

**ГОУ «ТАДЖИКСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ ИМ. АБУАЛИ ИБНИ СИНО»**

**УДК 616-053.2; 616.2; 616. 248;**

**На правах рукописи**

**ШАРИПОВА МАВЛУДА МИРЗОМУДДИНОВНА**

**АДАПТАЦИОННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ КАРДИОРЕСПИРАТОРНОЙ  
СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ**

**Диссертация**

**на соискание учёной степени**

**кандидата медицинских наук**

**по специальности 14.01.08- педиатрия**

**Научный руководитель:**

**д.м.н., профессор К.И. Исмаилов**

**Душанбе – 2018**

## Оглавление

<b>Список сокращений</b> .....	4
<b>Введение</b> .....	6
<b>Общая характеристика работы</b> .....	9
<b>Глава 1. Обзор литературы</b>	
1.1. Состояние дыхательной системы у детей с бронхиальной астмой .....	14
1.2. Состояние сердечно-сосудистой системы у детей с бронхиальной астмой.....	25
1.3. Состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у детей с бронхиальной астмой .....	30
<b>Глава 2. Материал и методы исследования</b>	
<b>2.1.</b> Обследование дыхательной системы у детей с бронхиальной астмой .....	36
<b>2.2.</b> Обследование сердечно–сосудистой системы у детей с бронхиальной астмой .....	39
<b>2.3.</b> Исследование физической работоспособности у детей с бронхиальной астмой .....	41
<b>2.4.</b> Клинико-лабораторная характеристика обследованных детей с бронхиальной астмой .....	43
<b>Глава 3. Результаты исследования</b>	
3.1. Состояние функции внешнего дыхания у детей с бронхиальной астмой.....	52
3.2. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у детей с бронхиальной астмой.....	59

3.3. Физическая работоспособность .....	72
3.4. Результаты биохимического исследования сыворотки крови больных бронхиальной астмой .....	75
<b>Глава 4. Современные подходы к лечению детей с бронхиальной астмой</b>	
4.1. Антиоксидантная коррекция в лечение детей с бронхиальной астмой .....	79
<b>Обсуждение результатов</b> .....	90
<b>Заключение</b> .....	100
<b>Список литературы</b> .....	103

### Список сокращений

- АЛР – антагонисты лейкотриеновых рецепторов  
 АОС – антиоксидантная система  
 АОЗ – антиоксидантная защита  
 Ао, ЛА – диаметр корня аорты и лёгочного ствола  
 АФК – активная форма кислорода  
 БА – бронхиальная астма  
 ДД – диастолическая дисфункция  
 ДФ – диастолическая функция  
 ЖЕЛ (VC) – жизненная ёмкость лёгких  
 ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка  
 ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды  
 ИТ (FEV1/VC) – индекс (тест) Тиффно  
 КДО – конечный диастолический объём  
 КДР – конечный диастолический размер  
 КОС – кислотно – основное состояние  
 КСР – конечный систолический размер  
 КСО – конечный систолический объём  
 КУК – коэффициент утилизации кислорода  
 КЩР – кислотно–щелочное равновесие  
 ЛЖ – левый желудочек  
 ЛП – левое предсердие  
 ЛПНП – липопротеиды низкой плотности  
 ЛА – лёгочная артерия  
 ЛГ – лёгочная гипертензия  
 ЛС – лекарственные средства  
 МВЛ – максимальная вентиляция лёгких  
 МДА – малоновый диальдегид  
 МЖП – межжелудочковая перегородка  
 МОД (MTV) – минутный объём дыхания  
 МОК – минутный объём кровообращения  
 МОС25 (FEF25) – максимальная объёмная скорость при выдохе 25% ЖЕЛ  
 МОС 50 (FEF 50) – максимальная объёмная скорость при выдохе 50% ЖЕЛ  
 МЦК – мукоцилиарный клиренс  
 НАДФН – никотинамид адениннуклеотид фосфат  
 ОЕЛ – остаточная ёмкость лёгких  
 ООЛ – остаточный объём легких  
 ОО – остаточный объём  
 ОФВ1 (FEV1) – объём форсированного выдоха за первую секунду  
 ФОЕ – функциональная остаточная ёмкость  
 ПГ – простогландины  
 ПОЛ – перекисное окисление липидов

ПОСвыд (PEF) – предельная объёмная скорость выдоха  
ПСВ – пиковая скорость выдоха  
ПЖ - правый желудочек  
ПП – правое предсердие  
Пик А – скорость предсердного наполнения  
Пик Е – диастолическое наполнение  
Ровд (IRV) – резервный объём вдоха  
Ровыд (EKY) – резервный объём выдоха  
СОД – супероксиддисмутаза  
СОК – систолический объём крови  
СИ – сердечный индекс  
СГКС – системные глюкокортикостероиды  
ССВО – синдром системного воспалительного ответа  
ССС – сердечно–сосудистая система  
ТПЖ – толщина правого желудочка  
УИ – ударный индекс  
УО – ударный объём  
ФВ – фракция выброса  
ФВД – функция внешнего дыхания  
ФЖЕЛ (FVC) – форсированная жизненная ёмкость лёгких  
ФНО $\alpha$  – фактор некроза опухолей  
ХЛС – хроническое лёгочное сердце  
ЧД (VF) – частота и глубина дыхания  
pO<sub>2</sub> – парциальное давление кислорода  
pCO<sub>2</sub> – парциальное давление углекислого газа  
BE – избыток кислот или дефицит оснований  
pH – оптимальное значение показателя водородных ионов  
DT– диастолическое наполнение  
IWRT – время изовальвуметрического расслабления

## Введение

**Актуальность.** Современные научные издания о бронхиальной астме у детей подтверждают интерес исследователей к данной проблеме, но особенности адаптационных возможностей сердечно-сосудистой и дыхательной систем недостаточно изучены. Социальная значимость бронхиальной астмы (БА) определяется не только её лидирующей позицией среди хронической бронхолёгочной патологии, но и тенденцией к увеличению распространённости в детском и подростковом возрасте [26, 27]. В последние годы отмечается неуклонный рост заболеваемости бронхиальной астмой (БА) как в России, так и во всем мире. По данным ВОЗ, опубликованным в январе 2000 г., во всем мире страдают БА 100-150 млн человек. Распространенность БА в России составила 0,66% (по данным МЗ РФ 2002 г.). Летальный исход от БА ежегодно составляет 180 тыс. человек, лидируют по показателям смертности Китай и Россия (36,7 и 28,6 на 100 тыс. населения соответственно), средний показатель по 48 странам мира составил 7,9 на 100 тыс. населения. Диагностика и лечение больных БА оказывает значительное влияние на экономику многих стран [50, 77, 107].

Симптомы БА могут появиться в любом возрасте, но обычно возникают в детстве и часто сохраняются в течение всей жизни [45,68, 46, 133]. К малым факторам риска (около 56%) относятся атопия на фоне наследственности, повышение в крови уровня IgE, эозинофилия, повышенная восприимчивость к аэроаллергенам. [64, 69, 118.]. Последовательное формирование аллергических реакций и заболевание человека обозначается как «атопический марш» [67, 126]. У детей он характеризуется первоначальным формированием пищевой аллергии, что часто способствует развитию аллергического ринита и БА.

БА является полиэтиологическим заболеванием, в формировании которого основную роль играют как внутренние, так и внешние факторы риска. Внутренние факторы (или природные характеристики организма) охватывают генетическую склонность к развитию БА, или аллергической сенсibilизации, в

т. ч. атопию, повышенную чувствительность дыхательных путей, а также пол и расу больного. Аллергизация является главным фенотипом БА, который обуславливает склонность к IgE-опосредованному ответу на влияние излитых аллергенов внешней среды. Наиболее значимым внутреннем фактором в развитии БА, является атопия. Повышенная чувствительность дыхательного тракта, который проявляется гиперчувствительностью бронхов (бронхоспазмом) в ответ на влияние присущих (раздражителей) и неспецифических стимулов (биологически активных веществ - гистамина, ацетилхолина, метахолина, карбохолина; физической нагрузки, аэрополлютантов). Такое состояние несет наследственный компонент и тесно объединено с уровнем IgE в сыворотке крови и в воспаленных дыхательных путях.

Нынешняя концепция патогенеза БА свидетельствует, что в основе болезни, несмотря на давность и тяжесть, располагается хронический характерный воспалительный процесс в бронхиальной стенке, приведший к повышенной сократимости гладкой мускулатуры, отеку слизистой оболочки, усиленной секреции слизи и закупорке просвета бронхов в ответ на влияние разнообразных раздражителей. При БА типично в воздухоносных путях, особенно в слизистой оболочке и внутри бронхов скапливание тучных клеток, лимфоцитов, активированных эозинофилов, макрофагов и нейтрофилов, а также тромбоцитов и дендритных клеток. Кроме клеточных факторов в основе механизма развития БА также располагаются гуморальные факторы (медиаторы: простагландины, кинины, лейкотриены и гистамин), которые способствуют спазму гладкой мускулатуры бронхов, увеличивают проницаемость микрососудов, повышают выработку слизи в бронхах и привлекают в бронхи другие клетки воспаления. Лейкотриены (липидные медиаторы) являются сильными бронхоконстрикторами и играют существенную роль в механизме развития БА. Многие клетки воспаления (эозинофилы, тучные клетки, лимфоциты, макрофаги) и структурные клетки (гладкомышечные, эпителиальные и эндотелиальные клетки) способны выделять разные цитокины.

Превалирующую роль также в поддержании хронического воспаления играют медиаторы воспаления, аналогичные лейкотриенам и гистаминам.

Вовлечение сердечно-сосудистой системы в патологический процесс при бронхиальной обструкции является патогенетически обусловленным и во многом обуславливающим тяжесть течения и прогноз болезни. В тоже время, несмотря на очевидную значимость, данный аспект проблемы не подвергался специальному скрупулезному изучению.

Изменение клинических признаков БА у детей, утяжеление течения и рост летальных исходов, низкая эффективность применение лечебных мероприятий оправдывают продолжение научных исследований в этой области.



## **Общая характеристика работы**

**Цель настоящей работы.** Изучение функционального состояния кардиореспираторной системы у детей с бронхиальной астмой.

Для осуществления указанных целей нужно решить следующие **задачи**:

1. Изучить функциональное состояние дыхательной системы у детей с бронхиальной астмой.
2. Определить функциональное состояние сердечно-сосудистой системы при БА у детей.
3. Определить физическую работоспособность по тесту  $PWC_{170}$  у детей с БА.
4. Определить эффективность мексидола для коррекции нарушения функции кардиореспираторной системы у детей с бронхиальной астмой.

## **Научная новизна**

Впервые в Таджикистане проведено комплексное исследование функционального состояния кардиореспираторной системы у детей с бронхиальной астмой.

Установлено, что у детей с бронхиальной астмой отмечается понижение показателей кислотно-щелочного равновесия ( $BE$ ,  $pH$ ) в зависимости от степени тяжести заболевания, от уровня гипоксемии, гиперкапнии, что подтверждает наличие смешанного ацидоза, определенного снижением общей вместимости и запасов буферных оснований крови.

У детей с бронхиальной астмой установлены нарушения гемодинамики, проявляющиеся увеличением минутного объема кровообращения за счет учащения сердечных сокращений, что свидетельствует о снижении адаптационно-приспособительных механизмов сердечно-сосудистой системы.

Впервые выявлено снижение физической работоспособности по тесту PWC170 у детей больных бронхиальной астмой даже в межприступном периоде, свидетельствующие о снижении адаптационных возможностей организма в целом.

Выявлена зависимость корреляционных модификаций процессов перекисного окисления липидов и состояние антиоксидантной защиты от степени дыхательной недостаточности, а также от срока выздоровления.

Данные, полученные вследствие проведенных исследований, указывают на изменение в состоянии перекисное окисления липидов(ПОЛ) и антиоксидантной системы (АОС) у детей с бронхиальной астмой, и дали возможность разработать более новый подход для коррекции в терапии больных БА с использованием антиоксидантов. Выявлено, что использование антиоксидантов в комплексном лечение больных бронхиальной астмой способствовало ускорению устранения приступа бронхоспазма, нормализации метаболического процесса и улучшению адаптационных возможностей кardiореспираторной системы.

#### **Основные положения, выносимые на защиту:**

В период обострения заболевания отмечается преобладание обструктивной вентиляционной недостаточности у больных бронхиальной астмой, что сопровождается стойкими изменениями объёмно-скоростных показателей, разнообразие и выраженность которых определяется периодом, тяжестью и давностью заболевания.

У пациентов с бронхообструкцией в гиповентилируемых участках легких возникает гипоксическая вазоконстрикция, что приводит к повышению сопротивления в легочных сосудах.

Снижение  $pO_2$  в альвеолярном воздухе и напряжение кислорода в крови говорит об уменьшении насыщения гемоглобина кислородом, что приводит к

гипоксемии. Отмечена гипоксемия и смешанный ацидоз, которые являлись следствием нарушения вентиляционно-перфузионной функции лёгких.

Выявленные нами ЭКГ изменения свидетельствуют о наличии миокардиодистрофии у 3 детей 2-й группы, что подтверждает образование «Corpulmonale» у детей со стажем болезни более 3х лет и с частыми приступами (более 5 раз в год).

Биохимическое исследование показало существенное повышение содержания малонового диальдегида (МДА)  $4,0 \pm 0,06$  в сыворотке крови у пациентов с БА в период приступа в сопоставлении с аналогичным показателем группы контроля ( $p < 0,001$ ). У пациентов в период приступа имело место значимое понижение СОД в сыворотке крови.

При исследовании физической работоспособности по тесту PWC 170 обнаружено значительное снижение как абсолютных, так и относительных величин PWC 170 у всех больных.

Антиоксидантная коррекция в комплексном лечении больных БА с использованием мексидола заметно увеличило эффективность терапии, в виде более раннего купирования приступа бронхоспазма.

**Апробация работы.** Материалы диссертации доложены на Годичной научно–практической конференции молодых учёных и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием «Актуальные вопросы и проблемы медицинской науки» (Душанбе, 2013); 61-й годичной конференции ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием (Душанбе, 2013); IX годичной конференции молодых учёных и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием «Медицинская наука и образование» (Душанбе 2014); 62-й годичной научно-практической конференции ТГМУ им. Абуали ибни Сино, посвящённой 20-летию Конституции Республики

Таджикистан (Душанбе, 2014); «Вклад медицинской науки в оздоровление семьи»; 63-й годичной научно-практической конференции ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием (Душанбе, 2015); «Медицинская наука: достижения и перспективы», Научно-практическая конференция молодых учёных и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием, посвящённая 25-летию государственной независимости Республики Таджикистан (Душанбе, 2016); 64-й годичной научно-практической конференции ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием, посвящённой 25-летию Государственной независимости Республики Таджикистан (Душанбе, 2016г). Научно-практической конференции молодых учёных и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием, посвящённой «Году молодёжи» «Роль молодёжи в развитии медицинской науки» (Душанбе, 2017); 65 годичная международная научно-практическая конференция ТГМУ им. Абуали ибни Сино «Фундаментальные и прикладные исследования в современном мире» (Душанбе, 2017); XIII научно-практической конференции молодых учёных и студентов с международным участием, посвящённая «Году развития туризма и народных ремесел» «Медицинская наука: новые возможности» (Душанбе, 2018).

Детям больным бронхиальной астмой в пост- и межприступном периоде целесообразно проведение теста PWC170 по определению физической работоспособности. Этот метод отличается простотой в выполнении и в достаточной степени точностью, и соответственно его можно рекомендовать для оценки адаптационно-компенсаторных возможностей организма детей с бронхиальной астмой.

Выявленный дисбаланс в системе ПОЛ и АОС у детей с бронхиальной астмой является основанием для подключения в комплекс их терапии фармакологический препарат «Мексидол».

Доказана эффективность антиоксидантной коррекции у детей с бронхиальной астмой.

**Внедрение результатов исследования.** Основные положения и материалы диссертации внедрены в практику обследования и лечения больных БА в пульмонологическом отделении ГУ НМЦ РТ и аллергологическом центре РТ. Теоретические положения и практические рекомендации диссертации включены в учебный процесс на кафедрах детских болезней №2 ТГМУ им. Абуали ибни Сино и аллергологии ИПП МК МЗ и СЗРТ.

Работа выполнена на кафедре детских болезней №2 ТГМУ им. Абуали ибни Сино и в Республиканском аллергологическом центре МЗ и СЗРТ.

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 22 работы, в том числе 4 в журналах, рецензируемых ВАК РФ.

**Степень личного участия.** Автор самостоятельно провела отбор больных, курировала всех больных по теме диссертации; провела оценку биохимических показателей сыворотки крови (ПОЛ и АОС); ассистировала в проведении спирографии, ЭКГ, ЭхоКГ и велоэргометрии всем больным с БА; провела анализ и статистическую обработку полученных результатов; отразила результаты исследования в публикациях.

**Объём и структура диссертации.** Диссертация изложена на 121 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы исследования» и клинической характеристики обследованных больных, двух глав собственных исследований, обсуждение результатов, заключение, рекомендации по практическому использованию результатов, списка литературы. Диссертация иллюстрирована 27 таблицами и 4 рисунками. Список литературы состоит из 146 источников, из них 79 отечественных и 67 на иностранных языках.

## Глава 1. Обзор литературы

### 1.1. Состояние дыхательной системы у детей с бронхиальной астмой.

Повсеместное повышение количества аллергических заболеваний, обусловленное ухудшением экологических условий, повышением роли психоэмоциональных факторов в условиях общей глобализации отражается и на заболеваемости бронхиальной астмой [6,35, 42].

На сегодняшний день одной из актуальных проблем в медицине являются вопросы диагностики и лечения бронхиальной астмы (БА) вследствие ее большого распространения и увеличения встречаемости патологии во всем мире, при этом часто наблюдается случаи тяжелого течения с неблагоприятным прогнозом в раннем возрасте [10, 11, 25, 57]. Для лечение БА, необходимо проведение качественной коррекции, что предопределяет повышение стоимости. Часто при тяжелом течение БА, в раннем возрасте возникает инвалидизация. Все сказанное даёт возможность причислить бронхиальную астму к числу социально-значимых заболеваний [12, 141, 145].

В Республике Таджикистан эта проблема приобретает особую актуальность из-за природно–климатических условий: палящего периода года, скудности осадков, низкого ветрового режима с низкой само-очищающейся способностью атмосферного воздуха. Небольшая относительная влажность, высокий температурный режим, сухость горного воздуха усиливают влагопотери бронхов, предрасполагают к возникновению дистрофических изменений. Предопределенную роль играют и продолжительный период цветения чинара, злаковых, полевых растений и в совокупности приводят к возникновению обструктивных заболеваний бронхолёгочной системы у жителей, что находит подтверждение в данных медико–социальной статистики [32, 49, 123].

