expansion of the phenotype / J.E. von Oettingen, W.H. Tan, A. Dauber // Am. J. Med. Genet A. – 2014. - Vol. 164A(6). – P. 1580-6.
241. Vorster, A.A. Spondyloepimetaphyseal dysplasia with joint laxity (Beighton type); mutation analysis in eight affected South African families / A.A. Vorster, P. Beighton, R.S. Ramesar // Clin. Genet. – 2015. - Vol. 87(5). – P. 492-5.
242. Wang, J. Impact of obesity on response to therapy and pulmonary function in children with asthma / J. Wang, J.H. Pan // Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.– 2016. – Vol. 18(1). - P. 55-60.
243. WHO AnthroPlus for personal computers Manual: Software for assessing growth of the world,s children and adolescents. Geneva: WHO, 2009 (<http://www.who.int/growthref/tools/en/>).
244. β 2-agonists in childhood asthma / M. Miraglia Del Giudice, G. Campana, F. Galdo [et al.] // J. Biol. Regul. Homeost. Agents. – 2015. – Vol. 29, Suppl 1. – P. 137-41.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1

Анкета

Паспортные данные:

Дата заполнения

Номер карты

Ф.И.О.

Возраст (дата рождения)

Домашний адрес:

Телефон.

ФИО матери (отца)

Жилищные условия (плесень, пассивное курение, домашние животные)

Анамнез жизни:

Течение беременности и родов

Перенесенные заболевания в период новорожденности

Вскармливание:

- Естественное до _____ месяцев. Искусственное с _____ месяцев

Перенесенные заболевания;

Наследственность: по аллергическим заболеваниям и соединительнотканым нарушениям

Аллергологический анамнез:

Сопутствующие заболевания:

Объективный осмотр:

Состояние при поступлении:

- ✓ удовлетворительное
- ✓ средней степени
- ✓ тяжелое

Кожа: бледная / бледно-розовая / цианоз периоральный, периорбитальный, акроцианоз, высыпания.

Лимфатические узлы

Ротоглотка спокойно / гиперемия слизистой. Гипертрофия миндалин 1 / 2 / 3 степени

Носовое дыхание, отделяемое, заложенность

Дыхание везикулярное, жесткое, ослабленное. Хрипы сухие, влажные

Границы ОСТ: соответствуют / расширены

ЧСС _____ Тоны ритмичные / нет, ясные / приглушенные / глухие _____ шум

Язык чистый, обложен налетом (белый, желтый)

Живот мягкий, вздутый / не вздутый, болезненный / безболезненный

Печень нормальных размеров / ниже края реберной дуги на _____ см.

Селезенка + / -

Мочеиспускание свободное, безболезненное / болезненное

Стул:

Физическое развитие:

Рост - Вес – Окр. груди – Окр. головы -

Заключение:

Анамнез заболевания:

Начало заболевания (сколько лет болеет)

Количество обострений в неделю, месяц, год

Базисная терапия

Использование быстродействующих бронходилататоров (за последний месяц)

Показатели суточной ПФМ л/мин (дневник); 100-80% - «зеленая» зона, 80-60% - «желтая» зона, ниже 60% - «красная» зона.

Клинический диагноз:

Основной

Сопутствующий

АСТ (дата _____) заключение:

ФВД (дата _____) заключение:

Rg ОГК (дата _____) заключение:

Суточная ПФМ _____ заключение:

Скарификационные пробы для выявления причинно-значимых аллергенов (дата _____) заключение:

Биохимия крови – sGAG (№ _____ дата _____)

Биохимия крови – HA (№ _____ дата _____)

Памятка пациента

1) Соблюдение режима дня:

- утренняя гимнастика
- чередование умственной и физической нагрузки (40-45 мин)
- ограничение времени пользования персональным компьютером (до 40 мин. в день)
- прогулки на свежем воздухе (не менее 2 ч)
- полноценный ночной сон (не менее 9 ч)
- рекомендуется короткий отдых днем

2) Диетотерапия; ежедневное употребление мяса, рыбы, 2-3 раза в неделю крепкие бульоны, заливные блюда из мяса и рыбы, фасоль, оливковое, кунжутное, сливочное масло (при отсутствии реакции и непереносимости).

3) Выполнение комплекса упражнений ежедневной утренней зарядки (приложение 4).

4) Дополнительно не запрещено заниматься любым видом спорта, создавая определенные условия.

Предпочтительно: плавание, ходьба, прогулочные лыжи, велосипед, бадминтон, ушу.

