

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
імені І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО

**КМІТА ІННА ВІКТОРІВНА**

УДК 616.233-002-06.616.71-003,85]-053.2

**КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ЛІКУВАННЯ БРОНХІТІВ У ДІТЕЙ У  
ПОЄДНАННІ З ОСТЕОПЕНІЄЮ**

14.01.10. – педіатрія

**АВТОРЕФЕРАТ**

дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук

Тернопіль – 2005

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Тернопільському державному медичному університеті імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.

**Науковий керівник:** доктор медичних наук, професор **Банадига Наталія Василівна**, Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, завідувач кафедри педіатрії факультету післядипломної освіти.

**Офіційні опоненти:**

- доктор медичних наук, професор **Андрущук Аліса Опанасівна**, Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця (м. Київ), МОЗ України, професор кафедри педіатрії І лікувального факультету;

- доктор медичних наук, професор **Безруков Леонід Олексійович**, Буковинський державний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри педіатрії та дитячих інфекцій.

**Провідна установа:** Інститут педіатрії, акушерства та гінекології Академії медичних наук України (м. Київ)

Захист дисертації відбудеться 14 грудня 2005 року о 12 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 58.601.02 у Тернопільському державному медичному університеті імені І.Я. Горбачевського (46001, м. Тернопіль, Майдан Волі,1).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського (46001, м. Тернопіль, вул. Січових Стрільців, 8).

Автореферат розісланий 11 листопада 2005 року.

Вчений секретар спеціалізованої вченої ради  
кандидат медичних наук, доцент

Павлишин Г.А.

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Серед важливих проблем педіатрії в полі підвищеної уваги залишаються пульмонологічні захворювання (Антипкін Ю.Г., 2003; Артамонов Р.Г., 2000; Leophonte P., 2001) передусім група бронхітів. Саме рецидивні та хронічні бронхіти в дитячому віці не лише одна із найпоширеніших патологій (Больбот Ю.К., 2003), але й така, що потребує вдосконалення методів лікування та обсягу реабілітаційних заходів (Бартенєв С.Г., 2003; Власенко Н.В., 2003; Антипкін Ю.Г., 2004). Нагальність проблеми обумовлена групою причин: зміною екологічного оточення (Банадига Н.В., 2004), суттєвим омолодженням патології, несприятливими медико-соціальними наслідками із можливою інвалідизацією пацієнта (Каганов С.Ю., Розінова Н.Н., 2000). Водночас, на сучасному етапі клінічної медицини вирізились особливості перебігу рецидивних та хронічних бронхітів (Одинець Ю.В., 2003), які нерідко поєднуються з іншими патологічними станами внутрішніх органів та систем. Саме вони спроможні не лише обтяжувати перебіг основного захворювання, але і визначати склад медикаментозної терапії та обсяг реабілітаційних заходів.

Поглиблене вивчення патогенетичних механізмів формування рецидивного та хронічного бронхітів у дітей з'ясувало значення дестабілізації окисно-відновних процесів (Банадига Н.В., 2001, 2002), глибини вторинної імунопатії (Алексєєва Н.П., 2000; Єфанова А.О. 2001; Ковальчук О.Л., 2001), дефіциту факторів місцевого захисту бронхіального дерева (Бартенєв С.Г., 2003; Власенко Н.В., 2003; Kitz R., 2000), глибини запального компоненту та дезорганізації обміну елементів сполучної тканини (Банадига Н.В., 2003), складу причинно значимих збудників та їх патогенних властивостей (Pichler M., 2001; Hogg J.C., 2001 Schmidt S.M., 2001). Результати цих досліджень покладені в основу удосконалених схем лікування і реабілітації (Антипкін Ю.Г., 2003; Каладзе Н.Н., 2003; Rubin B.K., 2004). Однак, багатогранність порушень різних ланок гомеостазу при бронхітах у дітей нашоухують думку про їх взаємний дестабілізуючий вплив на системи внутрішніх органів, а з огляду на те, що організм дитини – це динамічна система, яка нарощує функціональні резерви, існує потреба встановити глибину цих порушень. Зокрема, за даними колективу авторів (Лук'янова О.М., 2000, 2002; Поворознюк В.В., 2000) доведено, що порушення процесів мінерального обміну, метаболізму вітаміну Д, обмінних процесів в сполучній тканині, зниження імунологічної реактивності на тлі соматичної патології спроможні спотворювати фізіологічні темпи фізичного розвитку та інтенсивність остеогенезу (Лук'янова О.М., 2000; Антипкін Ю.Г., Арабська Л.П., 2003; Арабська Л.П., 2001), що загалом не лише погіршує якість життя хворого, але і може призвести до інвалідності в дорослому віці. В той же час, досліджень, присвячених ролі кріоглобулінів в патогенезі різних форм бронхітів не проводилось. Потребує поглибленого вивчення поширеність остеопатій у дітей, які страждають бронхітом. Обраний напрямок роботи покликаний підвищувати ефективність цілеспрямованої діагностики остеопатій

при рецидивному та хронічному бронхітах з наступною корекцією медикаментозної терапії бронхіту шляхом нормалізації мінералізації кісткової тканини, що забезпечить природні темпи приросту кісткової маси в дитинстві.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, темами, планами.** Дисертаційна робота є фрагментом комплексної наукової роботи Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського на тему “Вторинний остеопороз: патогенетичні механізми формування, клініко-інструментальні та біохімічні маркери ранньої діагностики, профілактика і лікування”, що виконується за планом МОЗ України (№ державної реєстрації 0104U004523). Автором самостійно виконано обсяг дослідження, що увійшов розділом до звіту “Клініко-інструментальні та метаболічні зрушення, імунна реактивність при вторинному остеопорозі”. Тема дисертаційної роботи затверджена проблемною комісією Інституту педіатрії, акушерства та гінекології (протокол №01-4/437 від 29.11.2002 року).

**Мета дослідження:** підвищити ефективність діагностики та лікування бронхітів у дітей, що перебігають на тлі остеопенії, шляхом виділення інформативних клініко-лабораторних та інструментальних методів діагностики захворювання і вдосконалення схем патогенетичної терапії.

**Завдання дослідження:**

1. Виділити найбільш інформативні клінічні та лабораторні критерії, які характерні для загострення різних форм бронхітів у дітей.
2. Дослідити особливості мінералізації та лінійних розмірів поперекових хребців L<sub>1</sub> – L<sub>4</sub> у дітей з різними клінічними варіантами бронхітів.
3. Виявити особливості стану імунної системи, обміну сполучної тканини, кальцій-фосфорного обміну в залежності від форми бронхіту та ступеня остеопенії.
4. Оптимізувати лікування хронічного та рецидивного бронхітів у дітей, що супроводжуються остеопенією шляхом використання кальцеміну.
5. Відстежити в катамнезі ефективність модифікованих схем лікування при рецидивному та хронічному бронхітах.

*Об'єкт дослідження:* хронічний та рецидивний бронхіти у дітей.

*Предмет дослідження:* структурно-функціональний стан кісткової системи, патогенетичні механізми формування порушень, методи їх лікування і профілактики.

*Методи дослідження:* використані клінічні та лабораторні методи дослідження у дітей з хронічним та рецидивним бронхітами, біохімічні методи дослідження стану обміну сполучної тканини, кальцій-фосфорного обміну, інтенсивності запального компонента, імунологічні дослідження з метою вивчення стану клітинної та гуморальної ланок імунітету, інструментальні методи вивчення мінеральної щільності кісткової тканини та статистичні методи вивчення здобутих методів досліджень.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Вперше визначено рівень кріоглобулінів крові та відстежена його інформативність як критерію запального процесу. На основі отриманих даних запропоновано модифікований алгоритм діагностики остеопатій. Досліджені та співставлені особливості імунологічної реактивності, інтенсивності метаболізму сполучної тканини, кальцій-фосфорного обміну та церулоплазміну при різних формах бронхіту. За допомогою денситометрії визначена насиченість кісткової тканини кальцієм в залежності від форми бронхіту, віку пацієнтів та тривалості хвороби. Патогенетично обґрунтовані та апробовані модифіковані схеми лікування із використанням вибірково за показами циклоферону та кальцеміну. Катамнестично відстежена ефективність запропонованої терапії бронхітів з позиції клінічних, лабораторних, інструментальних критеріїв стабілізації окремих ланок гомеостазу.

