

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

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Иркутск – 2018

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации и Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Ирина Кимовна Богомолова

Научный консультант:

доктор медицинских наук

Анна Валерьевна Погодина

Официальные оппоненты:

Мартынович Наталья Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Иркутская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра педиатрии №1, заведующая

Эверт Лидия Семеновна - доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера», клиническое отделение соматического и психического здоровья детей, главный научный сотрудник

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «__» _____ 2018 года в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 001.038.02 при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» по адресу: 664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного научного учреждения "Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека" и на сайте www.health-family.ru.

Автореферат разослан «__» _____ 2018 года

Ученый секретарь

диссертационного совета,

доктор биологических наук

Гребенкина Людмила Анатольевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Неуклонный рост распространенности бронхиальной астмы (БА) [Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы, 2014; Хоха Р.Н., 2014], оказывающей существенное влияние на качество жизни пациентов, эмоциональные и социальные аспекты семьи обосновывает актуальность проблемы [Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика: Национальная программа, 2017; Хаитов Р.Н., 2008; Zillmer L.R., 2014; Grasemann H., 2015]. В настоящее время выделяют такие фенотипы БА, как аспириновый, эозинофильный, неэозинофильный и др., что помогает уточнить характер течения заболевания и выбрать оптимальную терапию [Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика: Национальная программа, 2017]. 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 [Василенко Г.П., 2010; Вершинина М.В., 2011; Дисплазия соединительной ткани: руководство для врачей, 2009; Кондусова Ю.В., 2009; Сидорович О.В., 2013].

Многочисленными исследованиями установлено негативное влияние дисплазии соединительной ткани (ДСТ) на течение, прогноз и лечение заболеваний различных органов и систем [Арсентьев В.Г., 2009; Дисплазия соединительной ткани: руководство для врачей, 2009; Кондусова Ю.В., 2009; Горемыкин И.В., 2012; Armon K., 2012; Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей алгоритмы диагностики, тактика ведения: Проект Российских рекомендаций, 2014; Кильдиярова Р.Р., 2015; Намазова-Баранова Л.С. и др., 2015]. Это особенно справедливо для болезней, вовлекающих наиболее коллагенизированные системы организма: дыхательную систему и желудочно-кишечный тракт [Почивалов А.В., 2013, Кондусова Ю.В., 2009; Нечаева Г.И., 2010; Асирян Е.Г. 2014]. Показано, что наличие ДСТ способствует раннему развитию осложнений и тяжелых форм БА, вызывает трудности подбора программ ведения как взрослых [Василенко Г.П., 2010; Вершинина М.В., 2011; Нечаева Г.И., 2010; Яковлев В.М., 2011], так и детей [Орлова Н.А., 2013; Иванникова А.С., 2015]. Определено, что и заболевания органов пищеварения, коморбидные с ДСТ, характеризуются ранним дебютом, высокой частотой обострений и склонностью к деструктивным поражениям слизистой оболочки [Трутнева Л.А., 2010; Иванова И.И. и др., 2012].

Вместе с тем, отсутствуют сведения о характерных синдромах, фенотипах и выраженности ДСТ, патогномичных для разных заболеваний детского возраста, в связи с чем представляло интерес проведение анализа соединительнотканых проявлений при болезнях органов ды-

хания и сравнение с данными, полученными при обследовании детей с заболеваниями органов пищеварения [Нечаева Г.И., 2010; Чемоданов В.В., 2015].

Степень разработанности темы. Особенности соединительнотканых нарушений при БА остаются недостаточно изученными. Немногочисленны 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 [Луценко М.Т. и др., 2008].

В поддержании структуры соединительной ткани неоспорима роль нутрициальных 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 [Нечаева Г.И. и др., 2009; Рычкова Т.И., 2011]. В литературе отмечена значимость лечебной физкультуры для пациентов с соединительноткаными нарушениями [Дисплазия соединительной ткани: руководство для врачей, 2009; Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей алгоритмы диагностики, тактика ведения: Проект Российских рекомендаций, 2014].

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

Цель работы: 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 пре-

парата 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, торакодиафрагмальный 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 sGAG и HA 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 sGAG и HA 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 sGAG и HA с тяжелыми, неконтролируемыми формами бронхиальной астмы на фоне дисплазии соединительной ткани 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 sGAG и HA 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 диспла-

зии 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.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Характеристика клинического материала. Диссертационное исследование выполнено на кафедре педиатрии лечебного и стоматологического факультетов ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 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» 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 Хельсинской 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.