Одним из тяжелейших хронических заболеваний дыхательной системы является БА. В последние годы отмечается её учащение и утяжеление. У 40% взрослых бронхиальная астма в среднем начинается в детском возрасте. Соотношение заболевания в зависимости от пола и возраста следующее: 2:1 в пользу мальчиков до 10 лет, а после 10-ти летнего возраста это соотношение выравнивается для детей обоего пола. [26,72, 141].

Согласно нынешним данным БА- это хроническое воспалительное заболевание дыхательного тракта с участием клеток (тучных, эозинофилов, Т-лимфоцитов), медиаторов аллергии и воспаления, проявляющееся у лиц с повышенной чувствительностью бронхов, что соответствует определению ВОЗ и Национального института сердца, лёгких и крови (США) [1, 59, 60,77, 42]. В структуре хронических заболеваний дыхательных путей у детей чаще встречается БА (от 27,6 до 60% случаев) при влажном (грибковая сенсibilизация), реже в умеренном климате (среднегорье и высокогорные районы) и крайне редко при холодном климате из-за отсутствия пыльцевых и грибковых аллергенов [66, 125, 131.]. Стадийность проявления аллергических реакций называют «атопическим маршем» [127, 144, 146.]. Атопический марш проявляется начальными признаками формирования пищевой аллергии, и в последующем развитием атопического дерматита, после которого развивается аллергический ринит и бронхиальная астма [90, 117, 138]. В ответ на проникновение в организм аллергенов окружающей среды, которые являются основными факторами при формировании БА и способствуют повышению выработке количество IgE. [72,93,88,89].

При формирования БА огромное значение имеют: пыльца растений, домашняя пыль, химические частицы, и нередко причиной является пищевая аллергия (яйца, шоколад, клубника, цитрусовые, рыба, мёд, молоко и др.) [40, 44, 82]. Доказана и сильная алергизирующая роль клещей, тараканов, комаров,

пеницилиномикозной инфекции, грибов рода *Alternaria*, *Aspergillus*, *Clasdosporum* и *Penicillum* [3, 7, 124, 136].

Особое место в возникновении БА занимают лекарственные препараты, прежде всего, пенициллин, стрептомицин, сульфаниламиды, НПВП и др. [72].

Вирусные и бактериальные воспалительные заболевания дыхательных путей также способствуют развитию БА [2, 54, 119]. В основе клинического проявления бронхиальной астмы лежит частично или полностью обратимая (спонтанно или под влиянием лечения) бронхиальная обструкция вследствие бронхоспазма, гиперсекреции и отёка слизистой оболочки бронхов.

По результатам метаанализа, проведенного в 2005 г., БА страдает около 6% населения земного шара. По данным X Национального конгресса по болезням органов дыхания, распространённость БА в разных регионах мира среди детей варьирует от 5,6-12,1%. До 14-летнего возраста распространённость БА почти в 2 раза выше среди мальчиков, чем среди девочек, что ещё раз подтверждается результатами нашего исследования. С возрастом эта разница уменьшается и среди взрослых БА чаще выявляют чаще у женщин, чем у мужчин.

Существенное влияние на заболеваемость БА оказывают климатогеографические факторы, загрязнение воздуха и т.д. Летальность от БА увеличивается с возрастом: у детей она составляет 1%, у взрослых 2-4%.

Классификация, предложенная А.Д. Адо и П.К. Булатовым, основанная также на этиологической концепции и клинико-патогенетических критериях:

1. Неинфекционно-аллергическая (атопическая) БА обусловлена сенсibilизацией к ингаляционным аллергенам.
2. Инфекционно-аллергическая БА обусловлена сенсibilизацией к инфекционным аллергенам-бактериям, грибам и др.



Позднее предложена классификация БА, основанная на концепции функциональных нарушений, и выделены следующие варианты: «хрупкая астма» (brittleasthma), «необратимая астма» (irreversibleasthma) и «астма с выраженным утренним снижением лёгочной функции» (morningdipper). В 1982 г. Г.Б. Федосеевым обоснована клинко-патогенетическая классификация БА: атопическая, инфекционно-зависимая, аутоиммунная, дисгормональная, дисовориальная, астма вследствие адренергического дисбаланса, холинергическая, нервно-психическая, аспириновая, астма физического усилия [67, 89].

По степени тяжести выделяют БА легкого, среднетяжелого и тяжелого течения. В последнее время активно обсуждается возможность выделения клинических и биологических фенотипов БА, что обусловлено различием причин её развития, клинических вариантов течения, подходов к терапии и ответа на лечение, а также различным прогнозом. Примером такой классификации является этиологическое разделение БА на аллергическую и неаллергическую (аспириновую) астму. В свою очередь, аллергическая астма подразделяется на IgE-обусловленную (атопическую) и IgE-необусловленную (неатопическую) БА. Также БА подразделяют на биофенотипы в зависимости от типа клеток, вовлечённых в воспаление дыхательных путей: эозинофильная (эозинофилы  $>3\%$  в индуцированной мокроте), нейтрофильная (нейтрофилы  $>61\%$ ), смешанная гранулоцитарная (эозинофилы  $>3\%$  и нейтрофилы  $>61\%$ ) и малогрануляцитарная (эозинофилы и нейтрофилы в пределах нормы) астма.[65, 67].

В 2006 г. в основных рекомендациях Глобальной инициативы по борьбе с БА (GINA-the Global Initiative for Asthma) была предложена классификация, предполагающая отражение индивидуальной восприимчивости пациента к противоастматической терапии. Такая восприимчивость может варьировать в течение всего года. Помимо этого выделено понятие «астма, трудно

поддающаяся лечению». В организме здоровых детей бронхиальный секрет характеризуется низкой вязкостью и хорошей текучестью, но, во время формирования воспалительного процесса наблюдается модификация количества слизи и её качественного состава: повышение концентрации нейтральных кислот гликопротеинов, муцинов и уменьшение содержания воды (способствует сгущению секрета). Значительное ухудшение текучести секрета, препятствует работе ресничатой эпителии бронхов. Воспалительное изменение дыхательных путей сопутствует формированию видо-измененных клеток мерцательного эпителия- срыв микроструктуры ресничек и их изменение ориентации, разрушение клеточных органелл и др., что ещё больше усиливает нарушения МЦК и способствует скапливанию бронхиального секрета и её застою, вследствие чего страдает не только дренажная, но и вентиляционно-респираторная функция лёгких, в бронхах в большом количестве скапливаются патогенная микрофлора, что и становится причиной обструкции бронхов. Единственным эффективным способом санации трахеобронхиального дерева, в таких условиях становится кашель [56, 38, 23, 53]. Особенно драматично этот процесс протекает у пациентов с БА.

Пусковым механизмом считается нарушения эпителия с высвобождением большого количество биологически активных веществ: гистамина, цитокинов (IL6,8), фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ), хемокинов, молекул межклеточной адгезии и др. Пусковым механизмом реакций тканей на повреждение является высвобождение гистамина. Именно за счёт вазодилатирующего свойство гистамина за считанные секунды повышается проницаемость сосудистой стенки, активизируются  $H_1$ -рецепторы, выработка простагландинов (ПГ) увеличивается, и всё это проявляется бронхиальной обструкцией. В основе воспалительной реакции лежит каскад арахидоновой кислоты с формированием эйкозаноидов - ПГ, тромбоксана и лейкотриенов. Именно эти медиаторы в несколько раз активнее, чем гистамина [48, 14].

В возникновении БА важнейшую роль играют наследственность [11, 30, 42] и психоэмоциональные факторы [124].

Клинический фенотип формируется вследствие изменений в генотипе, за счёт изменения жизнедеятельности человека: социально-бытовой, физической, психоэмоциональной, метеорологической, биологические и т.д. [25, 50,78]. Особенности фенотипа больных БА с точки зрения её конституциональной индивидуальности определяется как психо-нейро-гемато-иммунореологические соотношения [17, 81].

Изучение функции внешнего дыхания (ФВД) значительно облегчает задачу врачей для постановки правильного и своевременного диагноза [13, 77]. Для изучения ФВД имеются различные методы обследования, чтобы определить степень обструкции бронхов, но наиболее распространенное применение находит измерение форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1) и объединенное с ним измерение форсированной жизненной ёмкости лёгких (ФЖЕЛ), а также измерение форсированной (пиковой) скорости выдоха (ПСВ). Основным критерием для диагностики БА является существенное повышение ОФВ (более 12%) и ПСВ (более 15%) после ингаляции  $\beta_2$  агонистов короткого действия.

Нужные приборы: спирометры, разрешающие определить форсированную жизненную емкость лёгких и объём форсированного выдоха за 1 секунду. Новейшим методом для диагностики и контроля БА считается – пикфлоуметрия. Мониторинг больных БА с использованием пикфлоуметра даёт врачу следующие потенциалы: установить степень обратимости обструкции бронхов; оценить тяжесть течения болезни; оценить результативность проводимой терапии. Для постановки правильного диагноза наряду с анамнезом, данными объективного осмотра, данными физикальных методов исследования и показателями ФВД, значение имеет изучение аллергологического статуса [30, 68]. Нередко для этого применяют скарификационные, внутрикожные и

уколочные (прик-тест) тесты, тем не менее, кожные тесты чаще дают ложнопозитивный или ложно-негативный результат. Поэтому часто проводят исследование специфических IgE- антител в сыворотке крови [94, 106]. С целью дифференциальной диагностики БА необходимы: рентгенография лёгких, ЭКГ, клинический анализ крови и мокроты.

Клинические проявления БА, как указано выше, зависят от давности и длительности болезни, её формы, стадии и осложнений.

В связи с увеличением числа больных во всем мире за последнее 20 лет, в том числе и среди детского населения, необходима ранняя и точная рентгенологическая диагностика о характере поражения легких при БА для правильного выбора метода лечения и предупреждения дальнейшего развития патологического процесса.

Изменения рентгенологической картины легких при БА достаточно полно отражены в литературе. По данным С.Г. Звягинцевой (1948г) и Л.Д. Линденбратен (1974г), изменения рентгенологической картины зависят от тяжести течения процесса и периода заболевания. Авторы указывают, что при легком течении БА в межприступном периоде рентгенологическая картина легких без патологических изменений. В период приступа легочные поля характеризуются эмфиземой, нарушением эвакуаторной функции бронхиального дерева, ограничением подвижности купола диафрагмы. Прозрачность легочных полей на выдохе и вдохе не меняется. Корни легких расширены с обеих сторон. Легочный рисунок в прикорневых отделах усилен за счет увеличения калибра сосудов, а в межприступном периоде за счет фиброза и инфильтрации перибронхиальной ткани. Д.С. и Л.Д. Линденбратен установили изменение со стороны сердечно-сосудистой системы, уменьшение размеров сердца, расширение ствола легочной артерии, глубокие сокращения правого желудочка. В работах Э.Б. Брюма (1972), Н.И. Лазутиной (1973), Н.А. Панова и Б.М. Чистякова (1976) приводятся изменения рентгенологической картины легких у

детей с инфекционно-аллергической формой БА в приступном и межприступном периодах в виде аллергических пневмоний и ателектазов. Последние были выявлены у 24 детей из 59. Аллергические пневмонии появились очаговыми и сегментарными тенями однородной или тяжистой структуры, отличием их от банальных пневмоний является летучесть и миграция процесса. Авторы отмечают трудность дифференциальной диагностики банальной и аллергической пневмонии.

Кроме изложенных кардинальных рентгенологических признаков БА, в практической работе часто имеют место различного рода осложнения. Последним большое внимание уделено в трудах С.Ю Каганова с сотрудниками (1979). К осложнениям БА авторы относят подкожную и медиастинальную эмфизему, пневмоторакс, плеврит.

На возникновение ателектазов указывают многие авторы Л.Г. Долгова (1960), В.К. Иванова (1964), Б.М. Понизовская (1966). Н.А. Тюрин (1974) у 29 детей наблюдал ателектазы, которые носили сегментарный характер с быстрым обратным развитием (3-7 дней).

Таким образом, при анализе данных литературы можно сделать вывод, что рентгенологические признаки бронхиальной астмы можно объединить в 3 синдрома: 1) патология легочного рисунка – усиление, деформация; 2) патология корней легких; 3) патология легочного фона – эмфизема, пневмония. Кроме того, возможен целый ряд осложнений в виде полного нарушения бронхиальной проходимости (ателектаз), разрыва легочной ткани (подкожная, медиастинальная эмфизема, пневмоторакс), аллергического плеврита.

Итак, диагностика БА базируется на основании анамнеза, клинических проявлений, а также изучения ФВД, данных аллерго-иммунологического исследования и рентгенологических признаков. К сожалению, многие исследователи при описании клинических симптомов ограничиваются только

характером приступа удушья, одышкой, степени нарушения показателей ФВД, аллерго-иммунологических, гемо-рео-коагуляционных нарушений. В практике часто наблюдаются различия в причинных факторах клинического течения и в биохимической структуре каждого индивидуума в отдельности, что требует в дальнейшем изучения этих вопросов.

Анализ современной литературы доказывает, что недостаточно изучены многие вопросы патогенеза, индивидуального клинического течения и подбор адекватных лекарств для лечение БА. За каждым патофизиологическим процессом кроется, прежде всего, биохимическая и конституциональная индивидуальность человека [67, 71].

В 2004 г была разработана программа, получившая название «Глобальная инициатива по бронхиальной астме» (Global Initiative for Asthma – GINA), объединившая результаты различных научных исследований в области диагностики и лечения астмы [26, 54, 98]. Исполнительный комитет GINA рекомендовал включить в обновлённый доклад новые научные данные, а также подходы к лечению БА, основанные на уровне её контроля, а не степени тяжести.

В новую программу, созданную для общего лечения БА, обязательно входит: контроль над результативностью проводимой терапии, итогами ФВД (спирография и пикфлоуметрия) [9, 77, 107, 123] и определение потребности в бронхолитиках, в тех случаях, когда больному в лечебную программу включают оценку степени тяжести заболевания. Данная лечебная программа при БА направлена на организацию быта, позволяющего контактировать с аллергенами. Лечение основного заболевания, организация лечебного питания (гипоаллергенная диета), базисная терапия направлены на коррекцию патофизиологических и патохимических реакций [129, 142].

В ряде исследований показано, что комбинация ИГКС +  $\beta_2$  адреномиметиков длительного действия более эффективна, чем удвоение дозы ИГКС, которые приводят к более значительному улучшению функции лёгких и лучшему контролю симптомов БА [42, 57, 58, 68, 96].

Итак, появление новых препаратов, которые являются комбинированными и включают в себя ИГКС и  $\beta_2$  адренмиметики пролонгированного действия, отражают эволюцию точки зрения на лечение БА.

Наиболее действенными бронхолитическими лекарствами для купирования приступов БА и профилактики астмы физического усилия являются  $\beta_2$ -агонисты короткого действия. Если у больного имеется потребность в ежедневном приёме  $\beta_2$ -агонистов, это является показанием к назначению противовоспалительной терапии. [94,129].

Антагонисты лейкотриеновых рецепторов (АЛР) являются альтернативой повышения доз ИГКС при неконтролируемом течении БА [39, 40]. Эти ЛС могут применяться самостоятельно или совместно со средними дозами ИГКС.

При нынешнем этиотропном лечении инфекционно-аллергической формы БА многочисленными исследователями рекомендовано использование антибиотиков. Самыми оправданными и широко применяемыми антибиотиками считаются эритромицин, цепорин, линкомицин, азитромицин и макролиды [26, 47, 142].

В ряде источников [141, 142, 146] рекомендуется проведение специфической гипосенсибилизирующей терапии больным БА, и подчёркивается, что несмотря на клиническую результативность десенсибилизирующего лечения, мы не можем применять данный метод у всех больных БА. Специфическая иммунотерапия имеет свои недостатки: это малая эффективность при терапии поливалентной аллергии (аллергия на 2 и более

видов аллергенов), так как введение всех аллергенов одновременно для достижения полной гипосенсибилизации невозможно.

Таким образом, в эпидемиологии БА важнейшая роль принадлежит сочетанному действию факторов риска: наследственной предрасположенности, пищевой аллергии, экзо- и эндогенных раздражителей, которые при определенных условиях «запускают» патологический процесс и влияют в дальнейшем на его течение. Комплексная патогенетическая терапия БА имеет две линии: ликвидация имеющихся отклонений в органах и системах, а также улучшение методов терапии, направленных на достижение длительной ремиссии и предупреждение обострений.

Смертность от БА, по данным В.Т. Волкова и А.К. Стрелиса, в 1996 году составила 55,6% больных старше и 44,4% лиц моложе 50 лет. Длительность заболевания широко варьировала от 1 года до 35 лет. При давности БА более 10 лет умерли 60%, от 5 до 10 лет – 17% и при давности меньше 5 лет – 20%. Приведенные данные свидетельствуют, что длительность заболевания имеет определенное значение. Представляет определенный интерес нарастание числа летальных исходов: так за период с 1959 по 1970 гг. всего скончалось 25 больных, в то время как за последующие годы с 1971 по 1981гг и 1982 по 1995гг. число умерших больных БА составило соответственно 55 и 80 человек. Из общего числа умерших 44% принимали годами стероидные гормоны и имели к ним абсолютную зависимость. 48,7% поступили в стационары и клиники в состоянии некупируемого астматического приступа и скончались в первые трое суток с момента поступления, а 50% пациентов – впервые сутки госпитализации.

Изучение многочисленной информации, накопленной за последние годы, требует серьезного отношения к диагностике, лечению и продлению ремиссии у больных с бронхиальной астмой. В связи с нарастанием осложнений, неблагоприятных исходов у пациентов, страдающих БА, и необходимости соблюдения основного принципа врачебной деятельности «не вреди» врач



должен осведомить больных о лечении, побочном действии лекарств (при длительном использовании стероидов: кортикостероидная миопатия (атрофия мышц дистальных участков конечностей); множественные остеопорозы; лизис надпочечников и кушингоид), правилах их использования и вопросах сотрудничества пациента с врачами.

Для достижения положительных результатов в лечении БА необходимо проводить противовоспалительное лечение постоянно, что уменьшает хронические симптомы болезни, и снижает рецидивы заболевания за счёт ступенчатого подхода. Наиболее эффективным средством противовоспалительной, долгосрочной, базисной терапии является глюкокортикостероиды, предпочтительно ингаляционные [138, 145].