**Практичне значення отриманих результатів.** На підставі проведених досліджень обґрунтована доцільність розширення комплексу діагностичних заходів визначенням метаболізму кісткової тканини у дітей з хронічним бронхітом та виділена група ризику хворих на рецидивний бронхіт, що потребують аналогічного обсягу обстеження. Показано необхідність денситометричного дослідження при бронхітах в залежності від особливостей клінічного перебігу. Обґрунтовані методи корекції порушень мінералізації кісткової тканини в комплексній терапії бронхітів. Катамнестичне спостереження за пацієнтами, що отримували модифіковані схеми патогенетичного лікування, довело ефективність застосування кальцеміну, що сприяло покращенню механізмів остеогенезу та окремих ланок гомеостазу (сполучнотканинний обмін, кріоглобуліни, системний імунітет, церулоплазмін). Доведена ефективність призначення циклоферону у випадку імунної недостатності внаслідок частих загострень. Запропонований обсяг обстежень та доповнені схеми патогенетичної терапії будуть сприяти проведенню індивідуального лікування та реабілітації дітей з бронхітами, що підвищить ефективність диспансерного спостереження цих хворих.

Результати дисертації впроваджені в роботу лікувально-профілактичних установ Тернопільської обласної дитячої комунальної клінічної лікарні, Тернопільської міської дитячої комунальної лікарні, Тернопільської районної лікарні, Івано-Франківської обласної дитячої клінічної лікарні, Рівненської обласної дитячої клінічної лікарні, Чернівецької обласної дитячої клінічної лікарні.

**Особистий внесок здобувача.** Автором самостійно проведені аналіз та узагальнення основних результатів наукових досліджень, які виконані вітчизняними та зарубіжними фахівцями з даної тематики. Обґрунтовані актуальність і алгоритм дослідження, підбір хворих, проведення розширеного комплексу досліджень, впровадження диференційованих методів лікування, аналіз та статистична обробка результатів клінічних та лабораторних досліджень, дана їх інтерпретація, розроблені та впроваджені удосконалені лікувальні заходи. Висновки та практичні рекомендації

сформульовані за безпосередньої участі наукового керівника. Дисертантом підготовлені до друку статті та тези, виступи на наукових форумах. У наукових працях, опублікованих у співавторстві, дисертанту належить основна частина. У тій частині актів впровадження, що стосується новизни, викладено матеріали дисертації.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення роботи оприлюднені на підсумкових науково-практичних конференціях Тернопільського державного медичного університету “Здобутки клінічної та експериментальної медицини” (2002, 2005), V та VII Міжнародних медичних конгресах студентів та молодих вчених (Тернопіль, 2001, 2003), республіканській науково-практичній конференції “Ендогенна інтоксикація та її корекція в педіатрії” (Тернопіль, 2001), науково-практичній конференції “Актуальні проблеми клінічної пульмонології” (Київ, 2003), Всеукраїнській науково-практичній конференції “Довкілля і здоров’я” (Тернопіль, 2003), конгресі педіатрів України “Актуальні проблеми і напрямки розвитку педіатрії на сучасному етапі” (Київ, 2003), науково-практичній конференції «Вторинний остеопороз: епідеміологія, клініка, діагностика, профілактика та лікування» (Тернопіль, 2003), всеукраїнському симпозіумі педіатрів “Вплив екопатологічних чинників на стан здоров’я дітей” (Тернопіль, 2004).

**Публікації за темою дисертації.** За матеріалами дисертації опубліковані 21 робота, з них 4 статті у фахових виданнях, рекомендованих ВАК України (3 медичного та 1 біологічного профілю), 17 – у матеріалах конгресів, конференцій, з’їздів.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертаційна робота складається із вступу, 6 розділів, висновків, рекомендацій щодо наукового і практичного використання здобутих результатів, списку використаних джерел (містить 280 найменувань), додатків. Повний обсяг дисертації складає 187 сторінок тексту, робота проілюстрована 37 таблицями і 29 рисунками. Бібліографічний опис літературних джерел, ілюстрації та додатки викладено на 37 сторінках.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріали та методи дослідження.** В умовах пульмонологічного відділення Тернопільської обласної комунальної дитячої клінічної лікарні та лікувально-консультативного центру Тернопільського державного медичного університету обстежено 103 дітей з різними формами бронхіту віком від 3 до 16 років. Постановка клінічного діагнозу проводилась у відповідності до класифікації клінічних форм бронхітів у дітей, розроблених колективом авторів (Антипкін Ю.Г., Арабська Л.П., Смирнова О.А. та ін., 2003) та наказу МОЗ України № 13 від 18.01.2005 р. “Про впровадження протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю “дитяча пульмонологія”. Контрольними значеннями досліджуваних величин слугували дані,

отримані у 40 дітей віком від 3 до 16 років, які не мали хронічної соматичної патології, вогнищ хронічної інфекції, травм та переломів в анамнезі.

Проводився детальний збір скарг, уточнювались дані анамнезу хвороби та життя, детально проаналізовані дані харчового анамнезу дитини. Клінічне обстеження пацієнтів передбачало оцінку фізичного та нервово-психічного розвитку, їх гармонійність у відповідності з віком; об'єктивний статус з боку внутрішніх органів; при цьому особлива увага надавалась оцінці кісткової системи. Усім хворим фізикальне обстеження доповнювалось загальноклінічними лабораторними та інструментальними методами досліджень, комплекс обстежень передбачав також проведення спірографії. При наявності супутньої патології хворих оглядали спеціалісти вузького профілю та проводились спеціальні методи обстеження за показами.

Для досягнення поставленої мети дослідження виконувались спеціальні методи обстеження. Проводився біохімічний аналіз крові (визначення загального білку, кальцію, фосфору, магнію та активності лужної фосфатази) за загально відомими методиками (А.А. Покровський, 1969). Оцінка стану обмінних процесів у сполучній тканині ґрунтувалась на визначенні оксипроліну (В.В. Меншиков, 1987) та румалонових антитіл (С.В. Бененсон и соавт., 1992) у сироватці крові. Визначення рівня кріоглобулінемії крові проводилося за методикою Константинової Н.А. (1989). Активність запального процесу оцінювалась за рівнем церулоплазміну в крові, який визначався за методом Равіна (1969). Дослідження стану імунної системи включало визначення вмісту основних класів імуноглобулінів крові методом радіальної імунодифузії в гелі (G. Mancini, 1965) та показників клітинного імунітету, який досліджували методом моноклональних антитіл (Росія, 1999). Вивчення мінеральної щільності кісткової тканини проводилось методом двохфотонної рентгенівської денситометрії поперекового відділу хребта на рівні L<sub>1</sub> - L<sub>4</sub> на апараті "LUNAR DPX-A" з наступною обробкою даних щодо середніх величин вмісту мінералів в кістці (г/см<sup>2</sup>, %) та лінійних розмірів хребців (см). Статистичну обробку було проведено на персональному комп'ютері Genuine Intel Celeron з використанням прикладного пакету програм Microsoft Excel-5.0 та статистичних програм «Statistica» (Stat Soft Inc., 1995).

Комісією з питань біоетики Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського (протокол №7) порушень морально-етичних норм при проведенні науково-дослідної роботи не виявлено.

### **Результати досліджень та їх обговорення.**

У процесі роботи обстежено 103 дитини віком від 3 до 16 років, серед яких 51 пацієнт з РБ та 52 – з ХБ. В структурі хворих переважали хлопчики при обох формах бронхіту. Щодо віку, то у випадку РБ переважали пацієнти 6-10 років (49,02 %), а при ХБ – старші 10 років (53,85 %). Аналізуючи тривалість хвороби у різних групах з'ясували, що більшість дітей спостерігались з приводу ХБ понад 5 років (55,77 %), а при РБ переважали діти із тривалістю запального процесу в

бронхах до двох років (54,90 %). Такий перерозподіл хворих може бути обумовлений тим, що у випадку РБ переважали діти дошкільного та молодшого шкільного віку, коли висока захворюваність обумовлена завершенням становлення постнатального періоду формування імунної системи та високою частотою інфікування в умовах дитячого колективу. Звертає на себе увагу і те, що при РБ та ХБ має місце початок захворювання здебільшого у ранньому віці (відповідно: 74,51 % та 55,77 %), попри те, кожний четвертий пацієнт із ХБ захворів у шкільному віці.

В анамнезі захворювання відстежена ймовірна залежність формування бронхіту від перенесеної пневмонії. Зокрема, виникненню РБ у 60,78%, а при ХБ у 73,08 % випадків передувала пневмонія. Дана обставина звертає увагу на важливість та адекватність лікувально-реабілітаційного комплексу реконвалесцентам пневмонії. Частота загострень РБ здебільшого складала 3 - 4 рази на рік (47,06 % випадків), а при ХБ – 2 - 3 рази на рік (44,23 %).