Всего обследовано 124 ребенка в возрасте от 7 до 14 лет, разделенных на 4 группы: I группа (основная) – 35 (28,2%) пациентов с БА, ассоциированной с ДСТ; II группа (группа сравнения) – 31 (25%) ребенок с БА без признаков соединительнотканной дисплазии; III группа (группа сравнения) – 29 (23,4%) детей с хроническими заболеваниями органов пищеварения, ассоциированными с ДСТ, IV группа (группа контроля) - 29 (23,4%) пациентов I группы здоровья. Все группы сопоставимы по полу и возрасту детей. Информированное согласие родителей (законных представителей) ребенка до 14 лет служило обязательным условием участия в исследовании и проведении дополнительных диагностических вмешательств. Обследование включало опрос пациентов, детализацию жалоб, изучение анамнеза жизни и заболевания с применением специально разработанной анкеты. Этапы дизайна исследования представлены на рисунке 1.

Физическое развитие оценивалось по программе Всемирной организации здравоохранения «WHO AnthroPlus», позволяющей выявлять как нормальное физическое развитие, так и патологию роста и расстройства питания [Малиевский О.А., 2015; Петеркова В.А., 2017]. Определение конституциональных типов проводили на основании данных осмотра и вычисления индекса Пинье (ИП) [Нечаева Г.И., и др., 2009].

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).