## **1.2. Состояние сердечно-сосудистой системы у детей с бронхиальной астмой**

К числу наиболее тяжёлых хронических и аллергических заболеваний детского возраста относится бронхиальная астма. Наиболее тяжёлое течение и увеличение частоты возникновения БА, связанное с расширением предрасполагающих факторов к аллергическим заболеваниям, отмечаются за последние годы [54, 67, 77, 122]. Одной из актуальных проблем современной педиатрии является изучение функциональной взаимосвязи сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Утяжеление течения БА часто приводит к нарушениям в сердечно-сосудистой системы [22, 26, 146].

Усугубление течения БА у детей способствует существенным изменениям в сердечно-сосудистой системы, что определено тесной функциональной взаимосвязью органов кровообращения и дыхания. Состояние сердечно-сосудистой системы давно привлекало внимание исследователей (Мухарлямов Н.М., 1973; Голиков А.П., 1979; Замотаев И.П., 1989). Изменение внутрисердечного кровообращения и сократительной способности миокарда с вероятным развитием в дальнейшем легочного сердца, дистрофические

трансформации, нарушение сердечного ритма – все это ухудшает прогноз БА и качество жизни больных [23]. Огромное значение имеет последовательность возникновения нарушений и степень поражения системы кровообращения [20, 22].

Модифицированию функционального состояния сердечно-сосудистой системы при БА способствуют срыв функции внешнего дыхания, гипоксия и гипоксемия, хроническая интоксикация, нарушение функции вегетативной нервной системы. Появляющиеся расстройства сердечной деятельности не укладываются в структуру основного заболевания. Трагические исходы при БА, чаще не удаётся связать с выраженностью нарушений функции внешнего дыхания. Имеется взгляд о вероятности зависимости между использованием бронхолитиков и увеличением показателей летальности [92, 97]. Остается нерешенным целый ряд проблем, затрагивающих состояние сердечно-сосудистой системы на протяжении приступного, после- и межприступного периодов заболевания, ее динамика в процессе лечения [23, 24, 31].

Основными кардиальными нарушениями при БА, является легочная гипертензия, главную роль в возникновение которой играет гипоксия, являющаяся следствием нарушения проходимости просвета бронхов. Повышения давления в малом круге кровообращения является немаловажным механизмом трансформации электромеханической активности сердечной мышцы центрального и периферического кровообращения диастолической функции сердца. Актуальным вопросом остается оценка состояния малого круга кровообращения, систолической и диастолической функции сердца в разные периоды и степени тяжести БА [16, 23, 24].

Одной из важнейших причин развития правожелудочковой недостаточности по данным исследователей [23, 24, 31] является его систематическая перегрузка в результате легочной гипертензии. Повышение давления в системе малого круга кровообращения при БА обусловлено в первую

очередь гипоксической вазоконстрикцией-защитно-адаптационной реакцией, обращенной на уменьшение кровотока в зонах гиповентиляции легких и усилением кровотока в участке со значительным объемом вентиляции (резервные зоны Веста) [20, 23, 24, 129].

Дыхательная система находится в тесной связи с деятельностью сердечно-сосудистой системы. Обеспечение организма кислородом – это сложный процесс, который протекает в определенном режиме работы кардиореспираторной системы. Бронхоспазм приводит к вазомоторным нарушениям, отёк стенки бронхов и гиперсекреция железистого аппарата бронхов приводит к обструктивным изменениям в бронхах и бронхиолах. Увеличение аэродинамического сопротивления при выдохе, эмфизема лёгких, повышение давления в лёгочных капиллярах, прекапиллярах, артериолах, артериях приводит к повышению сопротивления и затруднению оттока крови по лёгочной артерии, соответственно миокард правого желудочка сокращается сильнее и повышается давление в правом желудочке. С повышением частоты возникновения приступов и увеличением их длительности (продолжительности) возникают изменения в миокарде [38, 146].

Морфофункциональные изменения сердечно-сосудистой системы, которые сопровождают бронхиальную астму и их патогенетическая терапия недостаточно отражены в рекомендуемых руководствах по профилактике и лечению бронхиальной астмы [23, 24, 31, 146].

Новый пересмотр Глобальной стратегии лечения и профилактики БА от 2007 г. не претерпел существенных изменений по сравнению с аналогичным выпуском 2006 г., однако в нём необходимо обратить внимание на некоторые новые положения, касающиеся фармакотерапии данного заболевания. Основная цель мирового сообщества специалистов, детских аллергологов, достижение и поддержание контроля над БА, параллельно с мониторингом безопасности проводимой фармакотерапии [5, 26. 145].

Одной из существенных причин стойкой потери трудоспособности и смертности больных БА является формирование декомпенсированного хронического легочного сердца (ХЛС). Существует две точки зрения в развитии хронического лёгочного сердца у детей с БА. Первая группа ученых утверждают, что при БА декомпенсированное ХЛС формируется редко. Вторая группа считают БА основной причиной формирования ХЛС. Самое страшное является то что, диагноз ХЛС часто ставят детям и подросткам с тяжёлой формой БА. [20, 23, 24].

Чтобы формировалось гипертрофия, дилатации и недостаточность правого желудочка необходимо, увеличение давления в малом круге кровообращения, которое носит постоянный характер. А у детей страдающих БА повышение давления в малом круге кровообращения, возникает только во время бронхоспазма, в межприступном периоде болезни повышение давления незначительное, что ещё раз доказывает временный характер гипертензии в малом круге кровообращения.

Систолическое давление в легочной артерии формируется из двух составляющих – истинного (трансмурального) давления, обусловленного сердечным выбросом, легочно-артериальным и внутригрудным сопротивлением. Причиной систолической перегрузки правого желудочка является повышение трансмурального давления за счет спазма артериол (впоследствии – за счет органических модификаций сосудистого русла). Повышения давления внутри груди не способствует прибавочной нагрузке на правый желудочек, так как распространяется не только на сердце, но и на сосуды, снабжая адекватный прирост силы сжатия сердечной мышцы. Во время приступа БА значительно поднимается систолическое давление в легочной артерии. Но причиной гипертензии в малом круге кровообращения, главным образом считается, повышение внутригрудного давления.

У детей с БА основной причиной нарушения функции сердца считается гипоксия миокарда. Именно гипоксия способствует повышению синтеза тромбаксана  $A_2$  – индуктора агрегации тромбоцитов, что в сочетании с повышением гематокрита обуславливает формирование нарушений микроциркуляции и ухудшение кровообращения в сердечной мышце. Для устранения данного недуга больным с БА в период обострения, безусловно, необходимы препараты, улучшающие реологические свойства крови (реополиглюкин) и антиагреганты (дипиридамо́л).

Часто изменение в сердечной мышце появляются за счёт приёма лекарственных средств, а не самой [23, 27]. Препараты, действующие на бета–рецепторы, могут быть не селективными (т.е. влиять и на бета-1-, и на бета-2-рецепторы) или селективными (избирательными по отношению только к бета-1- или бета- 2- рецепторам). Но селективность эта не абсолютна: например, при использовании больших доз препарат будет влиять на оба рецепторов и нередко вызывает дрожь и сердцебиение, что впрочем, верно для всех бета-2-аганистов (доза - зависимый эффект) [32,47, 108, 119].

Всегда трудно лечить больных с сочетанной патологией, что и является причиной ошибки врачей. Длительное применение системных глюкокортикостероидов (СГКС) является причиной формирования нежелательного эффекта в виде: миокардиодистрофии и артериальной гипертензии, что и является причиной гипертрофии левого желудочка. Выявлено влияние лечения СГКС на антикоагулянтную активность крови. У пациентов, получавших терапию СГКС, зафиксировано уменьшение уровня антитромбина-111 по сравнению с пациентами, не принимающими СГКС, что является риском формирования тромбозов у данной категории больных БА. Также наблюдается уменьшение антитромбогенной активности эндотелия, способного приводить к адгезии и агрегации тромбоцитов, образованию и отложению фибрина на сосудистой стенке, т.е. опять же повышается риск

тромбообразования у данной категории больных. Вследствие этого отдельные ученые полагают разумным включить в комплексную терапию больных, получающих продолжительное лечение СГКС, антиагреганты. Известно, что СГКС модифицируют метаболизм липидов в сторону подъема холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), содействуя тем самым более быстрому формированию атеросклероза [47, 111, 136].

Существенное значение при оценке состояния малого круга кровообращения приобретает установление скорости кровотока и давление в ЛА. Важное значение для диагностики легочной гипертензии приобретает подъем среднего давления в ЛА свыше 25 мм рт.ст. [8].

Вовлечение сердечно-сосудистой системы в патологический процесс при бронхиальной обструкции является патогенетически обусловленным и во многом определяющим тяжесть течения и прогноз заболевания [38, 39, 134]. В тоже время, несмотря на очевидную значимость, данный аспект проблемы не подвергался специальному скрупулезному изучению.

### **1.3. Состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у детей с бронхиальной астмой**

В последнее время интерес исследователей в области клинической мембранологии направлен на изучение процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) структурных систем. На определенных этапах метаболизма реакции свободно-радикального окисления могут выступать в качестве факторов, лимитирующих адаптивные возможности клетки и способствующих развитию в тканях организма комплекса неспецифических изменений, определяемого некоторыми авторами как «синдром липидной перекисидации» [38, 62, 124].

Согласно современным представлениям о хронических воспалительных процессах в бронхолегочной системе, существенную роль играет нарушение в системе антиоксидантной защиты (АОЗ) организма. Одним из признаков гипоксии является нарушение кислотно-основного состояния крови [36, 40. 145]. Однако, это только первое звено в системе цепи биохимических реакций, итогом которых является активизация процессов ПОЛ и повреждение мембран клеток [33, 37].

Роль мембран в процессах регуляции метаболизма в клетке носит многоплановый характер. Это проявляется в следующих ее функциях:

- 1) Функция разделения – наиболее «древняя» функция мембран;
- 2) Функция управления;
- 3) Наличие систем сопряжения переноса ионов через мембрану с другими энергетическими процессами, в основе которых лежит асимметричное строение мембран (перенос ионов и электронов, перенос ионов и появление заряда на мембране, перенос ионов и расщепление (синтез) АТФ).

Важнейшей функцией антиоксидантной системы (АОС) является поддержание на стационарном уровне концентрации активных форм кислорода (АФК), участвующих в таких процессах жизнедеятельности клеток, как дифференцировка, пролиферация и др. [38, 44]. Для сохранения гомеостаза при влиянии на организм многообразных факторов окружающей среды необходимо равенство между системами генерации и тушения АФК [66, 70]. Функциональная роль антиоксидантной системы связана не только с каскадом энзимов, включая супероксиддисмутазу, каталазу и др., но и с высокими диффузными параметрами контакта с сывороткой крови, охватывающей продукты перекисного окисления липидов, активных форм кислорода и др.

Оксидативный стресс способствует развитию иммунно-воспалительного процесса в дыхательном тракте, активирует клетки, вызывающие экспрессию

генов цитокинов, которые, в свою очередь, способствуют нарушению баланса оксидантов/антиоксидантов, активирующих клетки воспаления. [38, 39, 120, 124]

Нарушение равновесия, возникающий в оксидантно-антиоксидантной системе способствует формированию комплекса патофизиологических эффектов, связанных с БА: повышение сосудистой проницаемости, гиперсекреции слизи, сокращение гладкой мускулатуры, что обуславливает основные клинические и лабораторные проявления БА [38, 111].

Необходимо подметить, что у детей с БА наблюдается повышенное образование свободных радикалов, в ассоциации с недостаточностью антиоксидантной системы, что ведёт к формированию оксидативного стресса, который имеет важное значение в развитии хронического иммуно-воспалительного процесса и повышении активности холинорецепторов при данной патологии [15, 17, 38].

У детей с БА констатирован дисбаланс в системе ПОЛ – АОС. Другими словами воздействие на органы дыхания инфекционных и аллергических факторов, гипоксемии, обструктивной гипоксии, является причиной повышение концентрации АФК [58, 62, 125]. Липидная пероксидация, как защитная реакция, способствует активации антиоксидантной системы, задерживающей перекисное окисление липидов на оптимальном уровне [69, 89, 115, 124].

Неконтролируемое увеличение ПОЛ возникает за счёт истощение АОС, скопление продуктов пероксидации приводит к повреждению биологических мембран и модификации белков, липидов, нуклеиновых кислот, которые угнетают адренорецепторы с развитием бронхоспастического эффекта у детей с бронхиальной астмой [131, 133].

Неферментативные антиоксиданты выступают в роли "ловушек" свободных радикалов, а ферментативные непосредственно метаболизируют



продукты свободно-радикального окисления. Антиоксидантными свойствами обладает также и церулоплазмин, благодаря его способности переводить двухвалентное железо в трехвалентное. Слабость антиоксидантной защиты выражается в виде прогрессирования воспалительного процесса в бронхах и лёгких [64, 68, 132]. Оксидативный стресс способствует десинтезации бетаадренорецепторов [121, 124, 125], а также формированию резистентности к глюкокортикоидной терапии, которая обусловлена изменением дыхательных путей [42, 46]. По данным морфологических исследований лёгочной ткани, последствия дисбаланса в оксидантно-антиоксидантной системе связаны с гиперплазией интерстициальных клеток, гипертрофией и гиперплазией альвеолоцитов II типа, интерстициальным отёком, разрушением лёгочных капилляров [15, 62]. Низкая активность антиоксидантных ферментов в сочетании с высоким уровнем свободных радикалов создаёт условия для рецидивирования воспаления [29, 64].

Как часть общего механизма поддержания гомеостаза организма, процессы ПОЛ играют немалую роль в патогенезе многих патологических состояний, в том числе иммунологического процесса в бронхолёгочной системе. Модификация интенсивности перекисного окисления липидов (ПОЛ) обнаруживает общее устройство регуляции функционального состояния биологических мембран и мембрана-зависимых процессов.

Антиоксидантная система (АОС), реализующая свой эффект в определенных звеньях цепи ПОЛ, регулирует функционирование в организме данной системы с высокой биологической активностью промежуточных и окончательных продуктов. Продолжительная активация ПОЛ выше физиологической нормы, которая наблюдается при БА, приводит антиоксидантную защиту к истощению, о котором можно судить по результатам нашего исследования, свидетельствующего о развитии "синдрома хронической липидной пероксидации".

Оптимальная оценка антиоксидантной защиты организма может быть снабжена отметкой баланса между отклонениями от контрольных значений в суммарном накоплении продуктов ПОЛ и активности важнейших энзимных и неэнзимных антиоксидантных систем. К таким показателям можно отнести содержание продуктов ПОЛ – малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови и активности антиоксидантных ферментов – супероксиддисмутазы (СОД).

Суммируя литературный обзор о БА, следует отметить, что хотя различные аспекты этиологии, роль гуморальных, иммунологических, патофизиологических механизмов, вопросы современных методов лечения изучены многочисленными авторами, но, на наш взгляд, особенности патогенетических механизмов, клинических проявлений, адекватность проводимой терапии, учитывающих особенности кардиореспираторной системы у детей больных БА, изучены недостаточно.

Подводя итог вышесказанному, нами впервые комплексно изучены особенности адаптационных возможностей сердечно-сосудистой и дыхательных систем. Результаты наших исследований позволили разработать и рекомендовать для внедрения в практическое здравоохранение алгоритмы диагностики и лечения детей, страдающих БА различной формы.

## Глава 2. Материалы и методы исследования

В ядре данной работы расположены итоги клинического и функционального исследования дыхательной и сердечно-сосудистой систем 102х детей с бронхиальной астмой, в возрасте от 5 до 14 лет, за период 2014-2017гг, находившихся на стационарном лечении в детском пульмонологическом отделении ГУ НМЦ РТ и в Республиканском аллергологическом центре МЗ и СЗ населения РТ. Контрольную группу составили 30 здоровых детей, приближённых к обследуемым группам по полу и возрасту. Критериями выбора в основную группу были все дети с бронхиальной астмой: приступный период, постприступный период, межприступный период. Критерии исключения - дети с астматическим статусом.

Диагноз базировался на данных анамнеза, клинических и лабораторных методов обследования. Изучаемые показатели и объём проведенных исследований функции внешнего дыхания и сердечно-сосудистой системы у детей с БА представлены в таблице 2.1.

**Таблица 2.1. -Методы и объём проведенных исследований**

<b>Методы исследования</b>	<b>Бронхиальная астма</b>
Антропометрия (вес, рост и площадь поверхности тела)	102
Спирография	102
Газы и КОС крови	82
ЭКГ (электрокардиография)	102
ЭхоКГ (эхокардиография)	80
ПОЛ и АОС сыворотки крови	73
Тест PWC 170.	40

Ознакомление детей с предстоящей процедурой осуществлялось накануне. Все функциональные исследования кардиореспираторной системы выполняли в стандартных условиях: не ранее чем через 1,5-2 часа после приёма пищи: при комфортной температуре, после 20 минутного привыкания ребёнка к окружающей обстановке. Комплексное обследование детей включало следующие методы исследования:

**Антропометрия**- это метод изучения частей тела путём измерения (рост, вес и площадь поверхности тела). Данный метод необходим для проведения ФВД.

## **2.1. Обследование дыхательной системы у детей с бронхиальной астмой**

### **Спирографический метод исследования**

Обследование функции внешнего дыхания (ФВД) проведено методом спирографии. Метатест-1 отечественного производства (1989г), в отделение функциональной диагностики 6 корпуса под руководством Табаровой С.Х. Определяли частоту и глубину дыхания(ЧД) (VF), минутного объёма дыхания(л)(МОД) (MTV), жизненную ёмкость лёгких (л)(ЖЕЛ) (VC), максимальную вентиляцию лёгких (МВЛ), резервный объём вдоха (л)(Ровд) (IRV); резервный объём выдоха (л) (Ровыд) (EKY); Пневмотахометрия: форсированная жизненная ёмкость лёгких (л) (ФЖЕЛ) (FVC), объём форсированного выдоха за первую секунду (л)(ОФВ1) (FEV1), индекс (тест) Тиффно (%)(ИТ) (FEV1/VC), отношение ОФВ1 к ФЖЕЛ (%) ОФВ1/ФЖЕЛ (FEV1/FVC); предельная объёмная скорость выдоха (л/с) (ПОСвыд) (PEF); максимальная объёмная скорость при выдохе 25% ЖЕЛ (л/с)(МОС25)(FEF25); максимальная объёмная скорость при выдохе 50% ЖЕЛ (л/с) (МОС 50) (FEF 50); ФЖЕЛ:ЖЕЛ×100%.