Деталізація даних анамнезу життя у кожного пацієнта дозволила відмітити провідні фактори, що сприяють виникненню загострення бронхіту, серед яких особливе значення мали епізоди ГРВІ при РБ. Останні зустрічались з частотою 4 - 6 разів на рік у 50,98 % дітей; натомість у випадку ХБ – переважала із частотою 2 - 4 рази на рік (57,69 %). Серед ймовірних сприятливих факторів також встановлено зв'язок із характером вигодовування на першому році життя. А саме, лише у 29,41 % хворих із РБ отримували грудне молоко понад 6 місяців, а при ХБ лише 34,62 % дітей знаходились на природному вигодовуванні до 6 місячного віку. Несвоєчасна корекція харчового режиму у грудному віці надалі змінилась нераціональним, одноманітним харчовим раціоном. Цілеспрямовано вивчався склад продуктів в розрізі їх вмісту білка, кальцію, що є обов'язковою складовою гармонійного мінерального обміну та кісткової щільності у дітей (Поворознюк В.В., Лук'янова О.М., 2000; Badenhop-Stevens N., Matkovic V., 2004; Tsukahara N., Ezawa I., 2004). За даними опитування з'ясувалось, що практично половина хворих отримує достатню кількість кальцію з продуктами харчування (РБ – 54,90 %, ХБ – 65,39 % пацієнтів) та лише третина споживає фізіологічну кількість білка в щоденному раціоні.

На момент поступлення дітей в стаціонар загальний стан здебільшого відповідав середньотяжкому (РБ – 68,63 %, ХБ – 69, 23 %) та провідною скаргою був кашель. Загострення РБ у 74,51 % випадків супроводжувалось малопродуктивним кашлем з утрудненим відходженням харкотиння слизистого характеру. Натомість при ХБ малопродуктивний (48,08 %) та продуктивний (40,38 %) характер кашлю спостерігався майже рівномірно. Проте, у половини хворих з ХБ виділялось гнійне харкотиння, у 71,15 % дітей супроводжувалось задишкою змішаного характеру. Відмінним було і те, що у пацієнтів із РБ лише у 74,51 % випадків були ознаки хронічної інтоксикації, а при ХБ – у всіх дітей.



Фізичний розвиток дітей із РБ здебільшого відповідав фізіологічній нормі, лише в окремих випадках динаміка росту і маси тіла була сповільненою. На противагу цьому, при ХБ у кожної третьої дитини були занижені показники маси тіла і зросту. Цілеспрямований огляд грудної клітки виявив наступні деформації: пострахітичні (РБ – 21,57 %, ХБ – 36,54 %), сколіоз (РБ – 5,88 %, ХБ – 13,46 %), діжкоподібну деформацію при ХБ (11,54 %). Фізикальні дослідження органів дихання виявили характерну патологічну перкуторно-аускультативну картину загострення бронхіту без суттєвих клінічних відмінностей окремих форм. Особливістю рентгенологічної картини РБ була висока частота (41,18 %) розширення тіні коренів, а при ХБ - деформація легеневого малюнку переважно по сітчастому типу.

У ході комплексного клінічного обстеження була діагностована супутня патологія, котра переважала при ХБ, а саме 58,62 % пацієнтів мали понад три супутніх захворювання. У всіх обстежених переважали хронічна патологія шлунково-кишкового тракту (РБ - 58,82 %, ХБ - 64,46 %) дітей, ЛОР-патологія (РБ - 43,14 %, ХБ - 53,85 %), дефіцитні анемії зустрічались практично рівномірно (РБ - 22,41 %, ХБ - 23,08 %). Однак, слід акцентувати увагу на частій ортопедичній патології (36,54 %) серед дітей з ХБ.

Проводився кількісно-якісний аналіз популяційної характеристики лімфоцитів та вмісту основних класів імуноглобулінів в сироватці у дітей із загостренням РБ та ХБ. В результаті дослідження було виявлено достовірне зменшення кількості CD3, що різнилось від показників контрольної групи ( $p < 0,001$ ). Щодо CD8, то відмічалось зниження ( $p < 0,05$ ) їх кількості в периферичній крові у порівнянні із групою контролю. Звертає на себе увагу відсутність достовірної різниці між кількістю Т-хелперів та Т-супресорів при різних клінічних варіантах бронхіту. Рівень CD16 мав тенденцію до зниження, проте від норми суттєво не різнився ( $p > 0,05$ ). Істотне зниження вмісту компонентів клітинної ланки імунітету спричиняв імунодефіцитний стан у хворих дітей. Виявлений переважаючий імунодефіцит II ступеня (при ХБ - 67,65 %, при РБ – 60,00 %) очевидно, є вторинним, адже суттєво не відрізняються при різних варіантах перебігу бронхіту. Виявлена лише тенденція до зниження ( $p > 0,05$ ) відносної кількості CD72 у обох досліджуваних групах. Дослідження вмісту імуноглобулінів показало, що у більшості дітей з ХБ спостерігалась дисімуноглобулінемія, у пацієнтів з РБ рівні імуноглобулінів від групи контролю суттєво не відрізнялись. У всіх групах обстежених рівень Ig G не відрізнявся від значень контролю; встановлено зниженні вмісту Ig A ( $p < 0,001$ ), Ig M ( $p < 0,01$ ) у сироватці крові дітей з ХБ. Така дисімуноглобулінемія, яка в значній мірі залежна від дефіциту Ig A, і обумовлює специфічність перебігу ХБ.

Проводилось визначення вмісту кріоглобулінів в крові у дітей з РБ та ХБ з метою визначення ступеня активності запального компоненту при бронхітах у дітей. У обстежених дітей з РБ рівень КГ<sub>1</sub> був нижчим ( $p < 0,05$ ) від аналогічного у пацієнтів з ХБ та дітей з контрольної

групи. Серед обстежених дітей рівні КГ<sub>2</sub> знаходились у одому діапазоні величин та істотно різнились із групою контролю ( $p < 0,001$ ). Відповідно, підвищується і різниця між рівнями КГ, яка була суттєво вищою при ХБ і складала  $(184,03 \pm 18,80)$  ум. од. (при РБ –  $(66,42 \pm 6,58)$  ум. од.,  $p < 0,001$ ). Абсолютний рівень КГ при обох клінічних варіантах бронхітів перевищував аналогічні показники групи контролю  $(4,20 \pm 0,69)$  ум. од.,  $p < 0,001$ . Висока кріоглобулінемія під час загострення вказує на низьку імунологічну спроможність організму, утримання її під час ремісії запального процесу в бронхах – один із факторів ризику виникнення тривалих частих загострень. Аналогічних досліджень в доступній медичній літературі не знайдено.

З метою проведення оцінки запального компоненту при загостренні бронхіту використовувався один із альтернативних методів його визначення - по вмісту церулоплазміну крові. В процесі дослідження було виявлено збільшення вмісту ЦП у крові дітей з РБ більш ніж у 2 рази у порівнянні із дітьми контрольної групи ( $p < 0,001$ ). Загострення ХБ також супроводжувалось достовірним підвищенням ЦП в сироватці крові ( $p < 0,001$ ) у порівнянні із контролем. Звертає на себе увагу значне переважання ( $p < 0,001$ ) вмісту ЦП при загостренні РБ у порівнянні з аналогічним при ХБ, що можна пояснити вищою активністю запальних реакцій при рецидивному перебігу бронхіту. На відміну від РБ, чисельні загострення ХБ поступово виснажують фізіологічні механізми запалення.

Про інтенсивність обміну речовин у сполучній тканині судили по рівнях оксипроліну (ОП) та румалонових антитіл (РмАт) в крові у дітей при загостренні РБ та ХБ. Встановлено, що максимально високий рівень ОП в крові характерний для загострення ХБ ( $p < 0,001$ ). Активований обмін сполучної тканини у дітей на тлі бронхітів доводиться виявленими підвищеними рівнями специфічних РмАт у крові. Зокрема, при обох формах виявлено високі значення РмАт, але перевага спостерігається при ХБ, тоді як їх значення перевищують контрольні вдвічі.