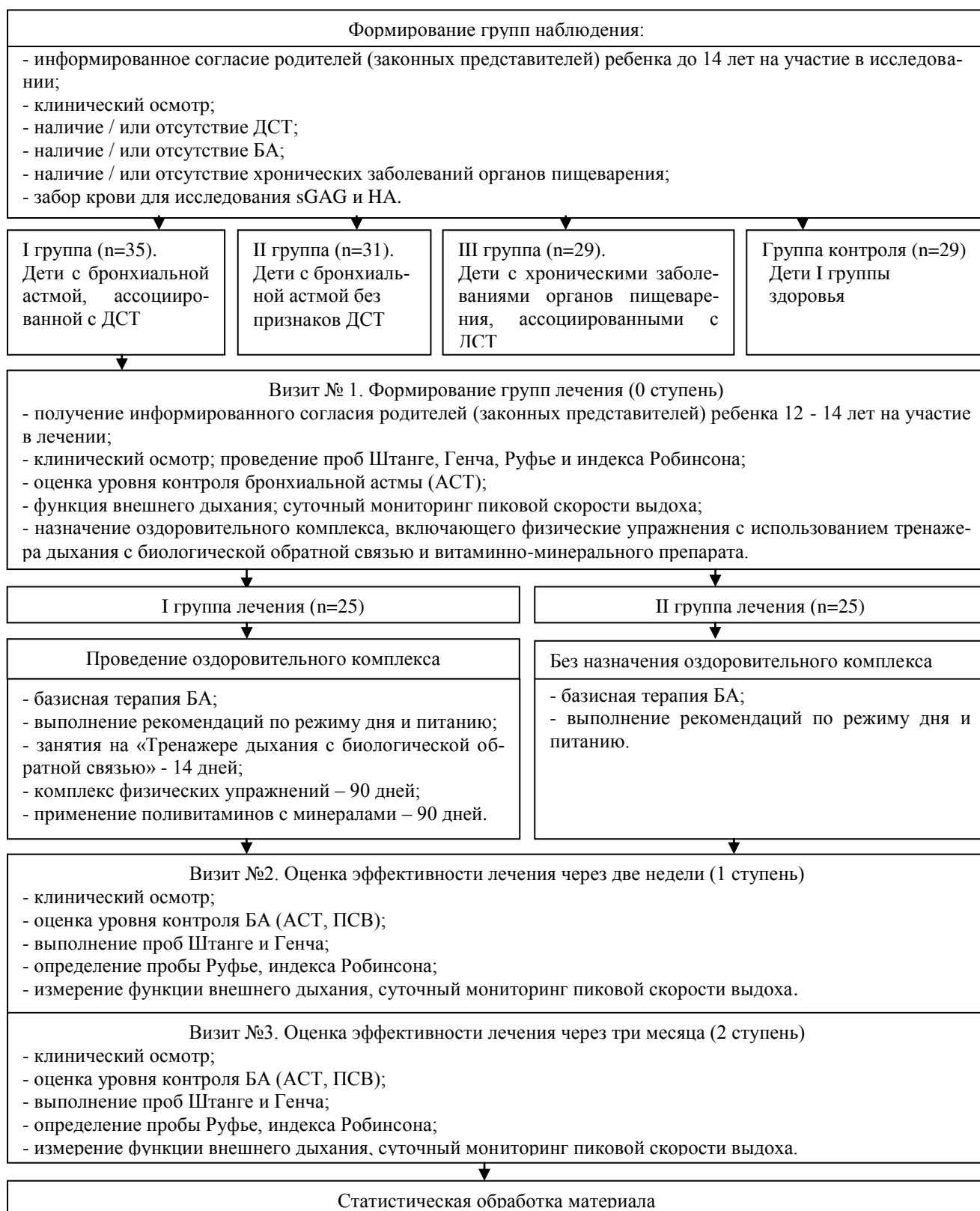


Рисунок 1 - Дизайн исследования

Всем детям с БА по стандартным методикам проводили скарификационные пробы для выявления причинно-значимых аллергенов, исследовали функцию внешнего дыхания с помощью спирометрического модуля Custo vit (Германия), выполняли суточный мониторинг пиковой скорости выдоха (ПСВ) методом пикфлоуметрии с заполнением дневника показателей и расчетом суточной вариабельности пиковой скорости выдоха (Δ ПСВ).

Детям со средней и тяжелой степенью БА подбирались и проводилась базисная терапия комбинированными порошковыми препаратами (будесонид+формотерол или флутиказона пропионат+сальметерол) в дозах, соответствующих возрасту и степени тяжести заболевания. Все пациенты прошли обучение в Астма-школе [Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика: Национальная программа, 2017; Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы, 2014].

Согласно существующим рекомендациям выявляли признаки, синдромы, фенотипы и степень выраженности ДСТ [Нечаева Г.И., и др., 2009; Дисплазия соединительной ткани: руководство для врачей, 2009; Наследственные нарушения соединительной ткани. Российские рекомендации, 2012].

Висцеральные признаки ДСТ у детей с БА 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 заключений пульмонолога, аллерголога-иммунолога, гастроэнтеролога, окулиста, хирурга, ортопеда, эндокринолога, невролога, оториноларинголога, кардиолога, осуществляющих диспансерное наблюдение пациентов.

Лабораторные методы исследования. 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). 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. 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 БА на фоне ДСТ разработан оздоровительный

комплекс, включающий выполнение установленных рекомендаций по питанию и режиму дня, обучение диафрагмально-релаксационному типу дыхания на «Тренажере дыхания с БОС» (курс 14 дней), проведение физических упражнений и применение поливитаминов с минералами (курс 90 дней). Для подтверждения эффективности предложенного оздоровительного комплекса 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 (табл. 1).

Результативность применения оздоровительного комплекса проводили с использованием 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 оздоровительного комплекса.

Таблица 1 – Сравнительная характеристика групп лечения пациентов 12-14 лет с бронхиальной астмой на фоне дисплазии соединительной ткани (Me, [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
Длительность БА (годы)			7 [5; 10]	7 [5; 7]	0,7
Степень тяжести БА	средняя		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 (3 месяца)	будесонид+формотерол		11	12	0,7
	флутиказона пропionato+салметерол		14	13	0,5
Степень выраженности ДСТ	Выраженная		19	20	0,7
	Умеренная		6	5	0,7
Фенотипы ДСТ	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).

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 и суточного мониторинга ПСВ. Забор крови для исследования кон-

центрации sGAG и HA сыворотки крови выполняли в основной группе лечения на 0 и 2 ступенях.

Критериями эффективности лечения служили: улучшение уровня контроля БА согласно АСТ, клинических симптомов заболевания, мониторинга ПСВ, повышение устойчивости дыхательной системы к гипоксии, улучшение вегетативного обеспечения и функциональных резервов сердечно-сосудистой системы, снижение концентрации sGAG и HA в сыворотке крови.

Статистические методы анализа. Полученные данные обработаны методом вариационной статистики с помощью пакета программ «Statistica» ver.6 (Stat Soft Inc., 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 признаков 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 [Халафян А.А., 2011].