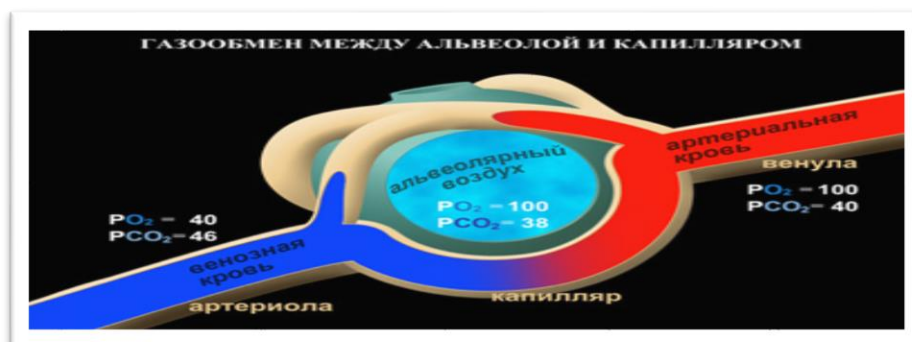
**Газы и КОС.** Парциальное давление газов и исследование кислотно-основного состояния(КОС) крови осуществляли на аппарате RADOMETERABL

800 Flex (рисунок 2.1.), в РНЦССХ в отделении врожденных и приобретенных пороков сердца, под руководством зав.отд. к.м.н. Болтабоева И.И. Кровь брали из нагретого пальца руки (КОС) и из мочки уха ( $P_{aO_2}$ ).



**Рисунок 2.1.- Вид аппарата ABL 800 Flex.**

Определяли следующие показатели:  $pO_2$  – парциальное давление кислорода,  $pCO_2$  – парциальное давление углекислого газа, BE – избыток кислот или дефицит оснований и pH. Полученные показатели КОС сравнивали с нормативами, предложенными Т.Д. Кузнецовой и Н.Б. Назаровой (1976).



**Рисунок 2.2- Газообмен между альвеолой и капиллярами.**

В одном литре крови, проходящей по лёгочным капиллярам, поступает из альвеолярного воздуха около 50 мл  $O_2$ , а из крови в альвеолы – 45 мл  $CO_2$ . Уровень кислорода и углекислого газа в альвеолярном воздухе при этом остаётся практически неизменным за счёт вентиляции альвеол.

Диссоциация оксигемоглобина в крови в зависимости от парциального давления кислорода (и её смещение при действии основных модуляторов).

Рисунок 2.3.

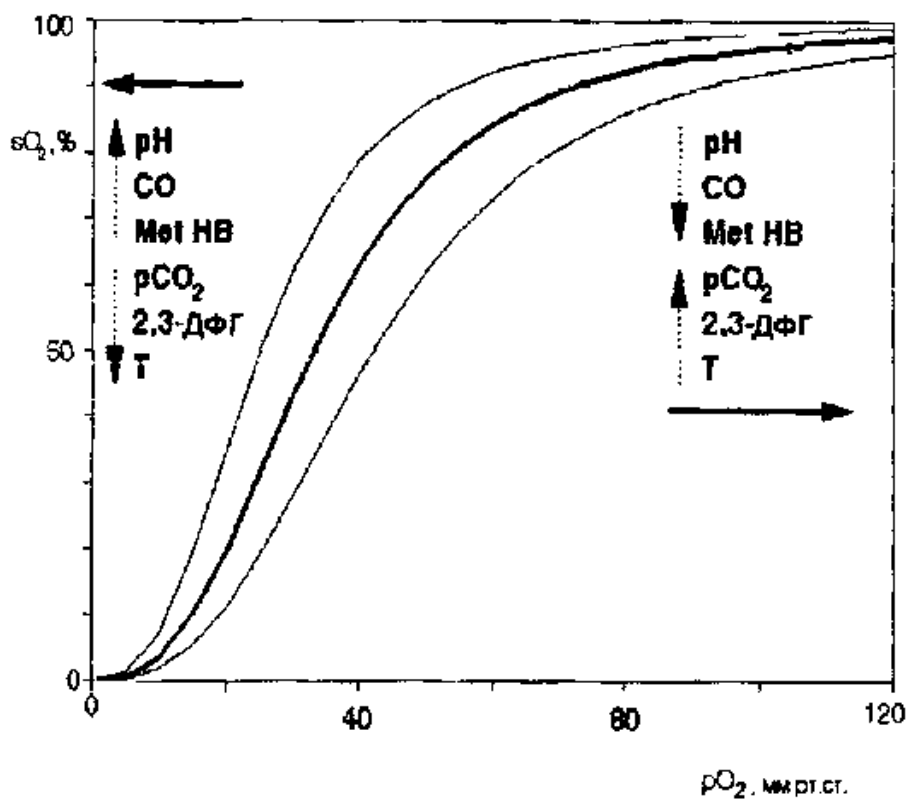


Рисунок 2.3. График, отображающий насыщение гемоглобина кислородом.

$sO_2$  насыщение гемоглобина кислородом в %;

$pO_2$  парциальное давление кислорода

Таблица 2.2. Величины напряжения и парциального давления газов в средах организма (мм рт. ст.)

Среда	Альвеолярный воздух	Артериальная кровь	Ткань	Венозная кровь
$pO_2$	100	100 (96)	20 – 40	40
$pCO_2$	40	40	60	46

Результативность усвоения  $O_2$  тканями характеризуется коэффициентом утилизации кислорода (КУК). КУК- это взаимоотношение объёма кислорода, усвоенного тканью из крови, ко всему объёму кислорода, зачислившегося с кровью в ткань, в единицу времени. В состоянии покоя КУК составляет 30-40%, при физической нагрузке увеличивается до 50-60%, а в сердце может увеличиться до 70-80%.

Для достижения положительного результата в интенсивной терапии: нужно поддержание наилучшего кислотно-щелочного равновесия (КЩР) в организме детей. Лучшее значение водородных ионов — рН (в норме колеблется от 7,35 до 7,45 ед.) либо концентрация  $H^+$  ионов в наномолях на литр (наномоль =10<sup>-6</sup> моля; в норме от 44 до 36 нмоль/л) и является одной из констант гомеостаза. Сдвиг кислотно-щелочного равновесия в сторону ацидоза до рН 6,8 с увеличением концентрации  $H^+$  ионов до 126 нмоль/л, равно, как и сдвиг в сторону алкалоза с рН 8,0 и падением концентрации  $H^+$  ионов до 16 нмоль/л, абсолютно прерывает функцию многих энзимных систем в клетках и обычно наблюдался при тяжелом состоянии больных.

## **2.2. Исследование функционального состояния сердечно-сосудистой системы**

Исследование ССС (Электрокардиография, Эхокардиография) проводили в ГУ РКЦК в отделение функциональной диагностики под руководством к.м.н. Шоджонова М.М.

Обследование ССС осуществляли методом электрокардиографии (ЭКГ) по общепринятой методике на аппарате “BIOCAREECT-1200” 2004г, в покое, синхронно в 12 общепринятых отведениях при скорости записи 50 мм/сек. ЭКГ записывали в состоянии покоя, в положении больного лёжа на спине. Полученные данные сравнивались со средними возрастными нормативами (Мурашко В.В., Струпинский А.В., 1991).

**Эхокардиография.** ЭхоКГ, проводилось на приборе Vivad 3 (General Electric, США), с секторным датчиком 2,5-5,0 МГц в двумерном М-режимах, импульсно-волновом и цветовом вариантах доплерометрии. С применением стандартных трансторакальных доступов по общепринятым методикам. Все планиметрические измерения проводили по общепринятым методикам с последующей интерпретацией по центильным нормативным таблицам.

1. Устанавливали конечный систолический и диастолический размеры левого желудочка (КСР, КДР);
2. Толщину межжелудочковой перегородки, задней стенки левого желудочка в диастолу (МЖП, ЗСЛЖ);
3. Толщину передней стенки правого желудочка (ТПЖ);
4. Размеры левого и правого предсердий (ЛП, ПП);
5. Диаметры корня аорты и легочного ствола (Ао,ЛА);
6. УО – ударный объём – разница между КДО и КСО левого желудочка (в мл);
7. Минутный объём – по формуле:  $УО \times ЧСС$  (в л/мин.).
8. Для оценки общей сократимости миокарда желудочков использовали расчет фракции выброса (ФВ) по формуле Teichgolz в М-режиме  $ФВ = (КДО - КСО) / КДО$ .

Оценка диастолической функции (ДФ) желудочков производилась при частоте синусового ритма, позволяющей идентифицировать два пика движения клапанных створок. Контрольный объём (PW) устанавливался последовательно на уровень концов створок митрального и трикуспидального клапанов в апикальной четырехкамерной позиции, измеряя следующие показатели: максимальную скорость раннего диастолического наполнения (пик E), скорость предсердного наполнения (пик A), соотношение величин E/A, время замедления раннего диастолического наполнения (DT), время изоволюметрического расслабления (IWRT). В зависимости от полученных результатов изучали



варианты диастолической дисфункции (ДД). В качестве критерия ДД типа «замедленная релаксация» использовали величину соотношения  $E/A$  меньше 1, удлинение IWRТ более 110 мс. переходный «псевдонормальный» тип ДД определяли по увеличению значений скорости пика  $E$ , уменьшению показателя пика  $A$ , увеличению соотношения  $E/A$  больше 1,6, укорочению IWRТ меньше 70 мс и время DT меньше 150 мс. Второй – «рестриктивный» тип ДД устанавливали при сокращении показателя IWRТ меньше 60мс, повышении пика  $E$  и снижении  $A$ , увеличении соотношения  $E/A$  больше 2, сокращении времени DT меньше 150 мс.

### **2.3. Исследование физической работоспособности у детей с бронхиальной астмой**

Исследование физической работоспособности (тестPWC170) проводили в ГУ РКЦК в отделение функциональной диагностики под руководством к.м.н. Шоджонова М.М.

Физическую работоспособность оценивали с помощью теста PWC170 (Карпман В.Л. и соавт., 1978). Ребята осуществляли две нагрузки возрастающей мощности: 0,5 Вт и 1 Вт на 1 кг массы тела (или 3 и 6 кгм/мин)на велоэргометре, с частотой кружения педалей 60 оборотов в минуту. Продолжительность каждой нагрузки 5 минут с 5 минутным интервалом отдыха (Тихвинский С.Б., Бобко Я.Н., 1991). Измеряли частоту сердечных сокращений в течение последних 30 секунд применившихся нагрузок. Помимо абсолютной рассчитывали и относительные величины PWC170 (на 1 кг массы тела и на площадь поверхности тела) путём деления первой на величину массы и площади поверхности тела испытуемого.

С тем чтобы нивелировать влияние антропометрических индивидуальных различий на величину МОК (минутный объём кровообращения) и СОК (систолический объём крови), последний выражали в относительных величинах в

виде сердечного индекса (СИ) и ударного индекса (УИ), т.е. на 1 м<sup>2</sup> поверхности тела. Работоспособность сердца и дыхание фиксировались на 2 минуте каждой нагрузки в неизменном состоянии (Steadystate). Данным методом определяли МОК у 30 практически здоровых детей контрольной группы (5-14 лет). Абсолютные и относительные показатели центральной гемодинамики детей контрольной группы представлены в таблице 2.3.

**Таблица 2.3.-Показатели центральной гемодинамики здоровых детей (n=30)**

Условия исследования	МОК, л/мин	СИ л/мин/м <sup>2</sup>	СОК, мл/мин	УИ мл/мин/м <sup>2</sup>	ЧСС уд/мин
Покой	3,23±0,06	2,48±0,04	40,03±0,82	30,63±0,71	81,66±1,16
0,5Вт/кг	5,31±0,12	4,05±0,06	51,95±1,42	39,88±1,16	103,22±1,74
1,0Вт/кг	6,85±0,21	5,22±0,06	55,18±1,70	42,10±1,05	125,00±2,28

### **Перекисное окисление липидов (ПОЛ) и антиоксидантная система (АОС) сыворотки крови.**

Исследование перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты проводили на кафедре биохимии ТГМУ им. Абуали ибни Сино под руководством заведующей кафедрой д.м.н., профессора Сабуровой А.М.

Уровень ТБК-продуктов малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови определяли по методу М. Mihara с соавт. (1980). В 0,2 мл плазмы крови добавляли 2 мл 1,4%-й ортофосфорной кислоты. Получившуюся смесь инкубировали в кипящей бане на 45 мин, затем остуживали и добавляли 2 мл н-бутанола. Пробирки перемешивали тщательно и центрифугировали при 4000g в течение 20 мин. Верхнюю фазу фотометрировали против контрольной пробы при 532-570 нм. Рассчитывали с помощью коэффициента экстинкции  $1,56 \times 10^5 \text{ см}^{-1} \text{ M}^{-1}$ .

Определение активности супероксиддисмутазы (СОД) сыворотки крови проводили на основании метода М. Niashikimi с соавт. (1972) в видоизменении

для ФП-901 (Мальцев, Васильев 1994). Порядок измерения: время задержки-10с, время измерения-180с, кинетический режим: 25°C,  $\lambda=540$  нм, параллельный режим для опытной и фоновой пробы.

#### **2.4. Клиническая характеристика обследованных больных с бронхиальной астмой**

Основательное клинико-anamnestическое исследование проведено всем пациентам с бронхиальной астмой. Обследование включало в себя информацию об анамнезе жизни (возраст, наследственный, перинатальный, аллергологический анамнез) и заболевания (наличие очагов хронической инфекции, кратность заболевания ОРВИ в течение года, характер и симптомы обострений, связь с этиологическими факторами), а также данные объективного исследования во время поступления в стационар и в динамике на фоне терапии.

Принимали во внимание социально-экономические факторы: уровень обеспеченности семьи, близкородственные браки, наличие аллергических заболеваний в роду и экология. Пристальное внимание уделяли качеству питания детей, а также перенесенным заболеваниям. Анализировались жалобы детей.

Клинический осмотр проводили с помощью установленных методов: пальпации, перкуссии и аускультации.

Под нашим наблюдением в условиях пульмонологического и аллергологического отделений было 102 ребёнка с БА. В 1 группу входил 51 ребёнок в возрасте от 5 до 10 лет (50,0%), из них мальчиков было 37 (36,3%) и девочек 14 (13,7%), во вторую группу входил 51 ребёнок в возрасте от 11-14 лет (50,0%), из них мальчиков 34 (33,3%) и 17 девочек (16,7%). Разделение детей с БА в зависимости от пола и возраста представлено в таблице 2.4.

Критериями выбора в основную группу были все дети с бронхиальной астмой: приступный период, постприступный период, межприступный период. Критерии исключения дети с астматическим статусом.

**Таблица 2.4.-Распределение детей, больных бронхиальной астмой, по полу и возрасту (n=102)**

Пол	5-10 лет		11-14 лет		Всего	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Мальчики	37	36,3	34	33,3	71	69,6
Девочки	14	13,7	17	16,7	31	30,4
Всего	51	50,0	51	50,0	102	100

Как представлено в таблице 2.4., среди больных преобладали мальчики 71 (69,6%), из них 37 (36,3%) в 1 группе (5-10лет) и 34 (33,3%) во 2 группе (11-14лет), что подтверждает данные других авторов [72, 90, 106]. Девочки составили 31 (30,4%), из них 14 (13,7%) - 1 группа и 17 (16,7%) входили во 2-ю группу. Распределение больных по периодам болезни и возрасту представлено в таблице 2.5.

**Таблица 2.5.-Распределение больных бронхиальной астмой по периодам болезни и возрасту (n=102)**

Период болезни	5-10 лет		11-14 лет		Всего	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Приступный	28	27,5	23	22,5	51	50,0
Постприступный	18	17,6	19	18,6	37	36,3
Межприступный	5	4,9	9	8,8	14	13,7
Всего	51	50,0	51	50,0	102	100,0

Как видно из таблицы 2.5., основное число наблюдаемых составили дети с БА в приступном периоде болезни – 51 ребёнок (50,0%), в постприступном

периоде было 37 больных (36,3%) и в межприступном периоде 14 больных (13,7%).

Распределение детей больных бронхиальной астмой в зависимости от формы заболевания приведены в таблице 2.6.

**Таблица 2.6.-Дети с БА в зависимости от формы заболевания**

<b>Форма болезни</b>	<b>5-10 лет n=51</b>	<b>11-14 лет n=51</b>
Аллергическая (атопическая)	27	21
Инфекционно-аллергическая	18	19
Смешанная	6	11

Как видно из таблицы 2.6., большее количество пациентов составили дети с аллергической (атопической) формой болезни – 27 детей (47,0%), инфекционно-аллергической - 18-детей (36,3%) и со смешанной формой 6 детей (16,7%). А в возрасте от 11 до 14 лет - 21 ребёнок (20,6%) с атопической формой БА, 19-детей (18,6%) с инфекционно-аллергической формой БА и 11 детей (10,8%) со смешанной формой БА.

Тяжесть течения заболевания у детей с БА оценивалась в зависимости от периода болезни, формы заболевания и её давности.

Начальные симптомы заболевания оценивались по данным анамнеза. Первыми проявлениями болезни, наиболее частыми, явились появления экссудативного диатеза уже в периоде новорожденности – у 16 детей (15,2%) заболевших до 3 лет жизни, и у 13 детей (12,6%), заболевших в 5-6 - летнем возрасте и старше. ОРВИ у данной категории детей протекали с выраженным катаральным компонентом и сухим кашлем.

У 8 детей (7,5%), заболевших БА, наблюдались реакции на прививки в виде кожных высыпаний, отёка и инфильтрации больших размеров в месте введения вакцины.

Приведенные сведения указывают на наличие выраженных проявлений аллергии в раннем возрасте у большинства детей, заболевших БА. Ей, по-видимому, способствовали и инфекционные заболевания дыхательных путей, когда снижаются барьерные функции слизистой оболочки бронхов, резко возбуждается иммунная система и, наряду с бытовой и пищевой аллергией, развивается бактериальная сенсibilизация.

У 75 детей (73,7%) с атопической и 84 детей(82,1%) с инфекционно-аллергической формой БА в анамнезе отмечались повторные (от 3 до 7 раз) в год острые респираторные заболевания. А 35 детей(34%) и 44 ребёнка(43%) (соответственно) – перенесли пневмонии, протекавшие с высокой интоксикацией, повышенной температурой тела, подтвержденные рентгенологически. У половины из них пневмонии протекали с астматическим компонентом.

Несмотря на возраст обследуемых детей (от 5 до 14 лет), у 56 детей(55%) больных БА выявлены очаги хронической инфекции (тонзиллит, аденоидит, гайморит, кариес, пиелонефрит); у 9 детей(8,3%) - наличие глистной инвазии.

У 25 детей (24%) с БА возникновение приступа родители связывали с переохлаждением детей. Часть родителей отмечала, что первый приступ развился в необычной для ребёнка обстановке (в квартиру внесена новая мебель, новые книги, приход гостей, пребывание ребёнка в новой местности и др.). Другие отмечают отчетливую связь приступа с употреблением определённого продукта (молоко, цитрусовые, яйца, рыба, сдоба, клубника и др.), применение лекарственного вещества (пенициллин, аспирин и др.).