Процеси остеогенезу прямо залежать від активності анаболічних процесів, на що вказує, зокрема, рівень загального білка в крові. У ході дослідження був виявлений фізіологічний рівень загального білка у групах обстежених незалежно від форми бронхіту. Звернуло на себе увагу зниження кальцію та магнію ( $p < 0,05$ ) в сироватці крові дітей з ХБ. У обстежених не було виявлено достовірних змін

Таблиця 1 – Показники окремих ланок гомеостазу у дітей із загостренням рецидивного і хронічного бронхітів

Показник		Контроль	РБ	ХБ	Показник достовірності
CD3	%	$72,0 \pm 7,0$	$45,26 \pm 0,57$	$45,71 \pm 0,66$	$p_1 < 0,001$

					$p_2 < 0,001$ $p_3 > 0,05$
	абс. ( $\cdot 10^9/\text{л}$ )	$2,04 \pm 0,18$	$1,37 \pm 0,08$	$1,32 \pm 0,07$	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 > 0,05$
Ig A, г/л		$1,75 \pm 0,05$	$1,76 \pm 0,08$	$1,21 \pm 0,06$	$p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$
Ig M, г/л		$2,79 \pm 0,12$	$2,70 \pm 0,10$	$2,28 \pm 0,11$	$p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,01$ $p_3 < 0,01$
Кальцій, ммоль/л		$2,31 \pm 0,03$	$2,28 \pm 0,04$	$2,17 \pm 0,05$	$p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,001$ $p_3 > 0,05$
Лужна фосфатаза, нмоль/(с·л)		$6000,00 \pm$ $322,16$	$4418,00 \pm$ $263,81$	$4541,65 \pm$ $217,78$	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 > 0,05$
Оксипролін, мкмоль/л		$29,70 \pm 2,12$	$43,86 \pm 2,91$	$57,13 \pm 2,82$	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,01$
Румалонові антитіла, ум. од.		$16,53 \pm 1,32$	$24,42 \pm 0,87$	$31,53 \pm 1,98$	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,01$
Церулоплазмін, мг/л		$198,00 \pm 3,31$	$488,42 \pm 17,04$	$385,00 \pm 10,56$	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$
Абсолютні кріоглобуліни, ум. од.		$4,20 \pm 0,69$	$66,42 \pm 6,58$	$184,03 \pm 18,80$	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$

Примітки:

$p_1$  - вірогідність різниці РБ у порівнянні із контролем;

$p_2$  - вірогідність різниці ХБ у порівнянні з контролем;

$p_3$  - вірогідність різниці між РБ та ХБ.

рівня фосфору у дітей, незалежно від форми бронхіту. Проте, не спостерігалось фізіологічного співвідношення 2:1 між вмістом кальцію до неорганічного фосфору. Як при РБ, так і при ХБ

відмічається зниження вмісту ЛФ у порівнянні з нормою (при РБ -  $(4418,00 \pm 263,81)$  нмоль/(с·л), при ХБ -  $(4541,65 \pm 217,78)$  нмоль/(с·л),  $p < 0,001$ ).

Необхідність дослідити мінеральну щільність кісткової тканини та вплив на неї хронічної та рецидивної патології бронхів впливає з встановленого взаємозв'язку між запальним процесом у бронхах та порушенням обміну сполучної тканини вцілому. Проводилось денситометричне обстеження поперекового відділу хребта на рівні L<sub>1</sub> – L<sub>4</sub> у 20 дітей з РБ та у 35 дітей з ХБ.

За даними денситометричного обстеження у половини дітей з РБ порушень мінеральної щільності кісткової тканини виявлено не було. У цій групі переважали діти до 10 років (70,00 %), тоді як серед дітей із виявленими порушеннями мінералізації (50,00 % обстежених) переважали діти старше 10 років (60,00 %). За даними денситометрії, величина ВМС у дітей із нормальною мінеральною щільністю кісткової тканини була в межах  $(4,33 \pm 0,30)$  г у дітей до 10 років та  $(7,69 \pm 0,98)$  г у дітей старше 10 років. Площа хребців у вказаного контингенту обстежених становила  $(6,83 \pm 0,32)$  см<sup>2</sup> у дітей до 10 років та  $(9,77 \pm 0,71)$  см<sup>2</sup> у дітей старше 10 років. Остеопенія I ступеня зустрічалась у 25,00 % дітей з РБ. Усі пацієнти цієї групи – діти старше 10 років, переважали хлопчики (60,00 %). Величина ВМС у дітей з остеопенією I ступеня була нижчою ( $p < 0,05$ ), ніж у дітей без остеопенії. Поряд із цим площа хребців у даного контингенту дітей істотно не різнилась від аналогічних показників у дітей без остеопенії. У 20,00 % дітей із загостренням РБ була виявлена остеопенія II ступеня. Ця підгрупа включає лише хлопчиків віком від 8 до 10 років. Особливістю даного контингенту обстежених було відставання у фізичному розвитку – троє відставали у рості в межах  $-1,5 - -2,0 \sigma$  та один  $-1,5 \sigma$  по масі. У дітей молодших 10 років величина ВМС була не нижчою ( $p > 0,05$ ) від дітей без остеопенії, проте було відмічено суттєве збільшення площі хребців ( $p < 0,05$ ). Що стосується дітей, старше 10 років, то при тенденції до зниження площі хребця, істотно знижувалось насичення мінеральними речовинами хребця ( $p < 0,001$ ) при остеопенії II ступеня, ніж у дітей без остеопенії. Лише у однієї дитини з РБ, що становило 5,00 % обстежених, було діагностовано остеосклеротичні зміни у кістковій тканині поперекових хребців.

У 21 пацієнта із загостренням ХБ, що становило 60,00 % обстежених, змін мінеральної щільності кісткової тканини виявлено не було. Серед дітей із фізіологічними значеннями насичення кісткової тканини мінеральними речовинами більшість склали хлопчики (66,67 %) та діти старшої вікової групи (61,90 %). Причому, серед дітей з фізіологічною кістковою щільністю, у більшості (66,67 %) виявлена тенденція до остеопенії – коливання Z із від'ємним значенням від  $-0,775$  до  $-0,025$ . Цей факт, очевидно, свідчить про нестійку рівновагу між насиченням мінеральними речовинами кістки та її ростом, процесами резорбції та мінералізації. Величина ВМС у даної групи дітей становила  $(4,76 \pm 0,20)$  г у дітей до 10 років та  $(7,36 \pm 0,46)$  г у дітей старших 10 років. Площа хребців у дітей з нормальною мінеральною щільністю при ХБ становила

у дітей до 10 років ( $7,08 \pm 0,16$ ) см<sup>2</sup> та у дітей старших 10 років ( $9,26 \pm 0,44$ ) см<sup>2</sup>. Співставляючи аналогічні дані, отримані у дітей з РБ, виявлена тенденція до зниження як площі хребця, так і його насичення мінеральними речовинами при ХБ у дітей старше 10 років у порівнянні з РБ. Порушення мінеральної щільності кісткової тканини у дітей з ХБ діагностовано у 40,00 % випадків. На відміну від РБ, при ХБ переважає глибина порушень мінералізації кістки – у 11,43 % дітей був виявлений остеопороз, у решти (28,52 %) – остеопатії. Остеопенія I ступеня зустрічалась у 8,57 % дітей із загостренням ХБ. Цю підгрупу формують хлопчики переважно старші 10 років (66,67 %). ВМС та величина площі хребців у дітей з остеопенією I ступеня мала тенденцію до зниження ( $p > 0,05$ ) у порівнянні з аналогічними показниками у дітей із загостренням ХБ без остеопенії, так і при остеопенії I ступеня у дітей з РБ. Остеопенія II ступеня виявлена у двох дітей молодших 10 років різної статі. Достовірних змін вмісту мінеральних речовин у хребцях та їх площі у порівнянні з дітьми без остеопенії, хворих на ХБ, виявлено не було. У двох дітей різної статі старших 10 років було діагностовано остеопенію III ступеня. Величина ВМС та лінійні розміри хребців у даної підгрупи дітей істотно від аналогічних величин у дітей з ХБ без остеопенії не різнились. У 11,43 % пацієнтів із загостренням ХБ, був виявлений остеопороз. Дану підгрупу формували діти старше 10 років, переважали хлопчики (75,00 %). Троє із обстежених відставали у фізичному розвитку – в межах – 1,5 до – 3 сигм по росту і масі. Величина ВМС у дітей з остеопорозом становила ( $5,83 \pm 1,03$ ) г, площа хребців складала ( $8,85 \pm 0,94$ ) см<sup>2</sup>. Остеосклероз був виявлений у 8,57 % дітей з ХБ. Двоє пацієнтів були хлопчики, 66,67 % - старше 10 років.