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

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. Большинство (89%) детей с ДСТ, независимо от вида хронического заболевания, имеют астенический тип конституции, что согласуется с литературными данными [Нечаева Г.И., и др., 2009, Дисплазия соединительной ткани: руководство для врачей, 2009]. Отклонения в физическом развитии характерны для 33,9% пациентов с хроническими заболеваниями ($p < 0,05$). Высокорослость выявлена у 37,5% детей с легкой степенью БА, ассоциированной с ДСТ, что выше, чем при тяжелом течении заболевания ($p < 0,05$). Тогда как у 50% детей с тяжелой БА на фоне выраженной степени соединительнотканых нарушений регистрируется недостаточность питания, чаще, чем при легкой и средней степени тяжести заболевания ($p < 0,05$). При хронических заболеваниях органов пищеварения в сочетании с выраженной степенью ДСТ частота встречаемости высокорослости в 2,2 раза выше, чем у пациентов I группы ($p < 0,05$).

Гиперкифоз грудного отдела позвоночника выявлен у 48,6% пациентов I группы, что в 2,8 раза чаще, чем в III ($p = 0,008$). Воронкообразная деформация грудной клетки определена у

54,3% детей с БА, что в 3,9 раза выше, чем у пациентов III группы ($p=0,008$). При хронических заболеваниях органов пищеварения рубцовые изменения кожи зарегистрированы у 62% обследованных, это в 1,8 раза чаще, чем в I группе ($p=0,02$). Килевидная деформация грудной клетки выявлена у 48,3% детей с хроническими заболеваниями органов пищеварения на фоне ДСТ, в 2,8 раза превышая аналогичные показатели первой группы ($p=0,007$). Висцеральные проявления ДСТ, характерные для заболеваний желудочно-кишечного тракта, преобладали в III группе ($p<0,05$), что обосновано дизайном исследования. Таким образом, 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 БА преимущественно выявляется гиперкифоз грудного отдела позвоночника и воронкообразная деформация грудной клетки ($p<0,05$).

Вертеброгенный синдром диагностирован у 91,4% детей с бронхиальной астмой, ассоциированной с ДСТ, что в 1,9 раза чаще, чем в III группе ($p=0,00001$). Торако-диафрагмальный синдром выявлен у 71,4% детей I группы, что в 1,5 раза чаще, чем в III ($p=0,03$). Неклассифицируемый фенотип соединительнотканых нарушений определен у 53,1% обследованных, в 2,1 раза выше, чем марфаноподобный и 2,4 раза, чем элерсоподобный фенотипы ($p<0,05$). Выраженная степень ДСТ установлена у 59,4% детей, достоверно выше случаев умеренной степени соединительнотканых нарушений ($p=0,03$). По степени выраженности ДСТ группы не различались ($p>0,05$).

На втором этапе изучали факторы риска и клиничко-anamнестические 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 установлена у 45,5% пациентов с БА. Аллергический ринит среди родственников встречается чаще в первой группе ($p=0,01$).

У детей с БА, ассоциированной с ДСТ, существенно выше частота аллергического ринита и перенесенных острых аллергических реакций ($p<0,05$). Эти пациенты 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 БА ($p=0,007$).

Одним из ранних проявлений ДСТ у детей является синдром патологии стопы, выявляемый чаще у пациентов с БА тяжелой степени, чем при легкой и среднетяжелой формах заболевания ($p<0,05$). Астенический синдром характерен для 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 ($p=0,01$).

Умеренная степень выраженности ДСТ определена у 75% детей с легкой БА, что в 3,7 раза чаще, чем при тяжелом течении заболевания ($p=0,01$). У 80% пациентов с тяжелыми формами БА диагностирована выраженная степень ДСТ, что в 3,2 раза выше, чем у детей с легким течением заболевания ($p=0,01$).

У большинства (66,7%) пациентов с тяжелым, неконтролируемыми формами БА наблюдался астенический синдром и синдром патологии стопы, что достоверно выше, чем при контролируемом течении заболевания ($p<0,05$).

На следующем этапе анализировали содержание sGAG и НА сыворотки крови в зависимости от степени тяжести, уровня контроля БА у детей 7-14 лет с учетом наличия ДСТ.

Концентрация sGAG и НА сыворотки крови при БА повышена относительно аналогичных параметров в контрольной группе ($p<0,05$), что, возможно, обусловлено наличием хронического аллергического воспаления в стенке бронхиального дерева, и подтверждает положение об участии межклеточного вещества в патогенезе хронических заболеваний органов дыхания [Рябова Л.В., 2009; Делевская В.Ю., 2014]. При этом сочетание БА и ДСТ сопряжено с более высокими показателями сывороточных sGAG и НА, чем во II группе ($p<0,05$). При снижении уровня контроля БА, ассоциированной с ДСТ, увеличивается концентрация sGAG сыворотки крови, достигая максимальных показателей у детей с неконтролируемым течением заболевания. Помимо этого, у детей с соединительнотканными нарушениями содержание НА в сыворотке крови увеличивается по мере снижения уровня контроля БА, превышая контрольные параметры ($p<0,05$).