При поступлении в клинику всем больным для диагностики заболевания проводили исследование ФВД и анализ периферической крови.

Приступу удушья, зачастую, предшествовал ряд признаков, рассматриваемых как предвестники астмы. Они особенно отчётливо выявлялись при повторных приступах, когда на них обращали гораздо больше внимания, чем в начале заболевания. Иногда длительность предвестников составляла от 2 часов до 2х суток, у 75 детей (73,9%) 5-6 - летнего возраста. У 16 детей (15,7%), с почти одинаковой картиной, появлялись чихание, насморк, обильные слизистые выделения из носа, покраснение глаз при нормальной или субфебрильной температуре тела. Лицо становилось гиперемированным, реже бледным. Несколько позже появлялся сухой кашель, повышенная потливость, у некоторых детей на коже появлялся «мраморность».

Период приступа у всех обследованных больных длился от нескольких минут до нескольких часов и дней, и проявлялся удушьем, экспираторной одышкой с шумным, свистящим слышимым на расстоянии дыханием, часто, у 98 детей (96,5%) приводящей к эмфиземе лёгких и расширению грудной клетки. Наблюдался частый кашель с трудно отходящей тягучей мокротой. Определялся коробочный оттенок перкуторного звука у 87 детей (85%). В тяжёлых случаях – резко выраженная эмфизема - у 8 детей (7,5%). При перкуссии сердца, укорочение у 5 детей (5%) и уменьшение относительной сердечной тупости у 10 детей (9,8%). Опущение нижних границ лёгких с ограничением их подвижности при перкуссии по линиям. При аускультации и большое количество сухих, несколько реже, у 86 детей (84,1%), свистящих хрипов на фоне удлинённого выдоха, тахикардия у 101 ребёнка (99%), а брадикардия у 2 детей (1%) и тенденция к артериальной гипертензии у 99 детей (97%), повышение прозрачности лёгочных полей и усиление лёгочного рисунка на рентгеновских снимках у 102х детей (100%). Кожа и слизистые оболочки имели сероватый оттенок, чем тяжелее по клиническим проявлениям приступ удушья и

выраженное степень гипоксии, тем больше кожные покровы и видимые слизистые оболочки приобретали синюшный оттенок (цианоз). В кожных покровах можно выявить изменения, характерные повышенной чувствительности: крапивницу, папулёзные и эритематозные высыпания. Они особенно часто наблюдались у детей с гиперчувствительными реакциями на приём лекарственных препаратов.

Грибковое поражение кожных покровов, ногтевых лож сопровождалось повышенной чувствительностью к грибковым аллергенам.

В наших исследованиях встречались больные, имеющие сочетанную патологию - 8 детей (7,4%). Чаще всего это были дети с атопической формой БА в сочетании с атопическим дерматитом. У таких детей течение БА было тяжелым и имело рецидивирующий характер.

При осмотре слизистой оболочки полости рта у детей, которые систематически применяли ингаляционные кортикостероидные препараты, был обнаружен грибковый стоматит, что является исходом данного вида лечения. Отёк губ, нёба, увеличение в размерах языка наблюдались при отёке Квинке, который обусловлен аллергической реакцией или дефектом эстеразной активности сыворотки крови.

В период приступа в общем анализе крови отмечались лимфоцитоз у 69 детей (67,3%), лейкоцитоз у 56 детей (54,8%) и лейкопения у 35 детей (34,6%); СОЭ – в пределах нормы при атопической форме БА, но несколько увеличена (22 мм/ч) – при инфекционно-аллергической форме БА. Эозинофилия отмечалась у 91 ребёнка(89,4%), практически у всех больных в постприступном периоде болезни.

Обструкция бронхов у детей старше 7-8лет была обусловлена больше бронхоспазмом, при умеренном отёке и продукции слизи. Поэтому для них



были типичны приступы удушья с большим количеством сухих, свистящих хрипов в лёгких.

При атопической форме БА приступы удушья возникали чаще внезапно у 95 детей (93,2%) при контакте с аллергенами, реже в течение нескольких минут с преобладанием сухих хрипов в лёгких, и быстро купировались симпатомиметиками и при устранении аллергена, если последний был известен.

При инфекционно-аллергической форме обострения оказались более продолжительными с постепенным началом и окончанием приступов, нередко у 79 детей (77,5%) с бронхолёгочной инфекцией при наличии разнокалиберных влажных и сухих хрипов с высокой эффективностью эуфиллина, чем стимуляторов  $\beta_2$  адренорецепторов. Течение инфекционно-аллергической формы оказалось более тяжелое. Факторы, провоцирующие приступ при атопической и инфекционно-аллергической БА, приведены в таблице 2.7.

Приступы обычно начинались с пред-приступом (предшественники), продолжающимся от 7-ми до 11-ти часов, иногда за 24-36 часов до начала приступа. Продромальные признаки были связаны с дыхательной системой в виде: ощущение заложенности носа, чихание с зудом в носу, обилие жидкого отделяемого из носа, иногда и сиплость голоса с частым сухим кашлем; нервная симптоматика заключалась в возбуждении, капризности, раздражительности, усилении двигательного беспокойства, в необычайной говорливости, иногда в слабости и не спокойном сне; со стороны органов пищеварения замечалось отсутствие аппетита, ощущение тяжести и боли в животе, редко понос и рвота. После предшественников, характерных для всех обследованных с инфекционно-аллергической формой БА, в полночь или в ранние утренние часы появлялся отрывочный, раздражающий, мучительный кашель. Дети просыпались и начинали приступообразно дышать с шумным дыханием, тахидиспноэ инспираторного типа. Все дети были возбуждены, перепуганы, им не хватало воздуха и они искали такое положение, которое способствовало бы более

продуктивному выдоху, при этом дети обычно занимали вынужденную сидячую позу (ортопноэ). При попытке разговора икашле дыхание еще более затруднялось и появлялся цианоз вокруг губ. При осмотре дети были беспокойны, взгляд выражал боязнь, ноздри расширены, отмечался цианоз и издали слышалось хрипящее ускоренное дыхание, а иногда и свист в грудной клетке с замедленным удлиненным выдохом.

Грудная клетка в верхней части расширена, а в нижней - впавшая. При перкуссии устанавливалось уменьшение сердечного притупления, коробочный тон с низко расположенными нижними границами лёгких.

**Таблица 2.7.-Факторы, провоцирующие приступ, при атопической инфекционно-аллергической формах БА у детей**

Провоцирующие факторы	Формы БА	
	Атопическая	Инфекционно-
		аллергическая
ОРЗ	4 (6,8%)	5 (20,7%)
Переохлаждение	9 (15,4%)	11 (46,1%)
Профилактические прививки	3 (5,1%)	1 (4,2%)
Лекарственные препараты	5 (8,6%)	1 (4,2%)
Контакт с домашними животными	2 (3,4%)	-
Резкие запахи	4 (6,8%)	1 (4,2%)
Изменение метеорологических условий	8 (13,7%)	7 (29,3%)
Пищевые аллергены	4 (6,8%)	-
Бытовые аллергены	38 (65,5%)	9 (37,7%)
Переезд в другую местность	5 (8,6%)	1 (4,2%)
Не выявлены	3 (5,1%)	6 (25,1%)

Аускультативно: интенсивно продленный выдох и рассеянные сухие хрипы, а в нижних отделах лёгких единичные влажные хрипы. Сердечные тоны

звучали будь - то бы издали, сердцебиение было учащенное (тахикардия). Печень прощупывалась из-под рёберной дуги на 1-2 см., приступ, продолжавшийся от получаса до 2х часов стихал, ребенок успокаивался и оставался лишь затаенный выдох с свистящими хрипами, которые проходили в течение 2 - 4 - 9-ти дней.

Постприступный период продолжался 2 – 5 дней и сопровождался рассеянными сухими хрипами в лёгких, появлением влажного кашля с выделением слизистой мокроты, состояние ребёнка улучшалось. Длительность постприступного периода индивидуальна, и зависит от степени тяжести течения БА, и в наших исследованиях колебалось от 2 до 6 дней. При часто повторяющихся приступах послеприступный период порой не успевает перейти в межприступный в связи с развитием нового приступа удушья, и послеприступный, как и предприступный периоды, как бы наслаиваются друг на друга.

В межприступном периоде отсутствовали клинические признаки обструкции и аускультативно отмечалось жестковатое или жесткое дыхание, при сохранении скрытого бронхоспазма, что подтверждалось пробой с бронходилататорами и нарушением перфузионно-диффузионных отношений, снижением толерантности к физическим нагрузкам.

### **Статистическая обработка**

Полученные результаты обработаны с помощью программы «Statistica 6.0» (StatSoftInc., USA). Для сравнения двух независимых групп исследования между собой использовали непараметрический критерий Манна-Уитни, для зависимых – критерий Уилкоксона. Множественные сравнения зависимых выборок проводили по ANOVAФридмана, независимых – по H-критерию Крускала-Уоллиса. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Корреляционный анализ проводили по методу Пирсона.

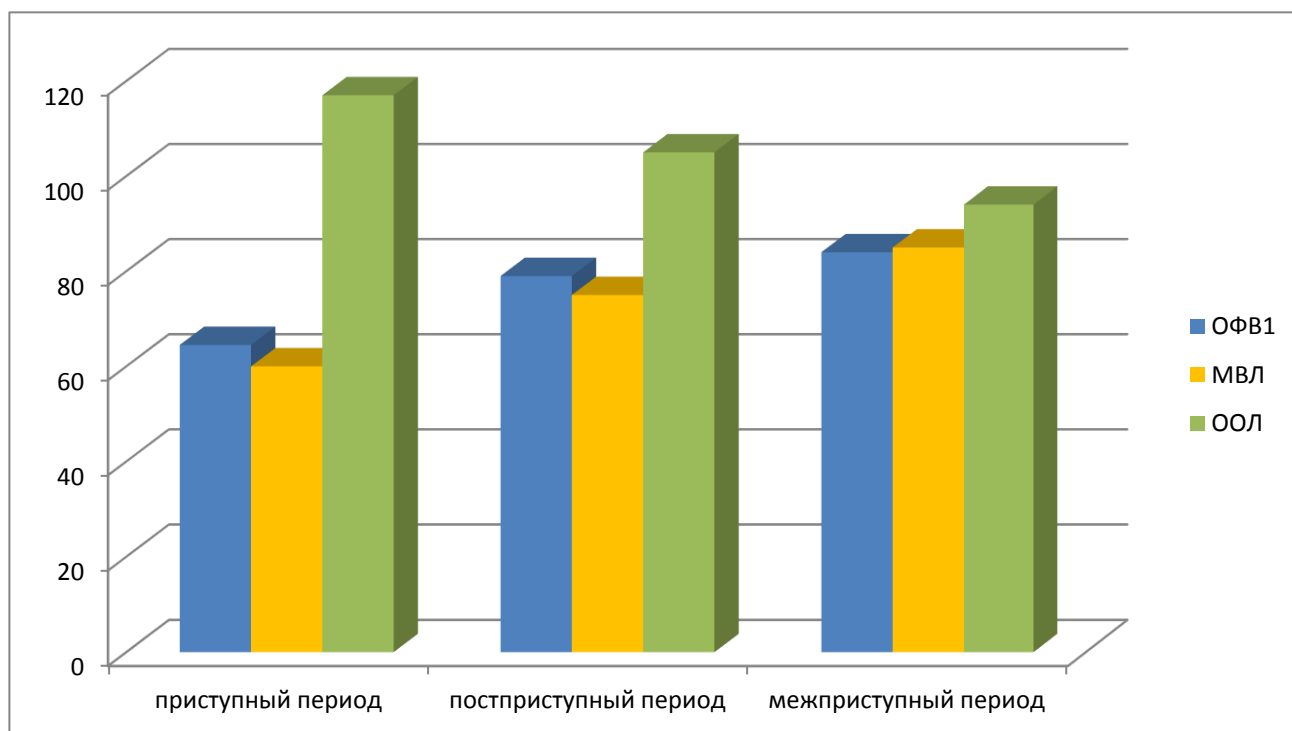
### Глава 3. Результаты исследования

#### 3.1. Состояние функции внешнего дыхания у детей с бронхиальной астмой

Нами проведено комплексное исследование динамических и статических объёмов лёгких у 102-х детей, больных БА, в приступном, постприступном и межприступном периоде болезни. Первую группу составили 51 ребёнок (от 5 до 10 лет), вторую группу составили 51 больной (от 11 до 14 лет).

Состояние функции внешнего дыхания изучали на основе данных клинической картины, характера осложнений, степени тяжести заболевания и дыхательной недостаточности. Исследование функции внешнего дыхания обнаружило стойкие видоизменения объёмно-скоростных показателей, многообразие и выраженность которых определялись периодом, тяжестью и давностью болезни. В приступном периоде отмечалось превалирование обструктивной вентиляционной недостаточности у пациентов с атопической формой БА. Выраженность закупорки просвета бронхов зависела от степени тяжести течения заболевания и её давности. Обструкция бронхов максимально проявлялась у детей, длительность заболевания которых достигала более 6 лет. Степень сохраняющейся обструкции в период ремиссии напрямую зависит от длительности и формы болезни. У больных 2-й группы ЖЕЛ (VC) (л), предел и РВ оказались пониженными в результате хронического течения патологического процесса, наличие органических изменений бронхов и паренхимы легких, эмфиземы легких, высокого расположения диафрагмы всех показателей внешнего дыхания были существенно понижены по сравнению с больными 1-ой группы. Динамика показателей функции внешнего дыхания, показана на рисунке 1.

Как видно из рисунок 3.1. ни в одной из групп, величины фактической жизненной ёмкости лёгких и объём форсированного выдоха за 1 сек.не доходили до нормальных значений, что подтверждает необратимость модификаций стенки бронхов и ткани легкого при БА давностью более 6 лет.



**Рисунок 3.1.-Динамика показателей ОФВ<sub>1</sub> у детей с бронхиальной астмой**

Нарушения ФВД закономерно отмечались у всех исследованных пациентов. Спирографическое исследование у всех исследованных больных, в зависимости от периода болезни (приступ, после- и межприступный период), обнаружило увеличение ОФВ<sub>1</sub> в среднем от  $61,5 \pm 3,70\%$  до  $84,3 \pm 5,33\%$  и МВЛ – в среднем от  $59,1 \pm 4,21\%$  до  $81,7 \pm 6,31\%$ , что сочеталось с уменьшением ООЛ от  $117,4 \pm 6,01\%$  до  $93,1 \pm 5,25\%$ . В периоде обострения заболевания наблюдалось преобладание обструктивной вентиляционной недостаточности у обеих групп больных, что сопровождалось стойким изменениям объёмно-скоростных показателей, многообразию и степени выраженности которых определяли в зависимости от периода, тяжести и давности болезни. У 44 детей (43%) обеих групп больных обструкция бронхов стойко держалась и вне приступов удушья.

Уровень сохраняющейся обструкции бронхов в межприступном периоде напрямую зависел от причины и давности заболевания.

Средние величины статических и динамических лёгочных объёмов, полученные в наших исследованиях, представлены в таблицах 3.1. и 3.2.

**Таблица 3.1.-Статические лёгочные объёмы у детей, больных БА, в межприступном периоде (n=102)**

Группы	ОЕЛ %д	ФОЕ %д	ОО %д	ФОЕ/ОЕЛ %	ОО/ОЕЛ %
1 группа	90,61±3,18	85,49±5,11	86,33±8,47	42,70±1,12	19,48±1,61
2 группа	88,67±2,09	95,0±3,73	95,40±5,72	41,70±1,16	21,30±1,94
Р	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Примечание: р-статистическая значимость различия показателей между группами (по U-критерию Манна-Уитни)

**Таблица 3.2.-Динамические лёгочные объёмы у детей, больных БА, в межприступном периоде (n=102)**

Группы	ЖЕЛ %д	МВЛ %д	ОФВ <sub>1</sub> %д	ИТ %д
1 группа (n=51)	85,17±3,39	39,45±2,15	59,2±3,10	93%
2 группа (n=51)	83,11±1,89	41,40±2,29	61,5±2,70	91%
Р	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

Примечание: р-статистическая значимость различия показателей между группами (по U-критерию Манна-Уитни)

Статические лёгочные объёмы (ОЕЛ, ОО, ФОЕ, ФОЕ/ОЕЛ) у исследуемых обеих групп детей с БА, оказались несколько больше по сопоставлению с

аналогичными показателями детей контрольной группы. В то же время показатели динамических легочных объемов (МВЛ, ОФВ, ЖЕЛ и ИТ) были достоверно ниже соответствующих показателей контрольной группы ( $p < 0,05$ ).

Эти данные свидетельствуют о том, что у детей, больных бронхиальной астмой, в межприступном периоде болезни имеет место скрытый бронхоспазм. При сравнении исследуемых параметров между двумя группами также выявлена существенная разница ( $p < 0,05$ ).

Индивидуальный анализ также обнаружил у всех детей с БА существенные сдвиги от нормы.

Эти данные указывают на присутствие скрытого бронхоспазма даже в межприступном периоде болезни, что свидетельствует об обструктивной вентиляционной недостаточности у обследованных больных.

Таким образом, результаты нашего исследования являются свидетельством того, что у детей, больных БА, в межприступном периоде, независимо от её продолжительности, лёгочные объёмы не достигают значений здоровых сверстников. Полученные данные являются доказательством скрытого бронхоспазма у детей с бронхиальной астмой, даже в межприступном периоде болезни.

### **Газы крови и кислотно-основное состояние крови(КОС) у детей с бронхиальной астмой**

Для оценки газового гомеостаза и КОС у 102 детей с БА исследовали парциальное давление газов и кислотно-основное состояние крови. Результаты исследования газов крови представлены в таблице 3.3. Как показано в таблице 3.3., средние величины парциального давления кислорода ( $pO_2$ ) у больных обеих групп в сыворотке крови были существенно ниже по сравнению с контрольной

группой. У детей первой группы ЧД колебалась от 36-38, а у второй группы детей от 28 до 32 в одну минуту.

Исследование парциального давления углекислого газа ( $p\text{CO}_2$ ) у больных обеих группобнаружилозначительное его нарастание по сравнению с аналогичным показателем детей контрольной группы ( $p<0,001$ ).

