

Иванникова Анна Сергеевна

**ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ НИЖНИХ
ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У ДЕТЕЙ НА ФОНЕ ДИСПЛАЗИИ
СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ**

14.01.08 – Педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Воронеж – 2015

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ГБОУ ВПО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Почивалов Александр Владимирович**

Официальные оппоненты:

Романова Татьяна Алексеевна – доктор медицинских наук, доцент, медицинский институт федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Министерства образования и науки Российской Федерации, заведующая кафедрой педиатрии с курсом детских хирургических болезней

Лебеденко Александр Анатольевич – доктор медицинских наук, доцент, государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой детских болезней №2

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится 08 декабря 2015 г. в 10.00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.009.02 при ГБОУ ВПО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России по адресу: 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГБОУ ВПО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России по адресу: 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10 и на сайте университета www.vsmaburdenko.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2015 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета



А.Я. Кравченко

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Заболевания органов дыхания на протяжении последних лет остаются самой распространенной патологией в детской популяции. По данным Министерства здравоохранения Российской Федерации, показатель заболеваемости болезнями респираторного тракта составляет 118358,9 на 100000 детского населения (2013). В структуре бронхолёгочной патологии лидирующие позиции занимают бронхиальная астма, бронхиты и пневмонии (Баранов А.А., 2012; Геппе Н.А., 2012; Сорока Н.Д., 2013; Мизерницкий Ю.Л., Сорокина Е.В., 2014; Намазова-Баранова Л.С. с соавт., 2014; IzadnegahdarR. et al., 2013). Учитывая высокую распространённость заболеваний нижних дыхательных путей, изучение особенностей течения и поиск новых способов лечения и реабилитации пациентов данной категории является весьма актуальным.

В последние годы получены убедительные данные об особенностях течения ряда заболеваний на фоне дисплазии соединительной ткани (ДСТ) (Нечаева Г.И. с соавт., 2012; Вершинина М.В. с соавт., 2014; Лялюкова Е.А., 2014; KimE. et al., 2013). ДСТ является одной из важнейших и малоизученных проблем (Кадурин Т.И., Аббакумова Л.Н., 2013; Шупина М.Н., Нечаева Г.И., 2014). Данные о распространенности ДСТ весьма разноречивы: от 26% до 86% в популяции, что обусловлено различными диагностическими подходами клиницистов (Гнусаев С.Ф., 2013; Шабалов Н.П., Шабалова Н.Н., 2013; Земцовский Э.В. с соавт., 2013). Несмотря на растущий интерес отечественных и зарубежных ученых к данной проблеме, в настоящее время нет единой классификации ДСТ, не существует единых подходов к лечению и реабилитации таких больных, продолжается поиск патогенетических механизмов влияния ДСТ на течение и исход ассоциированных заболеваний (Баранов В.С., 2013; Такушинова Ф.М., 2013; Лялюкова Е.А., 2014; RemvigL. et al., 2014).

Особого внимания в аспекте рассмотрения особенностей ассоциированной с ДСТ патологии заслуживают заболевания нижних дыхательных путей. В основе

поражения бронхолёгочной системы при ДСТ лежат функциональные нарушения мышечно-хрящевых структур трахеобронхиального дерева и альвеолярной ткани, проявляющиеся в снижении тонуса бронхиальной стенки, а также изменения иммунной реактивности организма, в виде дефицита лимфоцитов, недостаточности фагоцитарной активности нейтрофилов и снижения уровня сывороточного иммуноглобулина (Ig) А (Нечаева Г.И., Вершинина М.В., Говорова С.Е., 2010).

Изучение особенностей клинического течения заболеваний нижних дыхательных путей, протекающих на фоне ДСТ, у детей позволит не только глубже понять патогенез влияния соединительнотканых изменений на особенности клинической картины, формирование хронических и рецидивирующих процессов, но и усовершенствовать способы профилактики и пути реабилитации больных данной группы.

Цель исследования: изучить особенности клинического течения заболеваний нижних дыхательных путей у детей на фоне ДСТ и оптимизировать реабилитационные мероприятия.

Задачи исследования:

1. Выявить особенности течения заболеваний нижних дыхательных путей у детей в зависимости от наличия ДСТ.
2. Изучить особенности иммунного статуса у детей с заболеваниями нижних дыхательных путей, протекающими на фоне ДСТ.
3. Выявить особенности вегетативного статуса у детей с заболеваниями нижних дыхательных путей на фоне ДСТ.
4. Оценить качество жизни пациентов с заболеваниями нижних дыхательных путей на фоне ДСТ.
5. Оценить клиническую эффективность новых подходов к реабилитации детей с острым бронхитом и внебольничной пневмонией на фоне ДСТ.

Научная новизна исследования

Выявлено, что заболевания нижних дыхательных путей у детей на фоне дисплазии соединительной ткани отличаются ранним дебютом болезни, высокой частотой ночных

симптомов и частым сочетанием с аллергическим ринитом у детей с бронхиальной астмой, пролонгированным сохранением физикальных изменений у пациентов с внебольничной пневмонией и острым бронхитом, частым формированием осложнений у детей с внебольничной пневмонией, а также более высокой частотой встречаемости хронического тонзиллита. Установлено более выраженное снижение качества жизни у детей с заболеваниями нижних дыхательных путей на фоне дисплазии соединительной ткани в основном за счёт психосоциальной составляющей. Доказано, что назначение магния лактата и пиридоксина гидрохлорида пациентам с острым бронхитом и внебольничной пневмонией, протекающими на фоне дисплазии соединительной ткани, повышает клиническую эффективность комплекса реабилитационных мероприятий и улучшает физическое функционирование детей данной категории.

Практическая значимость. Проводимое исследование позволило установить значимость негативного влияния ДСТ на течение заболеваний нижних дыхательных путей и снижение качества жизни детей с бронхолегочной патологией, а также оптимизировать рекомендации по комплексной диагностике, диспансерному наблюдению и реабилитации детей с заболеваниями нижних дыхательных путей на фоне ДСТ, с включением тщательного клинико-инструментального обследования больных, наблюдения педиатром совместно со специалистами кардиологического, гастроэнтерологического, ортопедического профиля и психологическое консультирование, а также назначения магния лактата и пиридоксина гидрохлорида пациентам с острым бронхитом и внебольничной пневмонией.

Личный вклад. Автору работы принадлежит главная роль в построении и реализации диссертационного исследования, проведении критического анализа современных научных источников литературы по изучаемой проблеме. Автором лично проведен набор, обследование и курация 237 пациентов, самостоятельно осуществлена статистическая обработка полученных данных. В работах, выполненных в соавторстве, использованы результаты исследований с долей личного участия автора 90%.