Діагностовані зміни мінеральної щільності кісток на тлі бронхіту свідчать про глибші зрушення у насиченні поперекових хребців кальцієм при ХБ, аніж РБ. Доказом чого являється те, що при РБ не діагностовано жодного випадку остеопорозу, а зміни кісткової щільності здебільшого відповідали остеопенії I (25,00 %) та II (20,00 %) ступенів. Натомість при ХБ у 11,4 % обстежених діагностований остеопороз, а у 20,00 % - остеопенія різної глибини. Таким чином, переважання остеопатій при ХБ відповідають більш тяжкому перебігу патології, діагностуються у дітей старшої вікової групи, що свідчить про співдружність процесів остеогенезу та поширеності фіброзування бронхіального дерева. Виявлені істотні зміни мінералізації кісткової тканини у дітей з РБ та ХБ потребують не лише цілеспрямованої комплексної корекції, але і обов'язкового перегляду складу медикаментів із вилученням потенційних екскреторів кальцію.

Виявлені в процесі дослідження зміни вимагали призначення модифікованих схем лікування з урахуванням порушень мінеральної щільності та дисбалансу імунної системи. Лікування вторинного імунодефіциту клітинної ланки імунітету та дисімуноглобулінемії, які були виявлені практично у кожній дитини з бронхітом, проводили препаратом “Циклоферон” у віковій дозі з розрахунку 6-8 мг/кг, через рот 1 - 2 курси за схемою (1, 2, 4, 6, 8, 10, 13, 16, 19, 22-й дні

прийому). Лікування остеопенії проводилось препаратом “Кальцемін” у віковій дозі, через рот, 1 - 2 курси (місяць прийому, три місяці перерви).

Катамнестичне спостереження тривало від 6 місяців до 4 років і охоплювало 20 дітей з РБ та 25 пацієнтів з ХБ. Проведений аналіз даних катамнезу з метою вивчення динаміки клінічних симптомів бронхіту у групі дітей, які отримували кальцемін, виявив покращення загального стану у переважної більшості дітей (при РБ у – 88,89 %, при ХБ – у 90,91 %). Також звертає на себе увагу досить високий відсоток частоти потреби в стаціонарному лікуванні загострення бронхіту не більше 1 разу на рік (при РБ – 33,33 %, при ХБ – 54,55 %) у даного контингенту хворих. Вивчення в динаміці показників сполучнотканинного обміну встановило істотне зниження ОП і РмАт при всіх формах бронхіту, величини яких істотно не різнились від контрольних. Проте, відмічено достовірне зниження рівня ОП та більш суттєве зниження рівня РмАт у дітей з РБ, які отримували кальцемін у модифікованих схемах лікування у порівнянні з групою дітей, які отримували циклоферон та пацієнтами з ХБ. Попри достовірне зниження рівнів ЦП у всіх групах обстежених при обох клінічних варіантах бронхіту, нормалізація його рівня відбулася лише у дітей з РБ, котрі отримували кальцемін. Істотне зниження абсолютної кріоглобулінемії виявлено при обох формах бронхіту (при РБ –  $(17,00 \pm 4,00)$  ум. од., при ХБ –  $(23,00 \pm 7,72)$  ум. од.), проте її рівень утримувався ( $p < 0,001$ ) підвищеним у порівнянні із показниками групи контролю ( $(4,20 \pm 0,69)$  ум. од.). Звертає на себе увагу достовірно нижчі показники  $КГ_{2-1}$  у тієї групи дітей, які приймали кальцемін у порівнянні із тими, які отримували циклоферон.

Було відстежено динаміку мінералізації кісток у 22 хворих з ХБ та у 7 дітей з РБ. Повторне визначення мінеральної щільності кісткової тканин проводилось на момент ремісії бронхіту через 6 місяців – 4 роки від першого обстеження.

При обстеженні в динаміці у дітей з РБ було встановлено зниження частки остеопатій від 50,00 % до 14,29 % та зростання відсотку нормальної кісткової щільності до 85,71 %. Приріст мінеральних речовин в хребцях у вказаній групі дітей коливався від 2,83 до 13,43 % на рік. Серед дітей з РБ з нормальною кістковою щільністю лише у одного пацієнта (16,67 %) при першому обстеженні була виявлена остеопенія I ступеня. Порушення мінералізації у хворого були скореговані дієтою та двома курсами кальцеміну у дозі, відповідній віку. Приріст кісткової щільності у пацієнта складав 13,43 % на рік, що при фізіологічних 5,0 – 8,0 % за даними літератури (Поворознюк В.В., 1999) і пояснює нормальні величини кісткової щільності при повторному обстеженні. Остеопенія I ступеня була виявлена у однієї дитини з РБ. При першому обстеженні мінеральна щільність кісткової тканини у пацієнта була в межах норми. Зважаючи на це, пацієнт не отримував корекції поступлення кальцію в організм через прийом кальцеміну та нормалізації харчового раціону. Приріст кісткової щільності у дитини складав 9,42 % на рік, що

перевищує фізіологічний. Не зважаючи на це, у хворого має місце сповільнення процесів мінералізації кістяка.

Ступінь мінералізації кісткової тканини у дітей з ХБ після проведеного лікування зазнав суттєвих змін, адже відмічається значне зменшення глибини остеопенії. Показники мінеральної щільності в межах фізіологічних були виявлені у 60,87 % обстежених. Цю групу переважно формують діти старші 10 років (92,85 %). У 78,57 % дітей з нормальною мінеральною щільністю показники її утримувались в межах фізіологічних і при повторному обстеженні. Величина приросту кісткової щільності у даної групи хворих коливається від 0,96 до 11,76 % на рік. У 21,42 % дітей, які мали фізіологічні показники мінеральної щільності, була відслідкована негативна динаміка накопичення кісткової маси. У 14,28 % дітей відмічається зниження мінеральної щільності в межах остеопенії I ступеня, у 7,14 % пацієнтів – II ступеня. Звертає на себе увагу низький приріст кісткової щільності у даної групи обстежених – 0,43 – 1,80 % в рік. У 21,42 % дітей з діагностованими остеопатіями при першому обстеженні виявлено позитивну динаміку під впливом запропонованого лікування. Глибина порушень у даної групи дітей була представлена остеопеніями I та II ступенів та остеосклерозом. Остеопенія I ступеня при повторному обстеженні зустрічалась у 13,04 % проти 8,7 % до лікування. Величина насичення поперекових хребців мінералами та площа хребців у дітей цієї групи мали тенденцію до зниження, порівнюючи з аналогічними показниками у дітей без остеопенії. У 50,00 % дітей цієї групи виникнення остеопенії пов'язане з низьким приростом кісткової маси на фоні нормальних показників мінеральної щільності кісткової тканини при першому обстеженні. У 50,00 % дітей остеопенія I ступеня була результатом лікування остеопенії II ступеня шляхом прийому двох курсів кальцеміну, які повторно обстежувались через два роки. Остеопенія II ступеня була виявлена у 8,69 % обстежених проти 8,57 % до лікування. Цю групу утворюють діти, у котрих при першому денситометричному обстеженні було виявлено нормальні показники мінеральної щільності (50,00 %) та остеопенію I ступеня (50,00 %). Характерною ознакою цієї групи обстежених було низькі темпи нарощення кісткової щільності (1,8 - 3,24 % на рік) у порівнянні з фізіологічними. Остеопенія III ступеня при повторному обстеженні була виявлена у 8,69 % проти 5,71 % при першому обстеженні. Групу дітей з остеопенією III ступеня склали ті пацієнти, у яких був виявлений остеопороз при першому обстеженні. Розрив між обстеженнями складав 6 - 12 місяців, що при прирості кісткової щільності в межах фізіологічного (6,24 – 7,80 % в рік) вказує на високу ефективність кальцеміну в даній групі хворих.

При повторному обстеженні звертає на себе увагу зниження частки остеопорозу серед дітей з ХБ від 11,43 до 8,71 %. Зменшення частки діагностованого остеопорозу пов'язане із переходом його в остеопатію менш вираженого ступеня, а саме, половина дітей з остеопорозом покращила результати денситометрії в межах остеопенії III ступеня під впливом проведеного

лікування. Величина насичення поперекових хребців мінералами у дітей цієї групи становила  $(5,41 \pm 0,82)$  г, площа хребців –  $(8,35 \pm 0,34)$  см<sup>2</sup>. Величини ВМС та лінійні розміри хребців у даної групи хворих істотно знижені ( $p < 0,05$ ) від аналогічних у дітей як із остеопатіями, так і у дітей без них. Проаналізувавши отримані результати, причиною недостатнього ефекту лікування, ймовірно, у одному з випадків є низький приріст кісткової щільності (0,9 % на рік), у другому – особливості перебігу бронхіту у пацієнта (захворювання перебігає у поєднанні із соматогенним нанізмом), і, хоча темпи насичення кісткової тканини мінералами у хворого в межах фізіологічного (7,8 % в рік), цього є недостатньо для купірування остеопенії.