При увеличении степени выраженности ДСТ у детей 7-14 лет, независимо от характера хронического заболевания, повышается концентрация sGAG и НА сыворотки крови. Так, у пациентов и с БА, и хроническими заболеваниями органов пищеварения, ассоциированными с ДСТ, содержание sGAG и НА 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.

На следующем этапе проанализирована эффективность применения оздоровительного комплекса у детей 12-14 лет.

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 ($p>0,05$; табл. 2).

Таблица 2 - 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 соответствующей ступени лечения между I и II группами (критерий χ^2).

Кроме того, удалось повысить уровень контроля БА, подтверждением чего служила положительная динамика суммарного показателя согласно АСТ (табл. 3).

Таблица 3 - 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); p₁ - статистическая значимость различий 1 и 2 ступеней лечения (критерий Вилкоксона); p₂ - статистическая значимость различий соответствующей ступени лечения между I и II группами (Манна-Уитни).

Проведение оздоровительного комплекса способствовало позитивным сдвигам параметров суточного мониторинга ПСВ (табл. 4).

Таблица 4 - Динамика показателей пиковой скорости выдоха 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
- ПСВ утро (л/мин)	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
- ПСВ вечер (л/мин)	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 соответствующей ступени лечения между I и II группой (критерий Манна-Уитни).

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 ($p < 0,05$).

Помимо этого зарегистрировано улучшение устойчивости дыхательной системы к гипоксии, определяемое пробами Штанге и Генча, а также повышение вегетативного обеспечения и функциональных резервов сердечно-сосудистой системы - соответственно пробы Руфье, индекса Робинсона ($p < 0,05$; табл. 5).

Таблица 5 - 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
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); p_1 - статистическая значимость различий 0 и 2 ступеней лечения (критерий Вилкоксона); p_2 - статистическая значимость различий 1 и 2 ступеней лечения (критерий Вилкоксона); p_3 - статистическая значимость различий соответствующей ступени лечения между I и II группой (критерий Манна-Уитни).

Кроме того, 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, ОФВ₁, МОС₂₅, МОС₅₀ по сравнению с аналогичными параметрами пациентов, получавших только базисную терапию. 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 ($p < 0,05$; табл. 6).

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, ОФВ₁, ОФВ₁/ЖЕЛ, МОС₂₅, МОС₅₀, указанные параметры не достигали значений I группы лечения ($p < 0,05$).

Таблица 6 - Динамика показателей функции внешнего дыхания при БА, ассоциированной с ДСТ, у детей 12-14 лет на фоне проведения оздоровительного комплекса (Ме [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); p_1 - статистическая значимость различий 0 и 2 ступеней лечения (критерий Вилкоксона); p_2 - статистическая значимость различий 1 и 2 ступеней лечения (критерий Вилкоксона); p_3 - статистическая значимость различий соответствующей ступени лечения между I и II группой (критерий Манна-Уитни).

Интересны полученные данные, что клинично-функциональные сдвиги сопровождались падением концентрации sGAG сыворотки крови ($p < 0,05$), установленным после выполнения оздоровительного комплекса (табл. 7), что, возможно, отражает стабилизацию межклеточного вещества соединительной ткани в целом и снижение активности воспалительных процессов в бронхах на фоне проводимых лечебно-профилактических мероприятий [Рябова Л.В., 2009].

Таблица 7 - 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 (мкг/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 I группе лечения (критерий Вилкоксона).

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 [Иванникова А.С., 2015; Дисплазия соединительной ткани: руководство для врачей, 2009].

Установлено характерное для ДСТ повышенное содержание sGAG и HA в сыворотке крови [Дисплазия соединительной ткани: руководство для врачей, 2009; Наследственные нарушения соединительной ткани. Российские рекомендации., 2012], 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 HA 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 HA в сыворотке крови и повышению контроля над заболеванием (p<0,05).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Внутреннее количество исследований показывают разнообразие внутренних и внешних проявлений дисплазии соединительной ткани, доказывают их взаимосвязь в формировании полиорганной патологии [Арсентьев В.Г., 2009; Нечаева Г.И., 2009; Трутнева Л.А., 2010; Кравченко А.И., 2014], в том числе и индивидуальных особенностей БА [Кадурина Т.И., 2009], что обосновывает актуальность изучения данных коморбидных состояний у детей для своевременной диагностики, определения степени тяжести и уровня контроля БА, коррекции выявленных изменений [Бородина А.А., 2010; Яковлев В.М., 2011; Орлова Н.А., 2013]. При этом данные о внешних и внутренних признаках и фенотипах соединительнотканых нарушений патогномичных для БА, ассоциированной с ДСТ, у детей противоречивы и требуют дальнейшего изучения [Сидорович О.В., 2013; Иванникова А.С., 2015].