Апробация работы. Основные положения диссертации представлены на II межрегиональной научно-практической конференции «Наука – социально значимые

проекты» (Воронеж, 2012), V Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Современные аспекты исследования качества жизни в здравоохранении» (Москва, 2013). Апробация диссертации проведена на совместном заседании кафедр пропедевтики детских болезней и педиатрии, госпитальной и поликлинической педиатрии и детских инфекционных болезней.

Внедрение в практику. Результаты проведенного исследования использованы для совершенствования практической деятельности МБУЗ ГО ДГКБ №1, детской городской поликлиники №5 в составе БУЗ ВО ВГКБ №11, детской клинической больницы ГБОУ ВПО ВГМА имени Н.Н. Бурденко Минздрава России.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 14 печатных работ, из которых 4 в журналах, рекомендованных ВАК РФ и 1 монография.

Объем и структура диссертации.

Диссертация изложена на 129 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, двух глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Иллюстрирована 17 таблицами и 9 рисунками. Содержит 4 приложения. Библиография содержит 246 источников (175 отечественных и 71 зарубежного авторов).

Основные положения, выносимые на защиту:

- 1) Течение заболеваний нижних дыхательных путей на фоне дисплазии соединительной ткани у детей имеет ряд клинических особенностей: пролонгированное сохранение физикальных изменений, частое формирование осложнений, необходимость более длительной терапии.
- 2) Исходный вегетативный тонус у детей с острым бронхитом и внебольничной пневмонией, протекающими на фоне дисплазии соединительной ткани, отличается преобладанием симпатического отдела вегетативной нервной системы. Вегетативный статус пациентов с бронхиальной астмой на фоне дисплазией соединительной ткани характеризуется смешанным типом исходного вегетативного тонуса. Наличие

дисплазии соединительной ткани снижает качество жизни детей с заболеваниями нижних дыхательных путей в основном за счет психосоциальной составляющей.

3) Назначение магния лактата и пиридоксина гидрохлорида улучшает клиническую эффективность комплекса реабилитации детей с острым бронхитом и внебольничной пневмонией, протекающими на фоне дисплазии соединительной ткани.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Объект и методы исследования

Объектом исследования были 237 детей (145 мальчиков и 92 девочки), находящихся на стационарном лечении с заболеваниями нижних дыхательных путей в возрасте от 1 месяца до 17 лет включительно, проживающие в г. Воронеже и Воронежской области. Исследование было выполнено на кафедре пропедевтики детских болезней и педиатрии (зав. кафедрой – д.м.н., профессор А.В. Почивалов) ГБОУ ВПО ВГМА им. Н.Н. Бурденко Минздрава России (ректор – д.м.н., профессор И.Э. Есауленко). Работа проводилась в 2011 – 2013 годах на базе отделения детей старшего возраста (зав. отделением – О.А. Черницына), отделения детей грудного возраста (зав. отделением – Н.В. Самодурова) БУЗ ВО ВГДКБ №1 (гл. врач – Н.П. Чевардова) и пульмонологического отделения (зав. отделением – Г.Н. Брежнев) детской клинической больницы ГБОУ ВПО ВГМА им. Н.Н. Бурденко Минздрава России (гл. врач – Е.В. Токмачев). В стационарные отделения клиник поступали дети с острым бронхитом, внебольничной пневмонией и бронхиальной астмой с целью уточнения диагноза и лечения. В рамках исследования проводилось комплексное обследование больных с использованием клинико-anamnestических (включая выявление внешних фенотипических признаков ДСТ и оценку исходного вегетативного тонуса (ИВТ)), лабораторных (общеклинический и биохимический анализ крови; посев отделяемого из носоглотки и ротоглотки; определение уровня С-концевого телопептида коллагена I типа, иммуноглобулинов E, A, M, G в сыворотке крови, а также IgG, общего и секреторного Ig A в слюне), лучевых (по показаниям –

рентгенологическое исследование органов грудной клетки и придаточных пазух носа) и функциональных (электрокардиография (ЭКГ), компьютерная флоуметрия, бронхофонография) методов. По показаниям проводилось ультразвуковое исследование органов брюшной полости, почек, сердца, фиброэзофагогастродуоденоскопия, а также осмотр узкими специалистами (невролога, офтальмолога, оториноларинголога, медицинского генетика, ортопеда). В ходе работы проводился анализ первичной медицинской документации – истории развития ребенка (ф. 112/у), индивидуальной карты ребенка (ф. 026/у), медицинской карты стационарного больного (ф. 003/у).

Выявление ДСТ проводилось в соответствии с критериями Т.И. Кадуриной (2009): наличие 6-8 и более клинико-инструментальных признаков соединительнотканых нарушений, заинтересованность не менее 2-3 органов и систем, наличие биохимических маркеров нарушения обмена соединительной ткани. С этой целью использовались таблицы балльной оценки 50 фенотипических и 51 клинико-инструментального признака ДСТ, разработанные Т.И. Кадуриной (2009). С целью выявления нарушения метаболизма коллагена I типа проводилось определение С-концевого телопептида, образующегося при деградации коллагена I типа в сыворотке крови с помощью тест-системы Serum CrossLaps ELISA («ImmunodiagnosticSystemsLtd.»), Великобритания).

С целью оценки функции внешнего дыхания детям в возрасте от 6 до 17 лет проводилась компьютерная флоуметрия с помощью компьютерного спироанализатора для комплексного исследования вентиляционной функции лёгких «Этон-01» (ООО «Этон», Россия). Исследование функции внешнего дыхания детям младше 6 лет проводилось методом бронхофонографии с использованием бронхофонографического диагностического автоматизированного комплекса «Паттерн-01» (ФГБОУ ВПО «Национальный исследовательский университет «МЭИ», Россия). У всех больных проводилась оценка ИВТ на основании клинико-anamnestических данных и проведения ЭКГ, согласно рекомендациям НИИ педиатрии и детской хирургии МЗ РСФСР (Белоконь Н.А. с соавт., 1986).

С целью оценки качества жизни использовался общий опросник Pediatric Quality of Life Inventory — PedsQL™ 4.0 на русском языке для родителей детей в возрасте от 2 до 4 лет, для родителей и детей в возрасте от 5 до 7 лет, от 8 до 12 лет и от 13 до 18 лет.