**Таблица 3.3.-Содержание кислорода и углекислого газа в крови**

Группы	$p\text{O}_2$ (мм рт.ст.)	$p\text{CO}_2$ (мм рт.ст.)
Контрольная группа (n=30)	94,2±0,41	35,2±0,48
1-я группа (n=51) $p_1$	75,5±0,11 <0,001	44,22±0,03 <0,001
2-я группа (n=51) $p_1$ $p_2$	68,44±0,05 <0,001 <0,001	50,3±0,02 <0,001 <0,001
$P$	<0,001	<0,001

Примечание:  $p$  - статистическая значимость различия показателей между группами (по  $H$ -критерию Крускала-Уоллиса);  $p_1$  - статистическая значимость различия показателей по сравнению с контрольной группой;  $p_2$  - статистическая значимость различия показателей между 1-й и 2-й группами ( $p_1$ - $p_2$ —по  $U$ -критерию Манна-Уитни)

Отличие этого показателя у обследуемых нами больных также оказалось существенным ( $p<0,001$ ). У детей 2-й группы с ДН 2-3 степени наблюдался цианоз кожных покровов с землистым оттенком, липкий пот и вынужденное положение. Среднее значение  $p\text{CO}_2$  у больных БА в постприступном и межприступном периоде болезни оказалось в пределах 42-55 мм рт.ст., а в приступном периоде оно варьировало более заметно - 59-70 мм рт.ст.

Итак, уменьшение напряжения кислорода в альвеолярном воздухе и соответственно в крови объяснялось снижением насыщения гемоглобина кислородом, что способствовало возникновению гипоксемии. Нарушения вентиляционно-перфузионной функции лёгких у детей обеих групп привело к



выраженной гипоксемии и смешанному ацидозу. У всех больных в приступном периоде БА эти трансформации носили главный характер, формировался метаболический ацидоз, так как нехватка кислорода усиливалась и ухудшался показатель кислорода. Формировалось ДН II-III степени, что влекло за собой осложнения, а при развитии астматического статуса вплоть до комы и ОПН.

**Таблица 3.4.-Содержание кислот и оснований крови у детей с БА**

Группы	pH	BE
Контрольная группа (n=30)	7,37±0,01	-2,29±0,06
1 группа (n=51) p <sub>1</sub>	7,21±0,08 <0,001	-3,79±0,04 <0,001
2 группа (n=51) p <sub>1</sub> p <sub>2</sub>	7,25±0,01 <0,001 <0,01	-6,13±0,04 <0,001 <0,001
P	<0,001	<0,001

Примечание: p - статистическая значимость различия показателей между группами (по H-критерию Крускала-Уоллиса); p<sub>1</sub> - статистическая значимость различия показателей по сравнению с контрольной группой; p<sub>2</sub> - статистическая значимость различия показателей между 1-й и 2-й группами (p<sub>1</sub>-p<sub>2</sub>—по U-критерию Манна-Уитни)

Изменение равновесия в содержании кислот и оснований (таблица 3.4.) появляется вследствие формирования смещенного ацидоза, который клинически проявляется вынужденным положением «ортопноэ», синюшностью слизистых оболочек и кожи.

Как показано в таблице 3.4., у детей обеих групп наблюдался в значимой степени недостаток оснований (p<0,001) и уменьшение среднего значения pH по сопоставлению с подобными показателями здоровых детей. Обнаружено значимое различие показателей BE и pH между обеими группами больных (p<0,01).

Проведенное исследование обнаружило, что у детей 2-й группы с ДН 2-3 степени (приступный период) встречался синдром срыва равновесия кислот и оснований, с формированием очевидного ацидоза и снижением буферных резервов крови.

Таким образом, у детей с БА встречались резкие изменения вентиляционной способности лёгких, в виде нарушения перфузии и диффузии, что, бесспорно, оказывало воздействие на тяжесть состояния больных детей. Степень этих гомеостатических трансформаций зависела от уровня ДН и гипоксии у детей больных БА. О чем свидетельствуют результаты корреляционного анализа, который показывает значительную взаимосвязь между ЧД и значениями ВЕ и рН крови ( $r=0,67$  и  $0,74$  соответственно) у исследованных детей с БА.

С целью выяснения происхождения гипоксемии у детей, больных БА, в межприступном периоде болезни изучали окси-капнографические показатели. Средние величины изучавшихся показателей представлены в таблица 3.5.

**Таблица 3.5.-Скорость прироста  $pCO_2$  в альвеолярной фазе и альвеоло-артериальный градиент по  $O_2$  у детей, больных бронхиальной астмой, в межприступном периоде болезни**

Группы	$\Delta A-a O_2$ , мм рт.ст.	$\Delta pCO_2/t$ мм рт.ст./сек
1-я группа (5-10 лет), n=14 $p_1$	10,10±1,19 < 0,05	5,90±0,37 < 0,05
2-я группа (11-14лет), n=17 $p_1$ $p_2$	11,41±1,79 < 0,05 > 0,05	5,97±0,29 < 0,05 > 0,05

Примечание:  $p_1$  - статистическая значимость различия показателей по сравнению с контрольной группой;  $p_2$  - статистическая значимость различия показателей между 1-й и 2-й группами

Скорость прироста  $p\text{CO}_2$  в альвеолярной фазе ( $\Delta p\text{CO}_2/t$ ), характеризующая неравномерность распределения вентиляции и вентиляционно-перфузионных отношений в лёгких, у всех обследованных детей отличались от нормы. Средняя величина  $\Delta p\text{CO}_2/t$ , как видно из таблице 3.5. отличалась от показателей здоровых детей (Ширяева 1976,1978).

Наряду с этим при расчёте альвеолярной разницы  $p\text{O}_2$  ( $\Delta A-a \text{O}_2$ ) было обнаружено увеличение у 31 ребёнка(30,2%) 1-й группы и у 30 детей(29,6%) 2-й группы. Как известно, увеличение  $\Delta A-a \text{O}_2$  может быть обусловлено альвеолярной гиповентиляцией, неравномерностью распределения вентиляционно-перфузионных отношений, нарушением диффузии. Поскольку у наших больных наблюдались функциональные признаки вентиляционной недостаточности и скорость прироста  $p\text{CO}_2$  в альвеолярной фазе имела отклонение от нормы, можно полагать, что увеличение  $\Delta A-a \text{O}_2$  было обусловлено нарушением вентиляционно-перфузионных отношений.

Причиной гипоксемии у детей, больных бронхиальной астмой, по – видимому, является именно нарушение вентиляционно-перфузионных отношений. Это подтверждается отрицательной корреляцией  $\Delta A-a \text{O}_2$  и  $\text{PaO}_2$  ( $r=0,76$ ).

Таким образом, проведенные нами обследования обнаружили наличие вентиляционной недостаточности и нарушения вентиляционно-перфузионных отношений у больных БА, во всех периодах болезни. В тоже время у 1/3 больных в межприступном периоде болезни обнаружена лёгкая гипоксемия, которая, как правило, сочеталась с падением альвеоло-артериального градиента по  $\text{O}_2$ . Для обследованных нами детей был характерен компенсированный метаболический ацидоз.

### **3.2. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у детей с бронхиальной астмой**

Изучению функциональной деятельности сердца у детей с БА посвящен ряд работ (Брюм Э.Б.-1972, Тюрин Н.А.-1974, ЛинденбратенЛ.Д.-1974, Каганова С.Ю.-1979, Чучалин А.Г.-2004, Атьюкова О.Ю.-2009 и др.). В центре внимания исследователей, главным образом, находился вопрос о состоянии сердечно-сосудистой системы в приступном периоде болезни. Между тем изучение функциональных параметров сердечно-сосудистой системы в межприступном периоде БА является также важным, поскольку в межприступном периоде болезни сохраняется «скрытый бронхоспазм», что является не безразличным для растущего организма, и в частности, для кардиоваскулярной системы.

Состояние центральной гемодинамики обследовано у 96 детей, больных БА, в межприступном периоде болезни.

Показатели центральной гемодинамики у больных детей, полученные в наших исследованиях в условиях мышечного покоя, представлены в таблице 3.6.

В условиях мышечного покоя у детей как 1-й группы (5-10 лет), так и 2-й группы (11-14 лет) среднее значение минутного объёма кровотока и его сравнительная величина – сердечного индекса- оказались значительно повышенными по сопоставлению с такими же показателями здоровых детей.

Также наблюдалось некоторое различие в величинах систолического объёма крови(СОК) и ударного индекса(УИ) между больными первой группы и контрольными данными ( $p>0,05$ ). Повышение показателя МОК у детей обеих групп было связано с тахикардией, по сопоставлению с детьми контрольной группы.

Индивидуальный анализ показателей центральной гемодинамики двух групп больных выявил увеличение МОК и СИ за счёт частоты сердечных сокращений.

**Таблица 3.6.-Центральная гемодинамика у детей, больных бронхиальной астмой, в условиях мышечного покоя ( $M \pm m$ )**

Группы	МОК л/мин	СИ л/мин/м <sup>2</sup>	СОК мл	УИ мл/м <sup>2</sup>	ЧСС уд/мин
Контрольная n=30	3,23±0,02	2,49±0,01	40,17±0,17	30,71±0,18	81,79±0,34
1-я группа n=38	4,21±0,02 p <sub>1</sub> <0,001	3,46±0,01 p <sub>1</sub> <0,001	42,88±0,23 p <sub>1</sub> <0,001	33,51±0,28 p <sub>1</sub> <0,001	104,87±0,18 p <sub>1</sub> <0,001
2-я группа n=46	4,23±0,01 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> >0,05	2,89±0,01 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001	45,14±0,24 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001	31,87±0,11 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001	96,34±0,18 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001
P	<0,01	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Примечание: p - статистическая значимость различия показателей между группами (по Н-критерию Крускала-Уоллиса); p<sub>1</sub> - статистическая значимость различия показателей по сравнению с контрольной группой; p<sub>2</sub> - статистическая значимость различия показателей между 1-й и 2-й группами (p<sub>1</sub>-p<sub>2</sub>—по U-критерию Манна-Уитни)

Индивидуальный анализ изучаемых параметров гемодинамики обследованных в условиях мышечного покоя у 87 детей(86,9%) выявил выраженное увеличение МОК и СИ, по сравнению с показателями контрольной группы за счёт ЧСС. Только у двух детей второй группы показатели были близки к значению здоровых детей.

Итак, исследование кровообращения в состоянии мышечного покоя, обнаружило заметное повышение МОК и СИ у пациентов обеих групп и практически не отличающихся показателей СОК и УИ, по сравнению с данными здоровых детей. Выявленная разница была обусловлена повышенной частотой сердечных сокращений.

Средние показатели центральной гемодинамики у исследуемых детей в межприступном периоде болезни, при нагрузочной пробе 0,5 Вт на 1 кг массы тела приведены в таблице 3.7.

**Таблица 3.7. - Центральная гемодинамика у детей, больных БА, в межприступном периоде, при нагрузке 0,5 Вт на 1 кг. массы тела**

Группы	МОК л/мин	СИ л/мин/м <sup>2</sup>	СОК мл	УИ мл/м <sup>2</sup>	ЧСС уд/мин
Контрольная n=30	5,27±0,03	4,05±0,01	51,31±0,25	38,7±0,88	103,44±0,39
1-я n=38	7,44±0,03 <0,001	5,75±0,09 <0,001	52,06±0,22 >0,05	37,79±0,12 >0,05	143,66±0,28 <0,001
2-я n=46	6,64±0,03 <0,001 <0,001	6,55±0,08 <0,001 <0,001	52,39±0,22 >0,05 >0,05	38,21±0,11 >0,05 >0,05	128,01±0,22 <0,001 <0,001
P	<0,001	<0,001	>0,05	>0,05	<0,001

Примечание: p - статистическая значимость различия показателей между группами (по H-критерию Крускала-Уоллиса); p<sub>1</sub> - статистическая значимость различия показателей по сравнению с контрольной группой; p<sub>2</sub> - статистическая значимость различия показателей между 1-й и 2-й группами (p<sub>1</sub>-p<sub>2</sub>—по U-критерию Манна-Уитни)

Исследование при первой нагрузке выявило отчётливое увеличение всех показателей гемодинамики у детей обеих групп, больных БА. У больных первой группы, по сравнению с покоем, МОК нарастал у 89 детей (87,6%), СИ у 79 детей (77,8%), СОК у 21 ребёнка (20,3%) и УИ у 19 детей (18,26%). Повышение МОК и СИ у пациентов первой группы было существенно выше, по сопоставлению с аналогичными показателями детей контрольной группы, причем эта разница, как и в покое, обусловлена тахикардией. Вместе с тем величина СОК и УИ не имеют существенного отклонения по сравнению с контрольной группой.

У детей второй группы, больных БА, при этой высоте нагрузки МОК увеличился у 84 детей(82,3%), СИ у 76 детей(74,8%), СОК у 22 детей(21,5%), УИ у 23 детей (21,9%), по сравнению с исходными данными.

Увеличение МОК и СИ при нагрузке 0,5 Вт/кг массы тела у детей второй группы было достоверно выше, по сопоставлению с контрольными данными, из-за большей частоты сердечных сокращений. Показатели СОК и УИ были близки к данным здоровых детей.

Сравнение показателей центральной гемодинамики двух исследованных групп больных в условиях первой нагрузки также выявило существенную разницу в величинах МОК и СИ между ними, при практически равных СОК и УИ. Как и в покое, при данной нагрузке (0,5Вт/кг) разница была обусловлена за счёт повышенной ЧСС у пациентов первой группы.

При индивидуальном анализе выявлено выраженное нарастание МОК, СИ и ЧСС у всех больных обеих групп по сравнению с нормальными значениями, а показатели СОК и УИ оказались почти идентичными с показателями здоровых детей.

Анализ нарастания (в процентах) показателей центральной гемодинамики при первой нагрузке, по сравнению с исходными данными, показал увеличение МОК больных первой группы у 24 детей (23,2%) и у больных 2-й группы у 18 детей (17,6%) больше, чем в контрольной группе. Нарастание СОК у больных 1-й группы у 10 детей (9,4%) и 2-й группы у 8 детей (7,2%) оказалось меньше, чем у здоровых детей.

Итак, при нагрузке 0,5 Вт/кг массы тела наблюдалось значительное повышение МОК и СИ у всех больных, как первой, так и второй группы по сравнению с детьми контрольной группы за счет большей частоты сердечных сокращений. Отмечалось значимое увеличение всех показателей центральной гемодинамики по сопоставлению с исходными данными. Обнаруженная разница МОК и СИ между двумя группами больных также была обусловлена большей ЧСС. Хотя средние величины СОК и УИ мало отличались от таких же

показателей здоровых детей, однако, процент нарастания их у больных явно оказался ниже.

Средние величины показателей центральной гемодинамики при нагрузке 1 Вт на 1 кг массы тела представлены в таблице 3.8.

Как видно из таблицы, по мере нарастания нагрузки также выявлено значительное увеличение МОК и СИ по сравнению с предшествующей нагрузкой, при этом величины СОК и УИ изменились не существенно.

**Таблица 3.8. - Центральная гемодинамика у детей, больных БА, при нагрузке 1 Вт на 1 кг массы тела ( $M \pm m$ )**

<b>Показатели Группы</b>	<b>МОК л/мин</b>	<b>СИ л/мин/м<sup>2</sup></b>	<b>СОК Мл</b>	<b>УИ мл/м<sup>2</sup></b>	<b>ЧСС уд/мин</b>
<b>Контрольная группа n=30</b>	8,84±0,03	5,22±0,01	55,18±0,34	42,10±0,27	124,9±0,53
<b>1-я n=38</b>	12,06±0,08 <0,001	7,50±0,07 <0,001	55,41±0,46 >0,05	43,62±0,13 <0,001	173,73±0,61 <0,001
<b>2-я n=46</b>	11,87±0,10 <0,001 >0,05	8,28±0,01 <0,001 <0,001	57,31±0,43 <0,05 <0,01	43,8±0,14 <0,001 >0,05	169,12±0,82 <0,001 <0,001
<b>P</b>	<0,05	<0,001	<0,05	<0,01	<0,001

Примечание: p - статистическая значимость различия показателей между группами (по H-критерию Крускала-Уоллиса); p<sub>1</sub> - статистическая значимость различия показателей по сравнению с контрольной группой; p<sub>2</sub> - статистическая значимость различия показателей между 1-й и 2-й группами (p<sub>1</sub>-p<sub>2</sub>—по U-критерию Манна-Уитни)

При второй физической нагрузке отмечалась значимая разница в величинах МОК и СИ у больных первой группы, по сравнению с данными контрольной группы, при практически равных значениях СОК и УИ между ними. Обнаруженное гемодинамическое различие было обусловлено повышенной частотой сердечных сокращений у пациентов с БА.



У детей второй группы, больных БА, при большей нагрузке также наблюдалось значительное повышение МОК и СИ по сопоставлению с показателями детей контрольной группы, при идентичных значениях СОК и УИ. Как у больных первой группы, так и у больных второй, нарастание главного гемодинамического показателя, т.е. МОК, при данной нагрузке также возникает из-за повышенной ЧСС.

При сопоставлении показателей центральной гемодинамики двух обследуемых групп больных, при этой нагрузке также выявили значимую разницу СИ между ними, при равных величинах СОК и УИ. Обнаруженная разница в условиях второй нагрузки между двумя группами также была вызвана большей ЧСС.

При анализе возрастания показателей центральной гемодинамики (в процентах) по сопоставлению с исходными значениями при второй нагрузке установлено, что у больных первой группы нарастание МОК на 32,7% и СИ на 29,5% было больше, а УИ на 9,7% меньше по сопоставлению с аналогичными показателями детей контрольной группы. Подобное явление встречалось и у больных с более продолжительным межприступным периодом, т.е. возрастание МОК на 23,4% и СИ на 21,2% было больше, а СОК на 7,9% и УИ на 7,8% меньше по сравнению с соответствующими показателями контрольной группы.

Итак, при последней нагрузке происходило дальнейшее возрастание показателей гемодинамики у обследуемых – преимущественно МОК и СИ за счет ЧСС, тогда как СОК и УИ существенных изменений не претерпели.

Таким образом, у обследованных нами больных БА при нарастающих небольших дозированных мышечных нагрузках возникало возрастающее увеличение МОК, СИ и ЧСС. В то же время нарастание СОК и УИ происходило только при первой нагрузке. Как известно, увеличение МОК при нагрузке у больных по сопоставлению их со здоровыми детьми, за счет ЧСС, является косвенным признаком снижения сократительной функции сердца.

Электрокардиографическое исследование осуществлено 102 детям, больным бронхиальной астмой, во все периоды болезни.

Обнаруженные нами изменения ЭКГ и их частота у детей с данным заболеванием представлены в таблице 3.9.

При анализе электрокардиографических данных выявлено существенное изменение биоэлектрической активности миокарда. Изменения сердечного ритма в виде синусовой тахикардии и тахиаритмии обнаружены у 57 детей (55,5%) в межприступном периоде, у 66 детей (65,1%) и 97 детей (94,7%) постприступном и приступном периодах соответственно. Как известно, наличие синусовой аритмии –изменение, присущее и здоровым детям всех возрастных групп. Так, по данным М.К. Осколковой (1988), у здоровых детей в возрасте от 9 мес. до 16 лет синусовая аритмия встречается в 94% случаев.