Дослідження стану системного імунітету проводилось в період ремісії бронхіту в терміні від 4 місяців до 2 років після першого обстеження. Переважна більшість батьків пацієнтів, не залежно від форми бронхіту, відмічали покращення загального стану (при РБ - 94,12 %, при ХБ - 93,75 %). У групі обстежених спостерігається істотне зниження частоти загострень бронхіту на тлі прийому циклоферону: у дітей з ХБ переважають 2 - 3 рази на рік (41,18 %), у дітей з РБ 1 - 2 загострення на рік (50,00 %). Оскільки у більшості випадків ГРВІ провокують загострення запального процесу в бронхах, вивчалось вплив циклоферону на частоту інфікування респіраторними вірусами у групах обстежених. До лікування типовими для РБ були частота ГРВІ 4 - 6 рази на рік (50,98 %), тоді як для ХБ – 2 - 4 рази на рік (57,69 %), поряд із цим достатньо часто (28,85 %) у пацієнтів з ХБ трапляється 4-6 епізодів захворюваності респіраторними вірусами на рік. Встановлено істотне переважання 1 - 2 епізодів ГРВІ у дітей з ХБ (50,00 %) і 2 - 3 разів на рік – у дітей з РБ (64,71 %) підгруп. Звертає на себе увагу високий відсоток дітей, які потребували спостереження та лікування бронхіту лише в амбулаторних умовах ( при РБ - 76,47 %, при ХБ - 62,50 %). Купірування загострення бронхіту без використання антибактеріальних препаратів свідчить про покращення клінічного перебігу бронхіту. Лише 11,76 % дітей з РБ та 18,75 % з ХБ отримували антибактеріальні засоби під час загострення запального процесу в бронхах, що переконливо свідчать про підвищення неспецифічного імунного захисту у дітей з РБ та ХБ.

В цілому, після проведеної імунологічної корекції, відмічається достовірне підвищення усіх складових клітинного імунітету ( $p < 0,001$ ), які до лікування були істотно знижені. В процесі обстеження встановлено достовірне підвищення CD3, хоча навіть і в період ремісії не відмічалось нормалізації кількості загальних Т-клітин, кількість яких істотно різнилась від аналогічних у групі контролю ( $p < 0,001$ ) незалежно від форми бронхіту. У дітей з РБ та ХБ відмічалась нормалізація кількості в периферичній крові CD72, CD16 та CD4 у порівнянні з результатами, отриманими в контрольній групі. Що стосується Т-супресорної популяції, то було встановлено її підвищення у порівнянні з вихідними даними, але вони утримувались зниженими порівняно з контролем ( $p < 0,001$ ). Зміни в гуморальній ланці імунітету після проведеної імунологічної корекції у обстежених полягали насамперед у істотному підвищенні Ig G ( $p < 0,001$ ), не залежно від форми бронхіту.



Рівень Ig G при РБ та ХБ після лікування істотно перевищував аналогічний показник у групі контролю ( $p < 0,001$ ). Важливим моментом впливу циклоферону на гуморальну ланку було достовірне підвищення Ig A при ХБ при його тенденції до підвищення при РБ, що досягли фізіологічної концентрації ( $p > 0,05$ ). Відмічено достовірне зниження Ig M при РБ при його тенденції до зниження при ХБ, порівнюючи з вихідними значеннями. Рівні Ig M при РБ та ХБ істотно знижувались у порівнянні з контрольною групою ( $p < 0,01$ ). Отримані результати свідчать про виражений імуномодулюючий ефект циклоферону, який полягає у нормалізації показників клітинної ланки імунітету та активації синтезу Ig G та Ig A, які мають вирішальне значення для тривалості досягнутої ремісії.

## ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення та запропоноване нове вирішення актуального наукового завдання – підвищення ефективності діагностики та лікування бронхітів, що перебігають на тлі остеопенії шляхом виділення інформативних клініко-лабораторних та інструментальних методів діагностики захворювання і удосконалення методів патогенетичної терапії. Доведена ефективність модифікованих схем лікування бронхітів в залежності від характеру порушень окремих ланок гомеостазу.

1. Загострення рецидивного чи хронічного бронхітів у дітей вирізняються клінічними особливостями та лабораторними критеріями активності запального процесу:

а) у випадку рецидивного бронхіту клінічно домінує респіраторний синдром, який супроводжується у 31,4 % випадків запальними змінами в периферичній крові, підвищеним рівнем кріоглобулінів ( $p < 0,05$ ), максимально високим вмістом гострофазового білка запалення – церулоплазміну ( $p < 0,001$ );

б) у хворих з хронічним бронхітом загострення клінічно представлено трьома провідними синдромами: респіраторним, дихальною недостатністю, хронічною інтоксикацією, які доповнюються високими значеннями кріоглобулінів в крові ( $p < 0,001$ ) у поєднанні з низькою інформативністю показників периферичної крові (лейкоцитоз у 28,8 %).

2. Поширеність остеопатій серед дітей із бронхітами рівномірна (РБ – 50,0 %, ХБ – 40,0 %), однак тривалий, клінічно тяжкий хронічний перебіг, який зумовлений органічними змінами шарів бронхів, спонукає до виникнення глибокого дефіциту мінералізації кісткової тканини із порушенням лінійних розмірів поперекових хребців. Свідченням цього є діагностовані при хронічному бронхіті остеопенія I-III ступеня (20,00 %) та остеопороз (11,43 %), попри наявну остеопенію лише I-II ступеня при РБ.

3. Виявлений дисбаланс провідних ланок гомеостазу, який, незалежно від клінічного варіанту бронхіту проявлявся вторинним імунодефіцитом клітинної ланки імунітету, високою активністю

запального компонента (достовірне підвищення рівнів оксипроліну і румалонових антитіл), та істотним зниженням активності лужної фосфатази. На відміну від рецидивного бронхіту, при хронічному виявлені порушення системи гомеостазу доповнювались дисімуноглобулінемією (зниження рівнів імуноглобулінів класів М і А,  $p < 0,05$ ) на тлі гіпокальціємії. Відмінною особливістю дисбалансу системи гомеостазу при рецидивному бронхіті була висока інтенсивність запального компонента, яка оцінювалась за рівнем церулоплазміну крові ( $p < 0,001$ ).

4. Комплексну терапію рецидивного та хронічного бронхітів, що перебігають на тлі остеопенії, слід доповнювати кальцеміном, що сприяє покращенню стану мінералізації кісткової тканини, стабілізації обміну сполучної тканини. Діагностований вторинний імунодефіцит клітинної ланки імунітету II ступеня при відсутності остеопенії потребує призначення імунокорегуючого препарату – циклоферону.

5. Катамнестичне спостереження за дітьми із рецидивним та хронічним бронхітами, які отримували модифіковані схеми лікування, виявило досягнення добрих клінічних результатів, стабілізацію показників сполучнотканинного обміну і темпи прибавлення мінеральної щільності кісток. Натомість, серед пацієнтів, які отримували традиційну терапію, у випадку хронічного бронхіту зросла частка остеопенії.

## **РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО НАУКОВОГО І ПРАКТИЧНОГО ВИКОРИСТАННЯ ЗДОБУТИХ РЕЗУЛЬТАТІВ**

1. Дітям із хронічним бронхітом, що хворіють понад 3 роки, необхідно визначати в крові вміст кальцію, лужної фосфатази, оксипроліну, румалонових антитіл, кріоглобулінів; при наявності порушень є потреба денситометричного обстеження поперекового відділу хребта.

2. Хворим на рецидивний бронхіт з метою оцінки глибини запального процесу рекомендується визначати рівень церулоплазміну та кріоглобулінів в крові. У випадку частих загострень (понад 3-4 разів на рік), наявних кісткових деформацій необхідно визначати рівень кальцію, лужної фосфатази, оксипроліну, румалонових антитіл в крові, а у разі потреби – денситометрію хребта.