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием пакета прикладных программ «STATISTICA» – version 10 (StatSoftInc.), BIOSTAT 2009 Professional, а также надстройки «анализ данных» MicrosoftExcel 2010. Подчинение анализируемых показателей закону нормального распределения определялось с помощью критерия Шапиро-Уилка. При нормальном распределении признака полученные результаты были представлены в виде $M \pm SD$, где M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение. Качественные показатели выражались в виде относительных и абсолютных чисел. Показатели, не подчиняющиеся закону нормального распределения, были представлены в виде Me (медиана) и нижнего (lq) и верхнего (uq) квартиля: Me (lq ; uq). Взаимосвязь показателей, соответствующих нормальному распределению, определялась с помощью коэффициента парной корреляции Пирсона, для данных, не подчиняющихся нормальному закону, был применен коэффициент Спирмена. Сравнение показателей в исследуемых группах при нормальном распределении проводилось с помощью критерия Стьюдента. Так как не все данные подчинялись нормальному закону, для оценки степени различий между исследуемыми группами применялись критерии Манна – Уитни (для независимых групп) и Вилкоксона (для зависимых групп).

Полученные результаты и их обсуждение

В ходе проведенного исследования нами было отобрано 237 пациентов, находившихся на стационарном лечении. Средний возраст больных составил 8,0 (3,8; 13,0) лет. Пациенты были разделены на 2 группы. В I (основную) группу вошло 152 ребенка с заболеваниями нижних дыхательных путей, протекающими на фоне ДСТ, при этом у 150 детей отмечалась недифференцированная ДСТ, у 2 больных на основании медико-генетического консультирования был диагностирован синдром Элерса – Данло. Медиана возраста в данной группе составила 8,0 (4,0; 13,0) лет.

Вторую (сравнения) группу составили 85 детей с заболеваниями нижних дыхательных путей без ДСТ. Медиана возраста пациентов II группы составила 6,0 (3,5; 11,0) лет.

Анализ клинико-анамнестических данных выявил ряд особенностей. Отягощенный наследственный анамнез по заболеваниям опорно-двигательной системы по материнской линии наблюдался у 23,7% детей I группы и у 3,5% пациентов группы сравнения ($p=0,0001$); по отцовской линии – у 20,4% детей с ДСТ и у 2,4% пациентов II группы ($p=0,0001$). У детей основной группы в 2,4 раза чаще (у 19,7%), чем у пациентов группы сравнения (у 8,2%) отмечалась наследственная отягощенность по патологии желудочно-кишечного тракта по линии отца ($p=0,0313$).

Изучение особенностей акушерского анамнеза выявило, что у матерей пациентов основной группы беременность в 2 раза чаще протекала на фоне угрозы прерывания (у 28,9%) ($p=0,0156$). Оперативное родоразрешение у детей с ДСТ (у 22,4%) регистрировалось в 2,7 раза чаще, чем у пациентов II группы (у 8,2%) ($p=0,0099$).

Анализ структуры сопутствующей патологии показал, что наиболее часто ДСТ сопутствовали заболевания сердечно-сосудистой (у 31,4%) ($p=0,0005$), пищеварительной (у 41,4%) ($p<0,000001$) и опорно-двигательной (у 49,3%) ($p<0,000001$) систем. Первое место в структуре сопутствующей патологии у детей I группы занимали болезни опорно-двигательного аппарата (сколиоз – у 23,0%; плоскостопие – у 11,8%; плоско-вальгусная деформация стоп – у 19,7%). В структуре заболеваний сердечно-сосудистой системы у детей I группы (у 26,8%) в 3,2 раза чаще, чем у пациентов группы сравнения (у 8,3%) диагностировались нарушения ритма и проводимости сердца ($p=0,0011$). Также в I группе патология желудочно-кишечного тракта – хронический гастродуоденит – у 18,4% ($p=0,0132$); рефлюксная болезнь – у 19,1% ($p=0,0016$); дискинезия желчевыводящих путей – у 18,4% ($p=0,0278$) – преобладала над таковой в группе пациентов без ДСТ – хронический гастродуоденит – у 5,9%; рефлюксная болезнь – у 3,5%; дискинезия желчевыводящих путей – у 7,1%. У детей I группы наблюдалась высокая частота встречаемости синдрома вегетативной дисрегуляции (34,2%) ($p<0,000001$).

В ходе полного клинико-инструментального обследования больных исследуемых групп было выявлено, что у пациентов I группы достоверно чаще диагностировался хронический тонзиллит (в 3 раза)($p=0,0179$). Было установлено, что к категории часто болеющих детей относились 78 больных с ДСТ (51,3%), что в 2,3 раза больше, чем в группе сравнения (19 детей – 22,4%)($p<0,000001$).

Выявление внешних фенотипических признаков ДСТ осуществлялось при осмотре пациента: в I группе чаще, чем в группесравнения выявлялись такие признаки ДСТ, как тонкая (у 23,7%)($p<0,000001$) и гиперэластичная кожа (у 18,4%)($p=0,00032$), узкий лицевой скелет (у 40,1%)($p<0,000001$), арахнодактилия (у 17,8%)($p=0,0005$), долихостеномелия (у 75,0%)($p<0,000001$), астенический тип конституции (у 48,7%)($p<0,000001$), нарушение осанки (у 34,2%)($p=0,0033$) и гипермобильность суставов (у 71,1%)($p<0,000001$). Малые аномалии развития сердца были зарегистрированы только у детей I группы (аномалии хордального аппарата – у 8,6%; пролапс митрального клапана – у 5,9%) ($p=0,0002$).

Анализ изменений уровня С-концевого телопептида коллагена I типа в сыворотке крови обследованных нами больных показал, что у детей I группы данный показатель был достоверно выше ($2,896\pm 0,61$ нг/мл), чем у детей группы сравнения ($1,489\pm 0,37$ нг/мл)($p<0,000001$). При этом наблюдалась умеренная прямая корреляция между значениями уровня С-концевого телопептида в сыворотке крови и степенью ДСТ ($r=0,46$; $p=0,00114$) (рис. 1).