**Таблица 3.9.-Электрокардиографические показатели у детей при БА**

<b>Показатели ЭКГ</b>	<b>Приступный Период</b>	<b>Пост-приступный</b>	<b>Меж-приступный</b>
Синусовая тахикардия	96,6 (94,7%)	66,4 (65,1%)	56,6 (55,5%)
Уплотнение предсердного зубца	30,6 (30,0%)	16,3 (16,0%)	11,3 (11,1%)
Снижение амплитуды зубца “Т”	61,2 (60,0%)	45 (44,0%)	11,3 (11,1%)
Высокоамплитудный, куполообразныйзубец “Т”	16,3 (16,0%)	10,2 (10,0%)	-
Смещение сегмента “S-T”	69 (67,5%)	44 (43,2%)	-
Частичная блокада правой ножки пучка Гиса	45,2 (44,4%)	40,8 (40,0%)	-

Характеризуя основные зубцы ЭКГ, следует, прежде всего, отметить деформацию и снижение амплитуды предсердного зубца. Деформация предсердного зубца регистрировалась во многих отведениях и выражалась в его зазубренности и расщепленности. На возможности расщепления зубца Р во II и

III отведениях у здоровых детей указывали О.Г. Саломатина (1970), М.К. Осколкова (1988), объясняя это асинхронизмом возбуждения правого и левого предсердий.

Перегрузка правых отделов сердца была выявлена у 10 -(10%)– больных детей и проявлялась в виде подъема амплитуды зубца Р во II и III стандартных отведениях, avR, V1 и V2 грудных отведениях.

Уплотнение зубца Р обнаружено во все периоды БА у 11 детей (11,1%), у 30 детей (30%) и у 16 детей (16%). Выявленные изменения зубца Р объясняются присутствием дистрофических изменений в миокарде предсердий. Такие как гипертрофия предсердий, приводящая в дальнейшем к «Corpulmonale». Также обнаруживались патологические трансформация амплитуды зубца R до 35-40мм,  $RV5-RV6 > RV4$ , при глубоком зубце S в отведениях V2-V3 (до 30мм) у 90 детей, что составляет (88,9%). В некоторых случаях выявлены нарушения атрио-вентрикулярной проводимости, которое проявляется в виде укорочения интервала P-Q, а также предсердные экстрасистолии. У многих обследованных достаточно часто обнаружены признаки неполной блокады правой ножки пучка Гиса, которая проявлялась в виде зазубренности зубца S в правых грудных отведениях. Также вышеуказанные изменения регистрировались у большинства больных, даже в межприступном периоде болезни у 45-детей (44,4%), и у ½ детей в приступном периоде – 50 детей (48%). Значительное отклонение также наблюдалось в конечном зубце желудочкового комплекса. В левых грудных отведениях (V4-V6) в основном наблюдается смещение амплитуды зубца Т у 12 детей (11,1%), 61ребёнка (60%) и у 45 детей (44%). Наряду со снижением, у 11 детей (10%) и у 17 детей (16%) с БА в приступном и постприступном периоде наблюдался высокоамплитудный, куполообразный зубец Т, так называемого «гипоксического» характера. Подобные изменения отмечались у больных в постприступном и приступном периоде у 23 детей (23,1%) и у 26-детей (25%).

Депрессия сегмента ST, выявлена в постприступном у 21 ребёнка (20%) и в приступном периоде у 28 детей (28%). Выявленные изменения зубца T и сегмента ST свидетельствуют об отклонении метаболических процессов в сердечной мышце, об исходе дистрофических изменений в нем, в то же время и о возможных вегетативных и электролитных нарушениях.

Анализ изменений ЭКГ в зависимости от периода болезни показал, что чаще встречается резкое снижение активности миокарда правого желудочка и увеличение электрической систолы, все указанное свидетельствует о развитии миокардиодистрофии.

Таким образом, обнаруженные нами ЭКГ изменения подтверждают наличие миокардиодистрофии и развитие «Corpulmonale» у 3 детей 2-й группы со стажем болезни более 5х лет и часто возникающими приступами обострения.

Эхокардиографическое исследование провели 80 больным БА, и 20 здоровым детям соответствующего возраста.

При ЭхоКГ сравнительный анализ показателей левых отделов сердца (таблице 3.10.) не выявил достоверных отличий между больными и здоровыми детьми в возрастной группе от 5 до 10 лет ( $p>0,05$ ), что доказывает о более позднем развитии структурных изменений сердечной мышцы, развивающихся у больных с хронической бронхолёгочной патологией. У детей 11-14 лет с БА отмечены достоверно значимые отличия в отношении КСР, ЗСЛЖ по сравнению с контрольной группой ( $p=0,022$ ). Сравнивая размеры правых отделов сердца в группе детей от 5 до 10 лет, выявили тенденцию к увеличению размеров ПЖ и ПП в сравнении со здоровыми детьми ( $p<0,01$ ). У детей 11-14 лет отмечены достоверные отличия в отношении ТПЖ и ПП ( $p<0,05$ ).

Изменения структуры сердечной мышцы ПЖ является преждевременным признаком ремоделирования миокарда, появляющимся на фоне существенного

увеличения давления в малом круге кровообращения в приступном периоде болезни.

**Таблица 3.10.-Эхокардиографические показатели у детей с бронхиальной астмой (M±m)**

Показатели	Пациенты с БА, 5-10 лет	Контрольная группа, 5-10 лет	Р	Пациенты с БА, 11-14 лет	Контрольная группа, 11-14 лет	Р
ЛП, см	1,97±0,005	2,0±0,019	>0,05	2,31±0,007	2,38±0,015	>0,05
МЖП, см	0,69±0,002	0,66±0,007	<0,01	0,75±0,003	0,79±0,007	>0,05
ЗСЛЖ, см	0,71±0,002	0,71±0,007	>0,05	0,76±0,003	0,81±0,01	>0,05
КСР, см	2,23±0,008	2,27±0,019	>0,05	2,72±0,009	2,61±0,026	>0,05
КДР, см	3,84±0,011	3,75±0,029	<0,05	4,55±0,012	4,32±0,019	>0,05
ПП, см	1,98±0,004	1,92±0,017	<0,01	2,74±0,003	2,45±0,003	<0,01
ПЖ, см	2,00±0,005	1,93±0,018	<0,01	2,33±0,006	2,32±0,015	>0,05
ТПЖ, см	0,39±0,006	0,35±0,022	>0,05	0,46±0,004	0,41±0,02	<0,05
Ао, см	1,48±0,004	1,48±0,019	>0,05	1,82±0,004	1,77±0,014	>0,05
ЛА, см	1,47±0,004	1,47±0,016	>0,05	1,81±0,006	1,76±0,017	>0,05
Брюшная Ао, см	1,08±0,002	1,13±0,011	<0,01	1,39±0,005	1,35±0,007	>0,05

Примечание: р – статическая значимость различия показателей по сравнению с контрольной группой(по U-критерию Манна Уитни)

Однако, следует отметить, что у детей с БА по сравнению с контрольной группой выраженность указанных изменений невелика и линейные показатели ПЖ на фоне БА соответствуют нормальным значениям.

Анализ показателей систолической функции левого желудочка показал, что на фоне обострения БА у детей 5-10 лет регистрируется увеличение показателей сердечного выброса (таблица 3.11.).

**Таблица 3.11.-Функциональное состояние желудочков сердца у детей с бронхиальной астмой (M±m)**

Параметр	Контрольная группа 5-10 лет	Пациенты с БА 5-10 лет	P	Контрольная группа 11-14 лет	Пациенты с БА 11-14 лет	P
УО, мл	43,59±2,59	47,60±4,29	>0,05	57,80±2,67	61,97±2,92	>0,05
ЧСС	86,12±5,87	114,94±6,4	<0,01	75,04±5,87	96,45±3,46	<0,05
МОК, л/мин	4,12±0,38	4,19±0,26	>0,05	4,32±0,17	7,72±0,71	<0,01
ФВ, %	70,80±1,89	72,67±1,28	>0,05	65,21±1,12	69,10±1,55	>0,05
ФУ, %	40,05±1,60	41,73±1,20	>0,05	38,80±1,29	35,85±0,99	>0,05
ЛА, м/с	0,78±0,02	0,79±0,01	>0,05	0,86±0,02	0,89±0,02	>0,05
МК Е, м/с	0,82±0,02	0,86±0,03	>0,05	0,92±0,02	0,97±0,02	>0,05
МК А, м/с	0,52±0,02	0,51±0,01	>0,05	0,53±0,02	0,55±0,01	>0,05
МКЕ/А	1,31±0,05	1,35±0,04	>0,05	1,33±0,05	1,31±0,04	>0,05
ТК А, м/с	0,38±0,02	0,48±0,02	<0,05	0,49±0,02	0,59±0,02	<0,05
ТК Е/А	1,42±0,05	1,22±0,03	<0,05	1,59±0,06	1,31±0,04	<0,05

Примечание: p – статическая значимость различия показателей по сравнению с контрольной группой (по U-критерию Манна Уитни)

Однако, эти изменения не были точными в сравнении с группой контроля ( $p > 0,05$ ), за исключением ЧСС ( $p < 0,01$ ). У детей, в период обострения, заболевание сопровождается отчетливым формированием гиперкинетического синдрома в виде достоверно значимого прироста МОК, ЧСС, ФВ, что подтверждает известный факт симпатической активации в приступном периоде БА. Исследование внутрисердечной гемодинамики выявило наличие клапанной дисфункции преимущественно в группе 11-14 лет. Регургитация 1-2 степени на трикуспидальном и легочном клапанах регистрировалась в 20 случаях (46,5%), что достоверно чаще ( $p < 0,05$ ), чем в младшей группе.

Показатели диастолической функции характеризовались значительным диапазоном колебаний значений скорости кровотока на створчатых и полулунных клапанах у всех пациентов в периоде обострения БА.

Сравнительный анализ показателей трансмитрального потока достоверных различий в группах здоровых и больных детей не выявил, что подтверждает сохранении «активных» и «пассивных» эластических свойств сердечной мышцы, поддерживающих адекватную релаксацию ПЖ в приступном периоде болезни. Следует указывать на то, что при обострении БА отношение доплерометрических скоростей E/A на МК превышало 1,0, достигая в ряде случаев величины 1,4 у четырех детей 11-14 лет, стаж заболевания которых варьировал в пределах 6-9 лет, выявили формирование ДД левого желудочка по типу «замедление релаксации». Оценка показателей транстрикуспидального потока показала достоверно подъем скорости позднего диастолического потока на ТК у больных с БА (ТК А =  $0,59 \pm 0,02$  м/с) по сопоставлению со здоровыми детьми (ТК А =  $0,48 \pm 0,02$  м/с,  $p < 0,05$ ), что подтверждает значительное увеличение нагрузки на ПЖ в период обострения болезни, приводящей к снижению эластических свойств сердечной мышцы ПЖ. У 18 пациентов коэффициент ТК E/A не превышал 0,9, причем большинство из них испытывали тяжелое удушье (46,0%) или приступ средней степени тяжести (23,0%). Подтверждение этому является значимое различие значений E/A на ТК в группах больных и контрольной группе ( $p < 0,05$ ), причем обнаружена тенденция к уменьшению этого показателя при утяжелении состояния пациента [ТК E/A в первой группе –  $1,30 \pm 0,35$ , тогда как в контрольной группе –  $1,56 \pm 0,27$  ( $p < 0,05$ ) и ТК E/A во второй группе –  $1,39 \pm 0,4$ , а в контрольной группе –  $1,65 \pm 0,35$  ( $p = 0,018$ )].

При оценке состояния малого круга кровообращения существенное значение имеет определение скорости кровотока и давление в ЛА. Диагностически значимым гемодинамическим признаком повышения давления в легочной артерии является увеличение среднего давления в ЛА свыше 25 мм рт.ст.[7.]. У больных в периоде обострения заболевания этот показатель не имел достоверных отличий от контрольной группы и их средние значения составили  $6,246 \pm 2,95$  мм рт. ст. В тоже время у 14 пациентов в возрасте 11-14 лет скорости максимального кровотока на ЛА превышали таковую в контрольной группе. Это

имело патогенетическое обоснование: у больных с обструкцией бронхов в гиповентилируемых участках лёгких развивается гипоксическая вазоконстрикция, которая провоцирует к увеличению сопротивления в легочных сосудах. Повышение тонуса стенки сосудов лёгких является ведущим фактором, определяющим формирование легочной гипертензии. Ускорение кровотока и одновременно повышение давления в ЛА способствуют к систолической перегрузке и отклонению диастолической функции ПЖ, т.е. формированию «Corpulmonale»

Итак, ультразвуковое исследование сердца показало, что морфометрические данные у больных БА. В виде нарушения гемодинамики у основной массы больных 2-й группы возникает за счет развития «Corpulmonale».

Таким образом, результаты проведенных нами исследований показали, что в условиях мышечного покоя у детей, больных бронхиальной астмой, показали МОК и СИ оказались больше, чем у здоровых детей, за счет большей ЧСС. Подобные сдвиги гемодинамики наблюдались при дозированных физических нагрузках не только у детей 1-й группы, но и у больных 2-й группы, что подтверждает снижение адаптационно-компенсаторных возможностей сердечно-сосудистой системы. Кроме того, у многих больных отмечались ЭКГ-признаки миокардиодистрофии независимо от длительности периода болезни.

### **3.3. Физическая работоспособность у детей с бронхиальной астмой (PWC 170)**

С целью выявления резервных возможностей организма используются дозированные физические нагрузки, способствующие более точному обнаружению нарушенных функций дыхательной и сердечно-сосудистой систем. Применение дозированных физических нагрузок при заданной частоте сердечных сокращений с использованием велоэргометрии позволяет выявить ответные реакции организма по величине сдвигов основных физиологических



функций, количественно определить произведенную работу и границы физической работоспособности (З.В. Дуброина, Л.И. Макарова, 1980; С.В. Тихвинский, DeCesreetail., 1981; Koinser, Enderlein, 1982).

Изучение физической работоспособности как интегрального показателя, наиболее объективно отражающего адаптационно-компенсаторные возможности организма в целом, в пульмоно-кардио-аллергологической практике до настоящего времени не проводилось. Средние величины PWC 170, полученные в наших исследованиях приведены в таблице 3.12.

**Таблица 3.12.-Физическая работоспособность у детей с бронхиальной астмой**

Группы	PWC170 кгм/мин	PWC170 кгм/мин/кг	PWC170 кгм/мин/м <sup>2</sup>
Контрольная группа (n=30)	565,3±36,0	15,45±0,47	450,1±17,91
I-группа (постприступный период) (n=51)	298,73±23,68 p <sub>1</sub> <0,001	7,72±0,59 p <sub>1</sub> <0,001	210,5±14,76 p <sub>1</sub> <0,001
I-группа (межприступный период) (n=51)	296,36±28,81 p <sub>1</sub> <0,001	10,01±0,81 p <sub>1</sub> <0,001	315,15±25,72 p <sub>1</sub> <0,001
P	<0,01	<0,001	<0,001
II-группа (постприступный период) (n=51)	213,8±11,79 p <sub>1</sub> <0,001	7,82±0,91 p <sub>1</sub> <0,001	215,4±20,48 p <sub>1</sub> <0,001
II-группа (межприступный период) (n=51)	312,2±41,17 p <sub>1</sub> <0,001	8,47±0,64 p <sub>1</sub> <0,001	306,8±18,97 p <sub>1</sub> <0,001
P	<0,01	>0,05	<0,01

Примечание: p-статистическая значимость различия показателей между периодами БА (по T-критерию Уилкоксона); p<sub>1</sub>-статистическая значимость различия показателей по сравнению с контрольной группой (по критерию U-Манна-Уитни)

Нами определена физическая работоспособность по тесту PWC 170 у 75 больных бронхиальной астмой в постприступном и межприступном периоде болезни.

При исследовании физической работоспособности по тесту PWC 170 выявлено существенное уменьшение как абсолютных, так и относительных величин PWC 170 у всех больных по сопоставлению со здоровыми детьми.

Дети в приступном периоде при всех формах БА не смогли выполнять нагрузочную пробу. Сопоставление показателей у детей I группы в постприступном и межприступном периодах обнаружило статистически значимое отличие относительных величин PWC 170 между ними ( $p < 0,05$ ).

При сравнении показателей PWC 170 у детей II группы в постприступном и межприступном периодах отмечено существенное снижение абсолютных и относительных величин PWC 170 у первых, а сопоставление изучаемых параметров физической работоспособности в межприступном и постприступном периодах обнаружило значимую разницу абсолютной величины PWC 170 между ними ( $p < 0,01$ ).

Установлено снижение толерантности к физической нагрузке у детей при БА по тесту PWC 170.

Корреляционный анализ обнаружил существенную корреляционную связь абсолютных и относительных значений PWC 170 с показателями гемодинамики. Так, коэффициент корреляции между PWC 170 и МОК равнялся 0,52. Также выявлена высокая положительная корреляционная связь PWC 170 с СОК ( $r = 0,56$ ).

Снижение PWC 170 говорит о нарушении адаптационно-компенсаторных механизмов деятельности кардио-респираторной системы.

Таким образом, комплексное исследование функционального состояния кардио-респираторной системы показало существенное снижение физической работоспособности у детей, больных бронхиальной астмой, в постприступном и межприступном периоде заболевания, что обусловлено преимущественно нарушениями функции сердечно-сосудистой системы. Практически у всех обследованных нами больных обеих групп имело место увеличение минутного объёма кровообращения в условиях мышечного покоя. Подобные изменения гемодинамики наблюдались у всех больных, независимо от группы и длительности заболевания, при дозированных физических нагрузках (постнагрузочный бронхоспазм).

#### **3.4. Результаты биохимического исследования сыворотки крови больных бронхиальной астмой**

Биохимическое исследование показало существенное повышение содержания малонового диальдегида (таблица 3.13) в сыворотке крови у пациентов с БА в период приступа в сопоставлении с аналогичным показателем контрольной группы ( $p < 0,001$ ). Средние показатели МДА в сыворотке крови в постприступном периоде были заметно выше по сравнению с такими же значениями контрольной группы ( $p < 0,001$ ). При сравнении содержания МДА в зависимости от периода болезни обнаружено значимое отличие ( $p < 0,001$ ). Итак, у больных во время обострения БА имело место повышение содержания МДА в сыворотке крови, а в постприступном периоде болезни выявлено заметное снижение его содержания ( $p < 0,001$ ), но не доходило до показателей детей контрольной группы ( $2,1 \pm 0,05$ ).