3. Для корекції остеопенічного синдрому слід призначати кальцемін по 1 таблетці двічі на добу протягом 30 днів з наступною перервою 3 місяці, далі – прийом у попередній дозі протягом 30 днів.

4. Для усунення вторинного імунодефіциту II ступеня та зменшення частоти загострень бронхіту рекомендується вживання циклоферону за схемою 1, 2, 4, 6, 8, 10, 13, 16, 19, 22 дні лікування один раз на день через рот.

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Залежність функціонального стану антиоксидної системи організму від перебігу бронхіту у дітей / Банадига Н.В., Рогальський І.О., Кміта І.В., Рибіна Т.В. // Медична хімія. – 2002. – Т.4, №4. – С. 79-81. Автором проведений підбір та клініко-лабораторне обстеження хворих, аналіз та статистична обробка матеріалу, обговорення результатів, формулювання висновків.
2. Банадига Н.В., Кміта І.В. Клініко-параклінічна характеристика перебігу бронхітів у дітей // Збірник наукових праць співробітників КМАПО ім. П.Л. Шупика. – Київ, 2003. – С. 637 -642. Автором проведений підбір та клініко-лабораторне обстеження хворих, інтерпретація отриманих даних.
3. Банадига Н.В., Кміта І.В., Томашівська Т.В. Інтенсивність запального компоненту при бронхітах у дітей та стан мінеральної щільності кісткової тканини // Проблеми остеології. – 2003. – Т. 6, №1-2. – С. 51-52. Автором проведені підбір та клініко-лабораторне обстеження хворих, аналіз та статистична обробка матеріалу, обговорення результатів, формулювання висновків.
4. Особливості клінічного перебігу бронхітів у дітей / Банадига Н.В., Рогальський І.О., Кміта І.В., Лобода В.Ф. // Наукові записки Тернопільського педагогічного університету імені Володимира Гнатюка. Серія: Біологія. – 2002. - №2(17). – С. 90-93. (співавт. Банадига Н.В., Рогальський І.О., Лобода В.Ф.). Автором проведений підбір і клінічне обстеження хворих, інтерпретація і статистична обробка отриманих даних.
5. Стан репаративної та колагенотворюючої здатності сполучної тканини при хронічних та рецидивуючих захворюваннях бронхолегеневої системи / Банадига Н.В., Мороз І.М., Цяпа Н.А., Рогальський І.О., Кміта І.В. // Матеріали ХІІІ підсумкової науково–практичної конференції “Здобутки клінічної та експериментальної медицини”. – Тернопіль: “Укрмедкнига”, 2001. – С.60. Автор провела підбір та клініко-лабораторне обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку матеріалу, обговорення результатів, підготовку до друку.
6. Рогальський І.О., Кміта І.В. Клінічні особливості перебігу бронхітів у дітей // Матеріали V Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених. – Тернопіль: “Укрмедкнига”, 2001. – С. 102. Автор провела підбір та клініко-лабораторне обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку матеріалу, обговорення результатів, сформулювала висновки.
7. Рогальський І.О., Кміта І.В. Особливості лікування бронхітів у дітей // Матеріали V Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених. – Тернопіль: “Укрмедкнига”, 2001. – С. 103. Автор провела підбір та клініко-лабораторне обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку матеріалу, обговорення результатів, сформулювала висновки.
8. Банадига Н.В., Кміта І.В., Рогальський І.О. Частота остеопатій на тлі хронічний та рецидивуючих захворювань органів дихання // Проблеми остеології. – 2001. – Т.4, №1-2. – С. 33-

34. Автор провела підбір та клініко-лабораторне обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку матеріалу, обговорення результатів, сформулювала висновки.

9. Банадига Н.В., Рогальський І.О., Кміта І.В. Закономірності формування ендогенної інтоксикації при хронічних і рецидивуючих захворюваннях органів дихання у дітей // Матеріали республіканської науково–практичної конференції ”Ендогенна інтоксикація та її корекція в педіатрії”. – Тернопіль: “Укрмедкнига”, 2001. – С. 47-48. Автор провела підбір та клініко-лабораторне обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку матеріалу, обговорення результатів, сформулювала висновки.

10. Банадига Н.В., Кміта І.В. Характеристика імунопатій у дітей з хронічними бронхолегеневими захворюваннями // Перинатологія та педіатрія. – 2001. - №3. – С. 99. Автор провела підбір та клініко-лабораторне обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку матеріалу, обговорення результатів.

11. Банадига Н.В., Кміта І.В. Особливості імунологічних показників при різних формах бронхітів у дітей // Перинатологія та педіатрія. – 2002. - №3. – С.112-113. Автором проведене клінічне обстеження хворих, аналіз та інтерпретація отриманих даних.

12. Банадига Н.В., Кміта І.В. Зміни мінеральної щільності кісткової тканини на фоні різних форм бронхітів у дітей // Матеріали XLV підсумкової (міжрегіональної) науково–практичної конференції “Здобутки клінічної та експериментальної медицини”. – Тернопіль, “Укрмедкнига”, 2002. – С.102. Автором проведене клініко-лабораторне обстеження хворих, аналіз та статистична обробка матеріалу.

13. Кміта І.В. Методи оцінки запального процесу при бронхітах у дітей // Матеріали VI Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених. – Тернопіль: “Укрмедкнига”, 2002. – С. 157.

14. Кміта І.В. Сутність білкових маркерів запального процесу при рецидивному і хронічному бронхітах у дітей // Матеріали науково-практичної конференції “Актуальні проблеми клінічної пульмонології”. – Київ, 2003. – С. 15.

15. Комплексна реабілітація хворих із бронхолегеневою патологією / Банадига Н.В., Рогальський І.О., Луцук А.О., Кміта І.В., Драчинська Г.В., Рибіна Т.В. // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2003. - №1. – С.78-79. Автором проведений аналіз літератури, аналіз та статистична обробка отриманих даних.

16. Банадига Н.В., Кміта І.В. Структура захворюваності органів дихання у дітей Тернопільської області // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції “Довкілля і здоров’я”. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2003. – С. 5-6. Автор проаналізувала дані літератури, провела підбір та клініко-лабораторне обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку матеріалу, обговорення результатів, формулювання висновків.

17. Банадига Н.В., Кміта І.В. Нові технології диференціальної діагностики бронхітів у дітей // Матеріали конгресу педіатрів України “Актуальні проблеми і напрямки розвитку педіатрії на сучасному етапі”. – Київ, 2003. – С.72-73. Автор провела підбір та клініко-лабораторне обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку матеріалу, обговорення результатів.
18. Кміта І.В. Стан мінералізації поперекового відділу хребта при бронхітах у дітей // Матеріали VII Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених. – Тернопіль: “Укрмедкнига”, 2003. – С. 268.
19. Банадига Н.В., Кміта І.В. Перебіг бронхітів у дітей в сучасних екологічних умовах // Матеріали всеукраїнського симпозіуму педіатрів “Вплив екопатологічних чинників на стан здоров’я дітей”. – Тернопіль: ”Укрмедкнига”, 2004. – С. 7-8. Автор провела підбір та клініко-лабораторне обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку матеріалу, обговорення результатів, сформулювала висновки.
20. Банадига Н.В., Кміта І.В. Диференціація методів лікування та профілактики остеопенічного синдрому у дітей // Сучасна педіатрія. – 2004. - №4(5). – С.121-123. Автором проведений підбір та клініко-лабораторне обстеження хворих, аналіз та статистична обробка матеріалу, обговорення результатів, формулювання висновків.
21. Кміта І.В. Корекція імунологічних порушень у дітей з рецидивним і хронічним бронхітом з використанням препарату “Циклоферон” // Матеріали XLVIII підсумкової науково–практичної конференції “Здобутки клінічної та експериментальної медицини”. – Тернопіль, “Укрмедкнига”, 2005. – С.135 - 136.

## **АНОТАЦІЯ**

Кміта І.В. Клініко-патогенетичне обґрунтування лікування бронхітів у дітей у поєднанні з остеопенією. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія. – Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, 2005.