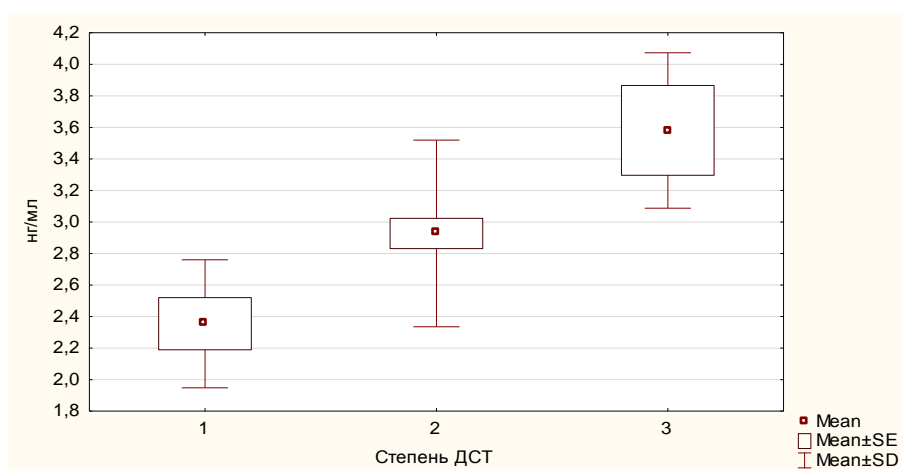


Рис. 1. Уровень С-концевого телопептида сыворотки крови в зависимости от степени ДСТ

В ходе исследования нами было выделено 115 пациентов с бронхиальной астмой. Следует отметить, что в 30 случаях диагноз «бронхиальная астма» был верифицирован в ходе клинического обследования у детей, поступивших на стационарное лечение с направляющим диагнозом «внебольничная пневмония» и «обструктивный бронхит». ДСТ была диагностирована у 75 детей (65,2%). Лёгкая степень тяжести бронхиальной астмы отмечалась у 39 пациентов (52,0%) основной группы и у 22 детей (55,0%) II группы. У 32 больных с ДСТ (42,7%) была диагностирована среднетяжелая бронхиальная астма, в группе сравнения – у 16 детей (40,0%). Тяжелое течение заболевания наблюдалось у 4 пациентов (5,3%) I группы и у 2 детей (5,0%) из группы сравнения. Статистической разницы по тяжести заболевания в исследуемых группах отмечено не было ($p > 0,05$).

Для детей основной группы был характерен более ранний дебют бронхиальной астмы. Так, медиана возраста дебюта заболевания в I группе составила 4 года (3,0; 5,0), в группе сравнения – 5,5 лет (4,0; 8,0) ($p = 0,0009$).

В качестве триггеров у пациентов с ДСТ в 4,8 раза чаще, чем у детей II группы выступали эмоциональные факторы (у 24,0% детей I группы; у 5,0% пациентов II группы) ($p = 0,0102$) (рис. 2). Воздействие аллергенов, физическая нагрузка, перемена погодных условий, холодный воздух и острые респираторные инфекции (ОРИ) выступали в роли триггеров у детей исследуемых групп без статистической разницы.

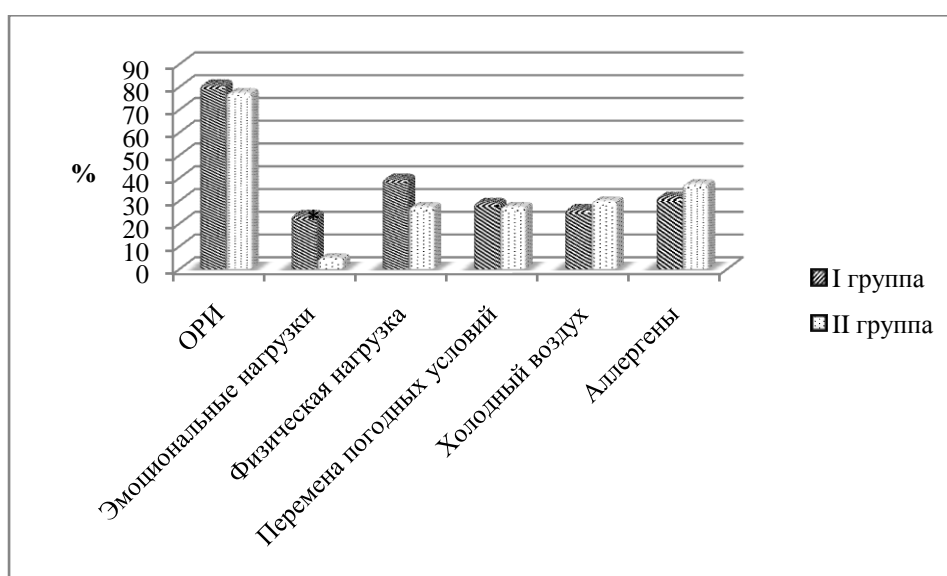


Рис. 2. Триггеры обострения бронхиальной астмы у пациентов исследуемых групп (* - различия статистически значимы с показателями II группы при $p < 0,05$)

Статистически значимой разницы по продолжительности симптомов обострения заболевания в исследуемых группах не наблюдалось. Длительность кашля у детей с ДСТ существенно не отличалась (22,0 (18,0; 28,0) дня) от таковой в группе детей без ДСТ (21,0 (18,0; 25,0) день) ($p=0,4875$). У пациентов I группы продолжительность затрудненного свистящего дыхания до начала лечения составила (17,0 (11,0; 21,0) дней), у больных группы сравнения (12,0 (9,0; 18,0) дней) ($p=0,0876$). Следует отметить, что обострения бронхиальной астмы в 1,6 раза чаще характеризовались ночными симптомами у больных I группы (44 ребёнка – 58,7%) ($p=0,0307$). Проявления заболевания в ночное время в группе сравнения встречались у 15 больных (37,5%).

В I группе чаще регистрировалась наследственная отягощенность по аллергическому риниту по линии матери (у 18,7%), чем в группе сравнения (у 2,5%) ($p=0,0139$). Следует отметить, что у детей I группы бронхиальной астме также чаще сопутствовал аллергический ринит (у 45,3%) ($p=0,0157$). Во II группе аллергический ринит был диагностирован у 22,5% детей. В результате проведенного анализа было выявлено, что для пациентов с ДСТ характерны более высокие показатели Ig E ($p=0,0239$). В I группе наблюдалось превышение нормативных значений данного параметра в среднем в 2,4 раза, в то время как во II группе – в 1,6 раза.

Исследование функции внешнего дыхания выявило, что при среднетяжелой бронхиальной астме у пациентов I группы в 2,4 раза чаще, чем у детей II группы регистрировался проксимальный тип обструкции, чему соответствовало снижение мгновенной объемной скорости (МОС) 25 ($p=0,0113$). Тяжелое течение заболевания в обеих группах без статистической разницы сопровождалось тотальным типом обструкции. Результаты бронхофонографии, проводимой детям младше 6 лет, выявили, что у большинства пациентов с ДСТ (у 8 детей – 80,0%) отмечалось увеличение акустической работы дыхания в частотном диапазоне от 5,0 до 12,6 кГц, что свидетельствует о нарушении проходимости нижних

дыхательных путей ($p=0,0107$). Во II группе лишь у 1 пациента наблюдалось повышение акустической работы в диапазонах 0,2 – 1,2 кГц и 5,0 – 12,6 кГц.