Нецелесообразно: групповые виды спорта связанные с большой вероятностью травм, балет и танцы.

Противопоказано: тяжелая атлетика, спринтерские нагрузки, дайвинг, прыжки в воду и с парашютом, горные лыжи, футбол, хоккей, конные виды спорта.

Не рекомендуются: прыжки, баскетбол, борьба каратэ и др.

Приложение 3

Комплекс физических упражнений – курс 90 дней, в сочетании с компьютеризированной пульсотаксиметрией с биологической обратной связью «Тренажер дыхания с БОС» - курс 14 дней

1. Исходное положение (ИП) – основная стойка (ОС) проверка осанки у зеркала, затем у гимнастической стенки или у стены без плинтуса. 2-3 раза.
2. Ходьба по кругу с правильной осанкой в течение 1 минуты.
3. Ходьба на носках с разведенными руками, немного сближая лопатки 30 - 40 сек.
4. Ходьба на пятках с согнутыми пальцами стопы 20 – 30 сек.
5. ИП стоя, ноги расставить в стороны, руки опустить вдоль туловища. Медленно прямые руки поднять вперед и вверх, ладонями вовнутрь – вдох, опустить руки через стороны вниз (выдох). Вдох через нос, выдох через губы, сложенные в трубочку 5 – 8 раз.
6. ИП стоя, ноги на ширине плеч, стопы параллельно, руки согнуты в локтевых суставах, кисти сжаты в кулаки. Поочередное резкое, 6 – 8 раз выбрасывание вперед рук – «бокс».
7. ИП лежа на спине, голова лежит ровно, плечи опущены, руки вдоль тела, ладони обращены вверх, ноги прямые. Одновременно сгибание пальцев рук и ног. 8 – 10 раз.
8. ИП лежа на спине, одна рука на груди, другая на животе, выполнять дыхательные упражнения 4 – 5 раз.
9. ИП лежа на спине, руки за головой, локти прижать к полу, ноги вместе. Одновременное сгибание и разгибание ног в коленных и тазобедренных суставах 6 – 8 раз.
10. ИП лежа на животе, поочередно поднимать прямые ноги 4 – 6 раз в медленном темпе.
11. ИП лежа на животе, руки вдоль тела, ладони вниз, лоб касается пола, слегка подтянуться головой вперед, прогнуться в грудном отделе, отвести плечи назад, сблизить локти, слегка приподнять прямые ноги, вернуться в ИП 4 - 6 раз.
12. ИП лежа на спине, дыхательные упражнения 3 – 4 раза.
13. ИП лежа на спине, «велосипед» 6 – 8 раз.
14. ИП лежа на спине, дыхательные упражнения 4 – 5 раз.
15. ИП лежа на спине, руки согнутые в локтях, прогнуться с упором на локти и пятки – «мостик» 3 – 4 раза.
16. ИП лежа на спине, дыхательные упражнения 4 – 5 раз.
17. ИП лежа на спине, ноги прямые, руки за головой, поочередно приподнимать прямые ноги 10 – 12 раз.
18. ИП лежа на спине, дыхательные упражнения 4 – 5 раз.
19. ИП сидя руки к плечам, в руках гантели. После вдоха на выдохе делают вращательные движения в плечевых суставах то в одну, то в другую сторону.
20. ИП сидя на стуле, ноги вытянуты и расставлены на ширину плеч, в руках гантели. Развести руки в стороны – умеренный вдох, на медленном выдохе достать гантелью носок то правой, то левой ноги.
21. ИП сидя на стуле. После вдоха на выдохе наклонить туловище вправо, усиливая наклон поднятой вверх рукой. Повторить тоже упражнение влево 4 – 5 раз.
22. ИП сидя на стуле. После умеренного вдоха на медленном выдохе «ходьба» сидя с произношением то гласных, то шипящих букв.
23. ИП сидя на стуле. Ноги вместе, вытянуты вперед, руки на коленях. На вдохе поднять палку над головой, на медленном выдохе наклониться вперед, доставая палкой стопы. На выдохе произносить гласные (у, и), и шипящие (щ, ч) буквы.
24. ИП сидя расслабить все мышцы, закрыть глаза, опустить плечи, спокойное дыхание.

Пульсотаксиметр компьютеризированный с биологической обратной связью (Пк-БОС – «Тренажер дыхания с БОС», для выработки диафрагмально-релаксационного типа дыхания (прибор КС-04) [50, 52, 151].