Дисертація присвячена питанням підвищення ефективності діагностики та лікування ускладнень бронхітів у дітей. Досліджувались насиченість кісток мінеральними речовинами, метаболізм сполучної тканини, кальцій-фосфорний обмін, стан системного імунітету та інтенсивність запального компонента в залежності від клінічного варіанту бронхіту. Не зважаючи на рівномірну поширеність остеопатій серед дітей з бронхітами (при рецидивному – 50,0 %, при хронічному – 40,0 %), тривалий, тяжкий клінічно перебіг хронічного запального процесу в бронхах сприяє більшому зниженню мінералізації кісткової тканини. Свідченням цього є

діагностовані при хронічному бронхіті остеопенія I-III ступеня (20,0 %) та остеопороз (11,43 %), тоді як при рецидивному мала місце лише остеопенія I-II ступеня. Виділені лабораторні та інструментальні критерії виявлення остеопенії у дітей з рецидивним та хронічним бронхітами залежно від тривалості захворювання та частоти загострень. Серед них провідна роль належить визначенню кальцію, оксипроліну, румалонових антитілам, кріоглобулінам та оцінці денситограми за показниками стандартного відхилення.

Патогенетично обґрунтована доцільність та запропоновано схеми корекції остеопенії у дітей з бронхітами препаратом «Кальцемін». В динаміці відстежено покращення стану мінералізації кісткової тканини, стабілізацію обміну сполучнотканинних елементів, зменшення інтенсивності запального компонента після застосування модифікованих схем лікування. Діагностований вторинний імунодефіцит клітинної ланки імунітету II ступеня та дисімуноглобулінемія корегувались препаратом «Циклоферон», ефективність якого при рецидивному і хронічному бронхітах доведена позитивною клініко-лабораторною динамікою.

Ключові слова: діти, рецидивний та хронічний бронхіти, остеопенія, кріоглобуліни, лікування.

## АННОТАЦІЯ

Кмита И.В. Клинико-патогенетическое обоснование лечения бронхитов у детей в сочетании с остеопенией. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.10 – педиатрия. Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского МЗ Украины.

Диссертация посвящена вопросам повышения эффективности диагностики и лечения бронхитов у детей. В работе, путем использования комплекса клинических, биохимических, иммунологических и денситометрических методов обследовано 102 ребенка в возрасте от 3 до 15 лет с обострением рецидивирующего и хронического бронхитов.

Установлено преобладание мальчиков при обеих клинических вариантах бронхита, причем группу детей с рецидивирующим бронхитом в основном формируют пациенты 6-10 лет (49,02 %), с хроническим – старше 10 лет (53,85 %). Анализ длительности заболевания показал, что 55,77 % детей с хроническим бронхитом наблюдались по поводу данного заболевания более пяти лет, а при рецидивирующем бронхите – преобладали дети с длительностью воспалительного процесса в бронхах до двух лет (54,90 %). Приделялось особое значение составу продуктов пищевого рациона у детей с бронхитом в разрезе содержания в них белка и кальция, как обязательным составляющим гармоничного минерального обмена и костной плотности. Данные опроса показали, что практически половина детей получает достаточное количество кальция с

продуктами питания (при рецидивирующем бронхите – 54,90 %, при хроническом – 65,39 %), и только треть пациентов – физиологическое количество белка в каждодневном рационе.

В ходе полного клинического обследования диагностирована сопутствующая патология, преобладающая при хроническом бронхите, а именно 58,62 % пациентов имели более трех сопутствующих заболеваний. Среди преобладающих хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта и ЛОР-органов, следует отметить частую ортопедическую патологию (36,54 %) у детей с хроническим бронхитом.

Исследование состояния системного иммунитета установило вторичный иммунодефицит клеточного звена при обоих клинических вариантах бронхита и дисиммуноглобулинемию у детей с хроническим бронхитом, которая проявлялась в снижении уровней иммуноглобулинов классов А и М ( $p < 0,05$ ).

Обострение бронхита сопровождалось значительным повышением уровня криоглобулинемии, причем при хроническом варианте протекания – достоверно больше, чем при рецидивирующем. Степень активности воспалительного компонента оценивалась по уровню церулоплазмينا в крови, который был достоверно повышен при каждой форме заболевания, причем у детей с рецидивирующим протеканием бронхита значительно больше ( $p < 0,001$ ), что связано с высокой интенсивностью воспалительного процесса. При обострении рецидивирующего и хронического бронхитов отмечалось нарушение естественных процессов обмена соединительной ткани, вследствие чего диагностированы достоверно высокие показатели оксипролина и румалоновых антител. Исследование показателей минерального обмена у детей установило снижение уровней кальция ( $p < 0,05$ ) у детей с хроническим бронхитом и снижение активности щелочной фосфатазы ( $p < 0,001$ ) при обеих формах.

Выше изложенные результаты комплексного исследования детей с рецидивирующим и хроническим бронхитами определили необходимость изучения состояния костной ткани. Денситометрическое обследование детей дало возможность установить различные нарушения костной минерализации. Не смотря на равномерную частоту остеопатий среди детей с бронхитами (при рецидивирующем – 50,0 %, при хроническом – 40,0 %), длительное и более тяжелое протекание хронического бронхита способствует большему снижению минерализации костной ткани. Свидетельством этого есть диагностированные при хроническом бронхите остеопения I-III степени (20,0 %) и остеопороз (11,43 %), тогда как при рецидивирующем имеет место только остеопения I-II степени.

Патогенетически обоснована целесообразность и предложено схемы коррекции остеопении у детей с бронхитами препаратом «Кальцемин». Вторичный дефицит клеточного звена иммунитета и дисиммуноглобулинемия, диагностированные в процессе обследования, требовали назначения иммунокорректирующего препарата – циклоферона при условии физиологических

показателей минерализации костей. Эффективность предложенного дополнения к основным схемам лечения отслеживались в динамике. Отмечена позитивная динамика клинических симптомов, улучшение состояния минерализации костной ткани, стабилизация обмена соединительной ткани, уменьшение интенсивности воспалительного компонента, улучшение показателей системного иммунитета.

Ключевые слова: дети, рецидивирующий и хронический бронхиты, остеопения, криоглобулины, лечение.

## ANNOTATION

Kmita I.V. Clinicopathogenetic substantiation of treatment children who have bronchitis together with osteopenia. – Manuscript.

Thesis for receiving the academic degree of Candidate of medical science on the specialty 14.01.10 – pediatrics. – Ternopil State Medical University named after I.Ya. Horbachevskyy of the Ministry of Public Health Protection of Ukraine, Ternopil, 2005.

The thesis is dedicated to the questions of enhancement of efficiency of diagnosing and treatment children for bronchitis complications. There has been investigated mineral matter saturation of bones, connective tissue metabolism, calcium phosphoric metabolism, state of system immunity and inflammatory component rate according to the clinical type of bronchitis. In spite of even occurrence of osteopathy among the children who have bronchitis (if recurrent – 50,0 %, if chronic – 40,0 %), prolonged and more serious clinical course of chronic inflammation in bronchus stimulates larger decrease of mineralization of bone tissue. Osteopenia of the 1<sup>st</sup>-3<sup>rd</sup> degree (20,0 %) and osteoporosis (11,43 %) that was diagnosed in cases of chronic bronchitis are the evidence of the aforesaid whereas in cases of recurrent bronchitis only osteopenia of the 1<sup>st</sup>-2<sup>nd</sup> degree occurred. There have been marked out the laboratory and instrumental criteria of osteopenia identification among the children who have recurrent or chronic bronchitis depending on the length of disease and frequency of exacerbation. Among them the leading role belongs to determination of calcium, oxiprolin, rumalon antibodies and cryoglobulin and assessment of densogram according to the figures of standard deviation.

There has been pathogenetically proved the advisability and proposed osteopenia correction regimen using ‘Calcemin’ for the children who have bronchitis. There has been tracked in the development improvement of state of mineralization of bone tissue, stabilization of metabolism of connective tissue elements, decrease of inflammatory component rate after application of modified treatment regimens. Secondary immunodeficiency of a cell component of immune system of the 2<sup>nd</sup> degree that was diagnosed and disimmunoglobulinemia have been corrected with the help of ‘Cicloferon’



which effectiveness for recurrent and chronic bronchitis had been proved by positive clinical and laboratory dynamics.

Key words: children, recurrent and chronic bronchitis, osteopenia, cryoglobulin, treatment

### **ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ**

ІД – імунодефіцит

КГ - кріоглобуліни

ЛФ – лужна фосфатаза

ОП – оксипролін

РБ – рецидивний бронхіт

РмАт – румалонові антитіла

ХБ – хронічний бронхіт

ЦП – церулоплазмін

ВМС – вміст мінеральних речовин у кістці

CD3 – Т-клітини

CD72 – В-клітини

CD4 – Т-хелпери

CD8 – Т-супресори

CD16 – натуральні кілери

Ig - імуноглобуліни

Z - величина стандартного відхилення фактичної мінеральної щільності по відношенню до відповідного середньовікового показника