Назначение базисной фармакотерапии детям с бронхиальной астмой проводилось индивидуально с целью достижения контроля над заболеванием по принципу ступенчатой терапии. Анализ проводимой базисной терапии показал, что у пациентов с ДСТ наилучший ответ наблюдался при применении комбинированных препаратов, содержащих ингаляционный глюкокортикостероид и β_2 – агонист длительного действия (флутиказон пропионат+сальметерол; будесонид+формотерол) ($p=0,000002$). Контролируемая бронхиальная астма наблюдалась у 47 пациентов (88,6%) I группы и у 29 детей (90,6%) без ДСТ. При этом контроль над заболеванием был достигнут у 42 детей (89,4%) с ДСТ и у 12 пациентов (41,4%) II группы, получавших в качестве базисной терапии комбинированные препараты.

В условиях стационара некоторые пациенты исследуемых групп с тяжелым обострением бронхиальной астмы нуждались во введении системных глюкокортикостероидов. Продолжительность применения данных лекарственных средств у детей с ДСТ была больше (7,0 (3,0; 10,0) дней), чем у больных группы сравнения (4,0 (3,0; 6,0) дней) ($p=0,0064$).

В ходе работы было выделено 63 ребенка с диагнозом «острый бронхит». ДСТ диагностировалась у 39 пациентов (61,9%). Явления обструкции присутствовали у 32 больных (82,1%) I группы и у 16 детей (66,7%) группы сравнения ($p>0,05$). В ходе наблюдения пациентов с острым бронхитом было установлено, что продолжительность кашля у больных I группы была больше (27,0 (21,0; 41,0) дней), чем у пациентов из группы сравнения (17,0 (15,0; 19,5) дней) ($p=0,0004$). У детей с ДСТ отмечалось более пролонгированное сохранение физикальных изменений в виде, жесткого дыхания, сухих и влажных среднепузырчатых хрипов (табл. 1).

Таблица 1

Продолжительность физикальных изменений у детей с острым бронхитом

Физикальные изменения	I группа, дни (n=39)	II группа, дни (n=24)	p
Жесткое дыхание	20,0 (15,0; 25,0)**	12,0 (10,0; 16,0)	0,0073
Сухие хрипы	15,0 (12,5; 17,0)**	10,0 (7,0; 12,0)	0,00004

Среднепузырчатые хрипы	12,0 (7,0; 14,0)*	8,0 (7,0; 9,5)	0,0485
* – различия статистически значимы с показателями II группы при $p < 0,05$; ** – различия статистически значимы с показателями II группы при $p < 0,01$			

В основной группе отмечалась необходимость более длительного применения муколитических средств – 14,0 (12,0; 16,0) дней ($p=0,0046$). У детей группы сравнения продолжительность применения указанных лекарственных средств составила 9,5 (9,0; 12,0) дней. Статистически значимой разницы по длительности применения бронхолитических препаратов у пациентов с острым обструктивным бронхитом в группах не наблюдалось ($p=0,1952$). Так, бронходилататоры у больных с ДСТ применялись в среднем в течение 13,0 (8,0; 15,0) дней, у детей группы сравнения – 9,0 (7,5; 12,0) дней.

Обследовано 59 пациентов с внебольничной пневмонией. Из них ДСТ наблюдалась у 38 детей (64,4%). У 17 больных (81,0%) II группы и у 18 детей (47,4%) с ДСТ была диагностирована очаговая пневмония. В основной группе (у 20 пациентов – 52,6%) в 2,8 раза чаще, чем во II группе (4 пациента – 19,0%) регистрировались клинико-рентгенологические признаки сегментарной и полисегментарной пневмонии ($p=0,0114$). Тяжелое течение заболевания отмечалось у 2 больных (9,5%) II группы и у 8 детей (21,1%) с ДСТ без статистически значимой разницы ($p=0,2661$). Осложнения внебольничной пневмонии в виде ателектаза и плеврита отмечались только в I группе у 8 детей (21,1%), имеющих сегментарное и полисегментарное поражение легочной ткани ($p=0,0236$).

При сборе анамнеза пациентов было выявлено, что в группе больных с ДСТ продолжительность субфебрильной лихорадки – 5,0 (3,0; 7,0) дней ($p=0,0462$) и симптомов одышки – 10,0 (7,0; 18,0) дней ($p=0,0424$) была больше, чем в группе сравнения (2,5 (1,0; 4,0) и 10,0 (5,0; 10,0) дней соответственно). Анализ физикальных изменений у детей исследуемых групп показал, что для пациентов с ДСТ характерна большая продолжительность мелкопузырчатых хрипов (14,0 (11,0; 15,0) дней), чем для больных II группы (10,0 (8,0; 12,0) дней) ($p=0,0008$).

В ходе оценки ИВТ было отмечено, что у пациентов с острым бронхитом и внебольничной пневмонией, протекающими на фоне ДСТ, в 11 раз чаще

регистрировался симпатикотонический тип ИВТ ($p=0,001$). У пациентов I группы с бронхиальной астмой в основном наблюдался смешанный тип ИВТ (у 48,0%) ($p=0,00011$), при этом у больных с данной направленностью функционирования вегетативной нервной системы в качестве триггера заболевания чаще выступали эмоциональные факторы ($r=0,19$; $p=0,0437$). В структуре вегетативных жалоб у пациентов исследуемых групп преобладали цефалгии. Так, головные боли беспокоили 43 ребенка (28,3%) I группы и 15 детей (17,6%) группы сравнения ($p>0,05$). Вторым состоянием по встречаемости в исследуемых группах были вестибулопатии (11,2% – в I группе и 9,4% – во II группе) ($p>0,05$). У детей с ДСТ одинаково часто (в 8,6% случаев) отмечались кардиалгии и головокружения.

Всем пациентам, находящимся на стационарном лечении выполнялась процедура забора отделяемого из носо- и ротоглотки с последующим посевом на питательные среды. В результате данного анализа было выявлено, что у детей основной группы (у 50,2%) в 2,4 раза чаще наблюдалась обсемененность верхних дыхательных путей ($p<0,000001$), при этом преобладал высев *Staphylococcus aureus* – у 31,6% ($p=0,0002$), реже выделялись такие микроорганизмы, как грибы рода *Candida* (у 10,5%), *Enterobacter* (у 4,6%), *Streptococcus pyogenes* (у 2,0%), *Streptococcus haemolyticus* (у 7,9%). Во II группе преобладал высев *Staphylococcus aureus* (у 9,4%) и грибов рода *Candida* (у 8,2%). Данный факт может свидетельствовать о снижении факторов местной иммунной защиты у больных с ДСТ.