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 [Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика: Национальная программа, 2017; Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы, 2014; Дисплазия соединительной ткани: руководство для врачей, 2009].

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, гиперкифоз грудного отдела позвоночника.

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

Отсутствие тяжелой БА, ассоциированной с ДСТ = $-9,17290 + 0,33077 \times \text{недостаточность питания} + 0,46976 \times \text{концентрация sGAG} + 7,02541 \times \text{сколиоз} - 1,68739 \times \text{астенический синдром} + 0,30610 \times \text{концентрация HA} - 1,99348 \times \text{синдром гипермобильности суставов} + 3,64100 \times \text{гиперкифоз грудного отдела позвоночника}$.

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, 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 [Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика: Национальная программа, 2017; Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы, 2014].

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 торакодиафрагмальный 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи, опубликованные в ведущих рецензируемых изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации:

1. Богомолова И.К. Характеристика бронхиальной астмы у детей 7-14 лет в зависимости от показателей уровня контроля над заболеванием / И.К. Богомолова, М.П. Брызгалин // Кубанский научный медицинский вестник. - 2014. - № 5(147). - С.14-18.
2. Богомолова И.К. Дисплазия соединительной ткани и бронхиальная астма в клинической практике педиатра / И.К. Богомолова, М.П. Брызгалин // Забайкальский медицинский вестник. – 2015. - № 2. - С. 198-205.
3. Брызгалин М.П. Клиническая характеристика бронхиальной астмы, ассоциированной с дисплазией соединительной ткани, у детей / М.П. Брызгалин, И.К. Богомолова // Забайкальский медицинский вестник. – 2015. - № 3. - С. 78-82.

4. Перегедова В.Н. Содержание метаболитов основного вещества соединительной ткани при хронических запорах у детей / В.Н. Перегедова, И.К. Богомолова, М.П. Брызгалин // В мире научных открытий. - 2016. - № 2 (74). - С. 68-81.
5. Богомолова И.К. Уровень гликозаминогликанов и гиалуроновой кислоты крови детей с бронхиальной астмой, ассоциированной с дисплазией соединительной ткани / И.К. Богомолова, М.П. Брызгалин, В.Н. Перегедова // Забайкальский медицинский вестник. – 2017. - № 4. - С. 66-72.

Публикации в иных изданиях:

6. Перегедова В.Н. Распространенность фенотипических признаков недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей с хронической патологией / В.Н. Перегедова, И.К. Богомолова, М.П. Брызгалин // «Медицина завтрашнего дня». Материалы XI региональной межвузовской научно-практической конференции молодых ученых, 25-28 апреля 2012 г. - Чита. – ЧГМА – С. 94 – 95.
7. Перегедова В.Н. Частота врожденных аномалий кишечника и сопутствующих заболеваний органов пищеварения при хронических запорах у детей, ассоциированных с дисплазией соединительной ткани / В.Н. Перегедова, И.К. Богомолова, М.П. Брызгалин // Национальная Ассоциация Ученых. - 2015. № 9-2 (14). - С. 141-143.
8. Брызгалин М.П. Анализ частоты встречаемости признаков недифференцированной дисплазии соединительной ткани при хронических заболеваниях органов дыхания и пищеварения у детей 7-14 лет / М.П. Брызгалин, В.Н. Перегедова // «Здоровый ребенок». Материалы 1 межрегиональной научно-практической конференции, 28-29 мая 2015 г. - Чита. – ЧГМА – С. 78-79.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АСТ – тест по контролю над астмой (Asthma Control Test)

БА – бронхиальная астма

ДСТ – дисплазия соединительной ткани

ЖЕЛ – жизненная емкость легких

МОС – максимальная объемная скорость

ОФВ₁ – объем форсированного выдоха в первую секунду

ПСВ – пиковая скорость выдоха

ФВД – функция внешнего дыхания

ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких

НА – гиалуроновая кислота

sGAG - сульфатированные гликозаминогликаны