Исследование иммунограмм показало, что у пациентов с ДСТ уровень Ig M, IgA, IgG сыворотки крови существенно не отличался от средних значений данных показателей у больных II группы. У детей основной группы уровень данных иммуноглобулинов составил $1,6\pm 0,6$ г/л; $1,8\pm 0,7$ г/л; $10,4\pm 1,6$ г/л соответственно. У пациентов II группы среднее значение иммуноглобулинов M, A и G составило $1,3\pm 0,7$ г/л; $1,7\pm 0,6$ г/л; $10,1\pm 2,8$ г/л соответственно ($p>0,05$). У пациентов I группы установлена умеренная обратная корреляция между уровнем IgA и IgE сыворотки крови ($r= -0,36$; $p=0,0081$). Для пациентов основной группы были характерны более низкие значения общего Ig A в слюне ($p=0,0116$) (рис. 3).

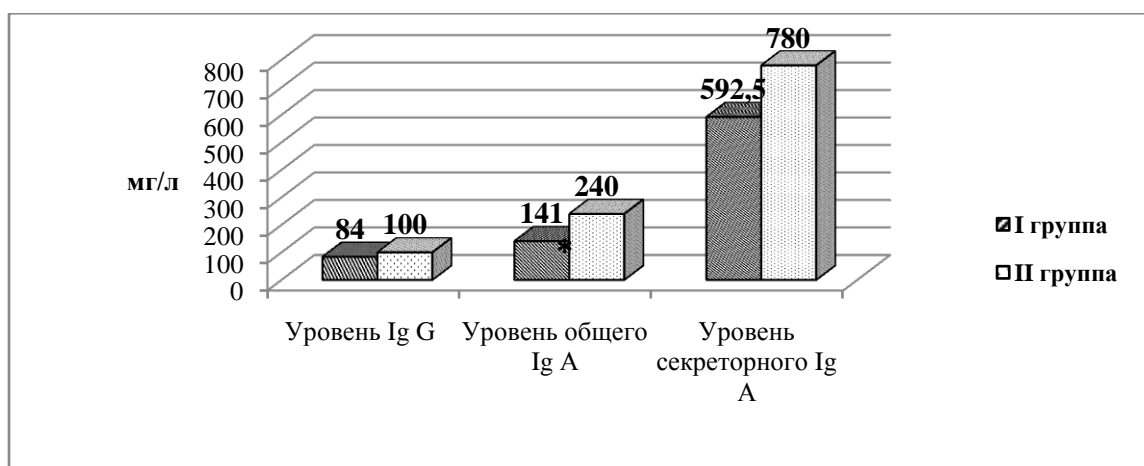


Рис. 3. Средние значения иммуноглобулинов слюны у пациентов исследуемых групп (* - различия статистически значимы с показателями II группы при $p < 0,05$)

Среднее значение данного показателя в I группе составило 141,0 (127,0; 160,0) мг/л; в группесравнения – 240,0 (141,0; 562,0) мг/л. Снижение общего Ig A слюны также чаще наблюдалось у детей с ДСТ (31 пациент – 20,4%), чем у детей группы сравнения (4 ребенка – 4,7%) ($p=0,0009$). Медиана значений секреторного Ig A слюны у детей I и II групп составила 592,5 (310,5; 760,0) мг/л и 780,0 (293,0; 1000,0) мг/л соответственно ($p > 0,05$). Уровень IgG слюны у пациентов I и II групп имел средние значения 84,0 (42,0; 162,5) мг/л и 100,0 (48,0; 540,0) мг/л соответственно ($p > 0,05$). В обеих группах снижение общего Ig G слюны ниже нормы чаще отмечалось у пациентов с декомпенсированной формой хронического тонзиллита ($r=0,24$; $p=0,042$) и кариозным поражением зубов ($r=0,20$; $p=0,046$). В ходе работы было выявлено, что снижению Ig A сыворотки крови сопутствовало снижение Ig A ($r=0,22$; $p=0,036$) и Ig G ($r=0,49$; $p=0,029$) слюны.

Оценка качества жизни пациентов обеих групп была проведена отдельно по каждой нозологии. В ходе анкетирования пациентов с бронхиальной астмой и их родителей было выявлено, что общий показатель качества жизни был достоверно ниже по оценкам детей с ДСТ и их родителей, чем во II группе ($p < 0,01$) (табл. 2). Снижение общего качества жизни у детей с бронхиальной астмой в I группе происходило в основном за счет снижения психосоциальной составляющей. У детей с

ДСТ отмечалось снижение физического функционирования, в сравнении с данными анкет пациентов II группы ($p=0,0358$).

Таблица 2

Оценка качества жизни в исследуемых группах

Группа	Физическое функционирование, баллы		Психосоциальное функционирование, баллы		Общий показатель качества жизни, баллы	
	Дети	Родители	Дети	Родители	Дети	Родители
Пациенты с бронхиальной астмой						
I	84,4 (78,1;87,5)*	87,5 (81,3;90,6)	73,3 (65,0;78,3)**	75,0 (70,0;81,7)**	77,2 (71,7;80,4)**	79,4 (73,9;84,8)**
II	87,5 (81,3;93,8)	90,6 (84,4;93,8)	83,3 (80,0;88,3)	85,0 (81,7;88,3)	85,9 (82,6;89,1)	86,4 (83,3;89,1)
Пациенты с острым бронхитом						
I	84,4 (78,1;87,5)	84,4 (76,6;90,6)	76,7 (73,3;80,0)**	76,9 (70,0;78,3)**	79,4 (75,0;81,5)**	78,3 (74,4;81,8)**
II	87,5 (81,3;96,9)	87,5 (84,4;96,9)	86,7 (80,0;93,3)	85,0 (75,0;88,3)	87,0 (81,5;91,3)	87,0 (79,4;88,1)
Пациенты с внебольничной пневмонией						
I	71,9 (68,8;81,3)**	75,0 (64,1;81,3)**	76,7 (68,3;83,3)	76,7 (71,7;84,0)	77,2 (69,6;83,7)*	75,0 (71,0;82,1)**
II	85,9 (75,0;93,8)	87,5 (78,1;93,8)	80,0 (78,3;84,2)	80,0 (75,0;85,0)	81,5 (78,3;87,5)	82,6 (78,3;84,5)
*различия статистически значимы при $p<0,05$; **различия статистически значимы при $p<0,01$						

У пациентов с острым бронхитом на фоне ДСТ происходило снижение показателей общего качества жизни в основном за счет психосоциальной составляющей по сравнению с анкетами детей и их родителей II группы. Более выраженное снижение общего показателя качества жизни у пациентов с внебольничной пневмонией и родителей I группы было обусловлено низким уровнем физической составляющей.

С целью оценки клинической эффективности включения магния лактата и пиридоксина гидрохлорида (МЛ+ПГ) в комплекс реабилитационных мероприятий пациентов с острым бронхитом и внебольничной пневмонией, протекающими на фоне ДСТ, было отобрано 30 пациентов I группы в возрасте от 7 до 17 лет, которые были разделены на 2 сопоставимые по возрасту и нозологии подгруппы. Комплекс реабилитации пациентов обеих подгрупп включал проведение массажа грудной клетки (курс классического и вибрационного массажа продолжительностью 10

процедур, проводимых через день), дыхательной гимнастики (с применением методик дыхания через сопротивление, медленного удлиненного вдоха, пассивного выдоха и звуковой гимнастики) и дозированных физических нагрузок (плавание, пешие прогулки на короткие дистанции по ровной местности). Реабилитация детей I А подгруппы (15 детей) сопровождалась назначением МЛ+ПГ на 2 месяца (раствор для приема внутрь в ампулах по 10 мл., содержащих 100 мг. магния) в возрастной дозировке. Реабилитация пациентов подгруппы I Б (15 детей) выполнялась без назначения МЛ+ПГ. Оценка эффективности применения МЛ+ПГ проводилась по истечении 4 месяцев после выписки из стационара путем клинического осмотра, сбора жалоб и повторного заполнения опросника по качеству жизни.

Пациенты обеих групп с бронхиальной астмой после выписки из стационара получали базисную терапию для достижения контроля над заболеванием в сочетании с массажем грудной клетки, дыхательной гимнастикой и дозированными физическими нагрузками.

Как было отмечено выше, у детей основной группы наблюдались вегетативные жалобы в виде цефалгии, кардиалгии, головокружения, боли в нижних конечностях. Учитывая данный факт, мы сочли необходимым проанализировать динамику вегетативных жалоб на фоне проводимых реабилитационных мероприятий у детей с острым бронхитом и внебольничной пневмонией. В ходе анализа вегетативных симптомов было отмечено, что регрессия жалоб на головную боль наблюдалась у большего числа пациентов I А подгруппы (у 33,0% детей), чем у детей, не получавших МЛ+ПГ ($p=0,043$).

Оценка динамики показателей качества жизни выявила, что в I А подгруппе наблюдалось значительное улучшение физической составляющей качества жизни по данным анкетирования детей ($p=0,038$) и родителей ($p=0,048$), в сравнении с больными из подгруппы I Б (табл. 3).

Таблица 3

Прирост показателей качества жизни у пациентов исследуемых подгрупп

Показатель качества жизни	Дети		Родители	
	I А подгруппа, баллы	I Б подгруппа, баллы	I А подгруппа, баллы	I Б подгруппа, баллы

Физическое функционирование	18,8 (12,5; 28,1)*	9,4 (3,1; 15,6)	21,8 (9,4; 25,0)*	9,4 (3,1; 12,5)
Психосоциальное функционирование	16,7 (5,0; 21,7)	13,3(8,3; 16,7)	10,3 (8,3; 20,0)	11,7 (5,0;15,0)
Общий показатель	16,3 (8,7; 25,0)	13,0 (6,5; 15,2)	13,0 (7,6; 21,7)	10,8 (6,5; 14,1)
* различия статистически значимы с показателями ИБ подгруппы при $p<0,05$				

Таким образом, включение МЛ+ПГ в комплекс реабилитационных мероприятий пациентам с острым бронхитом и внебольничной пневмонией, протекающими на фоне ДСТ, способствовало регрессии вегетативных жалоб в виде цефалгии, а также улучшало физическое функционирование больных данной категории.

ВЫВОДЫ

1. Бронхиальная астма на фоне дисплазии соединительной ткани отличается более ранним дебютом заболевания – 4,0 (3,0; 5,0) года, низкой резистентностью к эмоциональным нагрузкам, высокой частотой ночных симптомов заболевания (у 58,7%), а также необходимостью более длительного применения системных глюкокортикостероидов при тяжелых обострениях. Для бронхиальной астмы, протекающей на фоне дисплазии соединительной ткани, характерны более высокие значения иммуноглобулина Е (превышение нормативных значений в среднем в 2,4 раза), а также сочетание с аллергическим ринитом (у 45,3%). У детей с острым бронхитом дисплазия соединительной ткани обуславливает пролонгацию симптомов кашля и физикальных изменений. Клиническими особенностями внебольничной пневмонии у детей с дисплазией соединительной ткани являются: больший объём поражения лёгочной ткани, осложненное течение заболевания (формирование ателектаза и плеврита – у 21,1% детей), более длительное сохранение симптомов одышки, субфебрильной лихорадки и мелкопузырчатых хрипов.

2. Заболевания нижних дыхательных путей у детей с дисплазией соединительной ткани в 4,3 раза чаще сопровождаются снижением общего иммуноглобулина А слюны, повышенной заболеваемостью острыми респираторными инфекциями (в 2 раза чаще) и хроническим тонзиллитом (в 3 раза чаще).

3. Исходный вегетативный тонус у пациентов с острым бронхитом и внебольничной пневмонией, протекающими на фоне дисплазии соединительной ткани, чаще (в 11 раз) характеризуется преобладанием симпатического отдела вегетативной нервной

системы. У детей с бронхиальной астмой, протекающей на фоне дисплазии соединительной ткани, в 3,8 раза чаще отмечается смешанный тип исходного вегетативного тонуса.

4. У больных на фоне дисплазии соединительной ткани наблюдается более выраженное снижение качества жизни. При этом у детей с бронхиальной астмой данное снижение отмечается за счёт и психосоциального, и физического функционирования, в то время как у пациентов с внебольничной пневмонией снижается физическая составляющая; при остром бронхите уменьшается показатель психосоциального функционирования.

5. Включение магния лактата и пиридоксина гидрохлорида в комплекс реабилитационных мероприятий детям с острым бронхитом и внебольничной пневмонией, протекающими на фоне дисплазии соединительной ткани, способствует купированию вегетативных жалоб (цефалгии – у трети больных) и улучшению физической составляющей качества жизни.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Детям с заболеваниями нижних дыхательных путей, протекающими на фоне дисплазии соединительной ткани, необходимо проведение более тщательного клинического обследования с включением электрокардиографии, ультразвукового исследования органов брюшной полости для исключения патологии желчевыводящих путей, своевременное проведение фиброэзофагогастродуоденоскопии при наличии жалоб с целью ранней диагностики заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта, а также оценки функционирования вегетативной нервной системы.

2. Полиорганный характер соединительнотканых изменений диктует необходимость диспансерного наблюдения детей с заболеваниями нижних дыхательных путей, протекающими на фоне дисплазии соединительной ткани, с привлечением специалистов кардиологического, гастроэнтерологического, ортопедического профиля, при участии врача-аллерголога, оториноларинголога и медицинского генетика.

3. Ведение больных с заболеваниями нижних дыхательных путей на фоне дисплазии соединительной ткани необходимо сопровождать психологическим

консультированием и назначением магния лактата и пиридоксина гидрохлорида детям с острым бронхитом и внебольничной пневмонией в целях повышения качества жизни пациентов.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Публикации в изданиях, рекомендованных ВАК

- 1. Иванникова А.С. Качество жизни детей с болезнями органов дыхания, ассоциированными с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / А.С. Иванникова, А.В. Почивалов // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия Медицина. Фармация. – 2012. – Вып. 19, №16 (135). — С. 47 – 49.**
- 2. Иванникова А.С. Болезни органов дыхания на фоне дисплазии соединительной ткани у детей: особенности течения / А.С. Иванникова // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2013. – Т.18, №4. – С. 58.**
- 3. Влияние дисплазии соединительной ткани на течение респираторной патологии у детей / А.В. Почивалов, А.С. Иванникова, Д.Ю. Бугримов, Л.Н. Цветикова // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия Медицина. Фармация. – 2013. – №25 (168). – Вып. 24. – С. 45 – 49.**
- 4. Иванникова А.С. Особенности течения бронхиальной астмы у детей на фоне дисплазии соединительной ткани / А.С. Иванникова, А.В. Почивалов // Российский педиатрический журнал. – 2015. – Т. 18, №1. – С. 10 – 14.**

Статьи и материалы конференций

- 1. Иванникова А.С. Дисплазия соединительной ткани как общепедиатрическая проблема / А.С. Иванникова, А.В. Почивалов // Институт дополнительного профессионального образования – 30 лет: материалы научно-практической деятельности сотрудников института дополнительного профессионального образования / под ред. проф. И.Э. Есауленко, проф. П.Е. Чеснокова. – Воронеж: Научная книга, 2012. – С. 158 – 160.**
- 2. Иванникова А.С. Исследование качества жизни детей с респираторной патологией на фоне дисплазии соединительной ткани / А.С. Иванникова, А.В.**

Почивалов //Иновационные технологии в педиатрии и детской хирургии: материалы XI Российского конгресса, г. Москва, 23 – 25 октября 2012 г. Российский вестник перинатологии и педиатрии. Приложение. – 2012. – Т. 57, №5(2). – С. 208 – 209.

3. Особенности вегетативного статуса у детей с бронхолегочной патологией, ассоциированной с дисплазией соединительной ткани / **А.С. Иванникова**, А.В.Почивалов, О.А. Черницына, Н.В. Самодурова // Актуальные вопросы инфекционных заболеваний, детской хирургии и педиатрии: материалы областной юбилейной научно-практической конференции, посвященной 75-летию БУЗ ВО ОДКБ №2. – Воронеж: Кварта, 2012. – С. 70 – 73.

4. **Иванникова А.С.** Особенности вегетативной регуляции у детей с бронхолегочной патологией, ассоциированной с дисплазией соединительной ткани / **А.С. Иванникова** // Проблемы и перспективы обеспечения комплексной безопасности личности и общества в условиях современности: сборник материалов I научно-практической конференции с международным участием, г. Воронеж, 19 декабря 2012 г. – Воронеж, 2012. – Вып. 1. – С. 137 – 140.

5. **Иванникова А.С.** Особенности течения бронхолегочной патологии на фоне дисплазии соединительной ткани у детей / **А.С. Иванникова**, А.В. Почивалов, Н.В. Хатунцева // Молодежный инновационный вестник. – 2012. – Т. 1, №2. – С. 288.

6. Почивалов А.В. Особенности течения заболеваний, ассоциированных с дисплазией соединительной ткани у детей / А.В. Почивалов, **А.С. Иванникова** // Проблемы современной педиатрии: коллективная научная монография / под ред. В.П. Волкова. – Новосибирск: СибАК, 2013. – Гл. 4. – С. 73 – 88.

7. **Иванникова А.С.** Оценка влияния дисплазии соединительной ткани на качество жизни детей с респираторной патологией / **А.С. Иванникова**, А.В. Почивалов, Н.С. Мамонова // Вестник Национального медико-хирургического центра имени И.П. Пирогова. Приложение. – 2013. – Т. 8, №3. – С. 89 – 91.

8. **Иванникова А.С.** Оценка качества жизни больных с респираторной патологией, ассоциированной с дисплазией соединительной ткани / **А.С. Иванникова**, А.В. Почивалов // Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани.

Достижения и перспективы [Электронный ресурс]: Рос. сб. науч. тр. с международным участием. – Москва – Тверь – Санкт-Петербург, 2013. – Вып. 3. – С. 242 – 248. – (<http://repo.tvergma.ru/192/>)

9. **Иванникова А.С.** Проблемы совершенствования медицинской помощи больным бронхиальной астмой, ассоциированной с дисплазией соединительной ткани / **А.С. Иванникова**, А.В. Почивалов, Н.С. Мамонова // Здоровье семьи XXI век: материалы XVII международной научной конференции, г. Лиссабон, Португалия, 27 апреля – 6 мая 2013 г. – Лиссабон, 2013. – С. 136 – 138.

10. **Иванникова А.С.** Характер течения респираторной патологии, сочетанной с дисплазией соединительной ткани у детей / **А.С. Иванникова**, А.В. Почивалов, Н.И. Филимонова // Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии: материалы XI Российского конгресса, г. Москва, 23 – 25 октября 2012 г. Российский вестник перинатологии и педиатрии. Приложение. – 2012. – Т. 57, №5(2). – С. 239.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ДСТ – дисплазия соединительной ткани

ИВТ – исходный вегетативный тонус

МЛ+ПГ – магния лактат и пиридоксина гидрохлорид

МОС – мгновенная объёмная скорость

ОРИ – острые респираторные инфекции

ЭКГ – электрокардиография

Ig – иммуноглобулин