Следует отметить, что накопление в сыворотке крови МДА у детей в приступном периоде свидетельствует об активации процессов ПОЛ и развитии оксидативного стресса.

Таблица 3.13.-Показатели ПОЛ и ОАС в сыворотке крови

Показатели	Контрольная группа (n=30)	Приступный период БА (n=73)	Постприступный период БА (n=73)
МДА мкмоль/л	2,1±0,05	4,0±0,06 p <sub>1</sub> <0,001	3,2±0,04 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001
СОД усл.ед.	17,6±0,13	9,1±0,27 p <sub>1</sub> <0,001	10,7±0,2 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001
Аскорб.кислота ммоль/л	79,4±0,5	41,2±0,15 p <sub>1</sub> <0,001	57,6±0,28 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001
Сиаловая к-та ммоль/л	1,8±0,03	4,3±0,03 p <sub>1</sub> <0,001	2,8±0,02 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001

Примечание: p<sub>1</sub>-статистическая значимость различия показателей по сравнению с контрольной группой (по U-критерию Манна-Уитни); p<sub>2</sub>-статистическая значимость различия показателей между периодами БА (по T-критерию Уилкоксона)

Содержание сиаловой кислоты в приступном периоде болезни заметно увеличивается (4,3±0,03), а в постприступном периоде эти показатели заметно снижены (2,8±0,02), но не достигают показателей здоровых детей контрольной группы (1,8±0,03), т.е., (p<0,001).

Оксидантами на разные классы биомолекул, оказывается негативное действие которые инактивирует и модифицирует нуклеиновые кислоты, липиды и протеины. Всё это происходит за счёт быстрого контакта свободных радикалов с ненасыщенными жирными кислотами, фосфолипидами мембран, которые становятся причиной образования липидных перекисей, что разрушает клеточные мембраны и в результате, один из компонентов гликопротеидов клеточных мембран, сиаловая кислота возрастает в 2,3 раза, что указывает на иммуно-воспалительный процесс.

Активность ферментного антиоксиданта супероксиддисмутазы (СОД) в сыворотке крови у детей в приступном периоде статистически значимо снизилась (9,1±0,27) по сравнению с теми же показателями у здоровых детей

( $p < 0,001$ ). У больных в период приступа имело место значимое понижение СОД в сыворотке крови, а в постприступном периоде болезни обнаружено видимое нарастание СОД ( $10,7 \pm 0,02$ ), но оно не достигало показателей контрольной группы ( $17,6 \pm 0,13$ ).

Содержание неферментного антиоксиданта аскорбиновой кислоты в приступном периоде также оказалось существенно ниже ( $41,2 \pm 0,015$ ) ( $p < 0,001$ ) с этим же показателем здоровых детей, что свидетельствует об истощении системы антиоксидантов у пациентов с БА, исследованных нами. В постприступном периоде заболевания содержание аскорбиновой кислоты увеличивалось ( $57,6 \pm 0,28$ ), но не достигало данных контрольной группы ( $79,4 \pm 0,05$ ).

Итак, биохимические исследования в постприступном периоде болезни выявили некоторое снижение содержания МДА ( $3,2 \pm 0,04$ ) ( $p < 0,001$ ), повышение активности СОД ( $10,7 \pm 0,2$ ) и повышение содержания аскорбиновой кислоты ( $57,6 \pm 0,28$ ), что свидетельствует об активации АОС и оптимизации процессов ПОЛ.

Для выяснения дисбаланса ПОЛ – АОС у детей с БА проведен корреляционный анализ, который выявил высокую степень взаимосвязи между активностью СОД и концентрацией аскорбиновой кислоты в сыворотке крови ( $r = 0,71$ ). И обратную линейную взаимосвязь содержания СОД с МДА ( $r = -0,67$ ), что позволяет предположить зависимость повышения МДА и снижения антиоксидантов от одних и тех же факторов, т.е. гипоксемии и гипоксии ткани.

Таким образом, у детей, больных бронхиальной астмой, имела место активации реакции свободно радикального окисления липидов мембран клеток, что привело к значительному увеличению концентрации продуктов ПОЛ и изменению характера этого процесса. Липиды мембран у этой группы больных более подвержены авто-окислению. Это связано с увеличением содержания

чувствительных к окислительным воздействиям фосфолипидов в мембранах, отсутствием соответствующей активности антиокислительных механизмов.

Известно, что образование перекисей липидов способствует срыву проницаемости мембран вследствие окисления ненасыщенных гидрофобных «хвостов» фосфолипидов, образованию дыр в гидрофобном слое мембраны. Это, в свою очередь, может изменять проницаемость последней, снижать метаболическую активность, вести к накоплению инертного материала в клетке и тем самым усугублять тяжесть воспалительного процесса в бронхолёгочной системе.

В настоящее время, значение имеют различные аспекты оптимизации терапии БА.

Ввиду того, что повышения ПОЛ на фоне истощения АОС является одним из основных в патогенезе БА, считается рациональным включение в базисную программу лечения этого заболевания антиоксидантов.

## **Глава 4. Современные подходы к лечению детей с бронхиальной астмой**

### **Антиоксидантная коррекция в лечении детей с бронхиальной астмой**

Слабость антиоксидантной защиты является одной из причин прогрессирования воспалительного процесса в бронхах и легких. Это дает основание для назначения в качестве средств метаболической коррекции препаратов антиоксидантного действия.

Антиоксидантную коррекцию в лечение детей с БА провели с помощью Этилметилгидроксипиридина-сукцинат (Мексидол)-ом который является новейшим антиоксидантом и антигипоксантом прямого действия с высокой эффективностью.

Он блокирует перекисное окисление липидов и свободно радикальные процессы, модифицирует физико-химические свойства мембраны клеток, увеличивает уровень полярных фракций липидов (фосфотидилсерина и фосфотидилинозита и др.), вязкость липидного слоя и усиливает ее текучесть, проявляется гиполипидемическим действием. И собственно, снижает содержание общего холестерина, липопротеидов низкой плотности, уменьшает соотношение холестерин/фосфолипиды. Мексидол совершенствует энергообразующую функцию митохондрий и энергетический обмен в клетке, пробуждая прямое окисление глюкозы по пентозофосфатному шунту, поднимая уровень восстановленных нуклеотидов (НАДФН – никотинамидадениндинуклеотид) и тем самым увеличивает антиоксидантную защиту клетки, стабилизируя содержание эндогенных антиоксидантов. Изменение функциональной активности биологической мембраны, вызываемое мексидолом, приводит к отклонениям белковых макромолекул синаптических мембран. В результате чего, мексидол приводит к модулирующему влиянию на активность мембрано-связанных ферментов. Например: аденилатциклазы и гуанилатциклазы, К/Na-аденозинфосфатаз, ионных каналов, рецепторных комплексов мембран мозга, в частности, бензодиазепинового, ГАМК-

ергического, ацетилхолинового. Увеличивая их возможность для связывания с ганглиями и тем самым, поднимая активность нейромедиаторов и активацию синаптических процессов.

Мексидол задерживает синтез тромбоксанов, лейкотриенов (маркёров эндогенной метаболической интоксикации или синдрома системного воспалительного ответа-ССВО) и совершенствует реологические свойства крови. Мексидол являясь «ловушкой» для свободных радикалов, способствует увеличению активности антиоксидантных ферментов, а именно супероксиддисмутазы.

Мексидол проявляет отчётливый антигипоксический и противо-ишемический эффект. Обнаружено, что под влиянием мексидола возникает активация сукцинат-оксидазного пути окисления, который на ранних стадиях гипоксии в условиях ограничения НАД-зависимого окисления допускает содержать в митохондриях необходимый уровень окислительного фосфорилирования. Усиление сукцинатоксигнального пути окисления при гипоксии приводит к повышению устойчивости клеток к нехватке кислорода и уточняет механизм его антигипоксического эффекта.

Таким образом, механизм воздействия мексидола на организм обуславливается, прежде всего, его антигипоксические и антиоксидантные свойства, эффект стабилизировать клеточные биомембраны, пробудить энергосинтезирующие функции митохондрий, моделировать работу комплекс рецепторов и прохождения ионных токов. Мексидол также способен подавляет агрегацию тромбоцитов, вызываемую коллагеном, тромбином, АДФ и арахидоновой кислотой, блокирует фосфодиэстеразу циклических нуклеотидов тромбоцитов, стабилизирует стойкость стенки клеточных мембран эритроцитов к разрушению и ускоряет процесс кроветворения. Мексидол снижает ферментативную токсемию и эндогенную интоксикацию при остром воспалении, обладает противовоспалительным и бактерицидным эффектом,



блокирует протеазы, повышает дренажную способность лимфатической системы, увеличивает микроциркуляцию, пробуждает репаративно-регенеративные процессы, а также имеет иммуностропный эффект.

Терапевтическая эффективность мексидола проявляется при применении его в дозе от 10 до 30 мг/кг. После внутримышечной инъекции препарат обнаруживается в плазме крови на протяжении 4 часов после введения. Для достижения максимальной концентрации необходим период времени около 30 минут. Максимальное скопление мексидола в крови, приведенное в дозе 40-50 мг/кг составляет 3,5-4,0 мкг/мл. Мексидол быстро перебегаёт из сосудистого русла в органы и ткани и стремительно выводится из организма. Препарат в организме находится в пределах 4-4,5 часов. Значительная часть препарата выводится почками, в меньшей степени в глюкуроно- конъюгированной форме, и в ничтожных количествах в неизменённом виде.

При приёме внутрь, препарат быстро всасывается из ЖКТ с момента абсорбции примерно 6 минут. Период достижения пикового уровня в плазме доходит до 30 минут. Уровень максимальной концентрации препарата в плазме крови находится в пределах от 50 до 100 нг/мл. Время полувыведения и средний периодопределения препарата в организме составляет соответственно 4,7-5,0 и 4,9-5,2 часов. Мексидол назначается в/в (струйно или капельно), в/м и внутрь. Противопоказаниями являются гиперчувствительность к препарату или его непереносимость, острые нарушения функции печени и почек.

Мексидол для коррекции в терапии БА использовали с учётом современных представлений о роли оксидативного стресса и синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) в патогенезе БА.

Традиционная терапия, используемая во всех группах, включала: бронхолитики из группы  $\beta_2$ -адреномиметиков (фенотерол - ингаляционная доза 100 мкг 1-3 раза в день, салбутамол - ингаляционная доза 100 мкг - разовая доза

2 ингаляции) для устранения приступов удушья, но не более 4-6 раз в сутки; ингаляционные глюкокортикостероиды (будесонид в дозе 200-800 мкг/сут в 2-4 приема, после ингаляции следует тщательно прополоскать горло, беклометазон в дозе 800 мкг/сут в 4 приема); метилксантины (аминофиллин - 3мг/кг 2,4% раствора внутривенно капельно разовая доза или внутрь по 7-10мг/кг 3 раза в сутки либо теофиллин пролонгированного действия по 7-10мг/кг 2 раза в сутки) и ингибитор лейкотриеновых рецепторов монтелукаст (дивлаксин или лесон) по 4 или по 5 мг 1 раз в день начиная в приступном периоде, продолжали давать в течение 20 дней с целью ингибирования лейкотриеновых рецепторов.

Больным основной группы (40 больных) к стандартной терапии подключали препарат «Мексидол» в следующих дозах: по 200 мг (4 мл) внутривенно капельно на 100 мл 0,9% натрия хлорида ежедневно, в течение 10 дней. Или по 100 мг (2 мл) внутривенно струйное введение на 10 мл натрия хлора, 2 раза в сутки, в течение 10 дней.

Для предотвращения гипоксии переходили на прием внутрь, по 70мг или 125 мг ( $1/2$  или 1таблетка) 2 раза в сутки, в течение 3 недель. Улучшение самочувствия пациентов основной группы наступало на 2 день применения препарата, что было существенно раньше, чем в группе контроля.

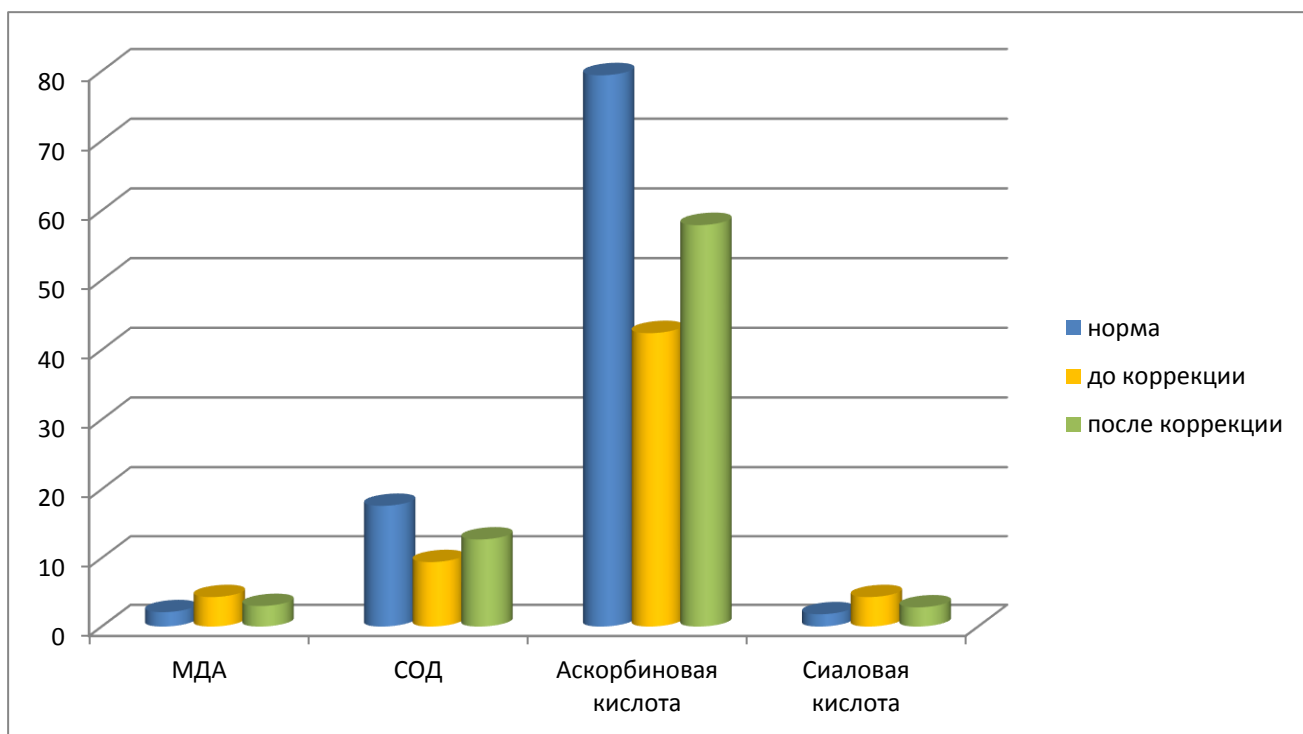
Биохимические показатели (ПОЛ и АОС) после назначения антиоксидантной терапии представлены в таблице 4.1. и на рисунке 4.1.

Как видно из таблицы 4.1, при проведение антиоксидантной коррекции в комплексном лечении больных БА, содержание СОД (осуществляет АОЗ) и аскорбиновой кислоты повышаются и нормализуют процессы ПОЛ, что приводит к снижению МДА и сиаловой кислоты, снижаются и почти доходят до должных величин.

**Таблица 4.1.-Биохимическое исследование (ПОЛ и АОС) сыворотки крови больных БА в динамике (M±m)**

Показатели	Контроль-ная группа (n=30)	Исходный уровень (n=102)	На фоне антиоксидантной коррекции (n=102)	P
МДА мкмоль/л	2,1±0,05	4,0±0,06 p <sub>1</sub> <0,001	3,0±0,04 p <sub>1</sub> <0,001	<0,001
СОД усл.ед.	17,6±0,13	9,1±0,27 p <sub>1</sub> <0,001	12,7±0,2 p <sub>1</sub> <0,001	<0,001
Аскорбиновая к-та ммоль/л	79,4±0,5	41,2±0,15 p <sub>1</sub> <0,001	67,6±0,28 p <sub>1</sub> <0,001	<0,001
Сиаловая к-та ммоль/л	1,8±0,03	4,3±0,03 p <sub>1</sub> <0,001	2,4±0,02 p <sub>1</sub> <0,001	<0,001

Примечание: p-статистическая значимость различия показателей до и после коррекции (по T-критерию Уилкоксона); p<sub>1</sub>-статистическая значимость различия показателей по сравнению с контрольной группой (по U-критерию Манна-Уитни)



**Рисунок 4.1.-Биохимические показатели сыворотки крови у детей с БА после антиоксидантной коррекции**

Полученные результаты свидетельствуют о том, что введение антиоксиданта «мексидол» способствует поддержанию значительной активности ферментной антиоксидантной системы, что приводит к уменьшению стационарного уровня продуктов свободнорадикального и перекисного окисления эндогенных соединений. Именно СОД-у принадлежит основная защита от избыточного количества образующихся свободных радикалов.

Средние величины статических и динамических легочных объемов у детей с БА послеантиоксидантной терапии значимо ( $P < 0,001$ ) увеличились (таблице 4.2), но не достигали показателей здоровых детей.

**Таблица 4.2.-Статические и динамические легочные объемы у детей больных БА в динамике ( $M \pm m$ ) (n=102)**

Показатели	Исходный уровень	На фоне антиоксидантной коррекции	p
ОЕЛ %д	98,54±0,82	92,33±1,91	<0,001
ЖЕЛ %д	79,68±1,11	93,27±2,40	<0,001
ФОЕ %д	88,45±1,53	98,00±3,65	<0,001
ФОЕ/ОЕЛ %	36,81±1,85	45,50±1,89	<0,001
ОО %д	86,09±1,86	94,00±3,23	<0,001
ОО/ОЕЛ %	15,34±0,80	20,50±0,69	<0,001
МВЛ %д	94,55±2,65	104,72±4,45	<0,001
ОФВ <sub>1</sub> %д	86,84±1,92	94,92±2,64	<0,001
ИТ %д	92,54±1,32	104,54±2,82	<0,001

Примечание: p-статистическая значимость различия показателей до и после антиоксидантной коррекции (по T-критерию Уилкоксона)

Индивидуальный анализ также обнаружил существенные отклонения вентиляционной функции легких от нормы.

Средние величины показателей КОС крови, полученные в наших исследованиях на фоне антиоксидантной терапии приводятся в таблице 4.3.

**Таблица 4.3.-Показатели КОС у детей с бронхиальной астмой в динамике (M±m) (n=102)**

<b>Группы</b>	<b>pH</b>	<b>BE</b>
Контрольная группа (n=30)	7,37±0,01	-2,29±0,06
Исходный уровень	7,23±0,05 p <sub>1</sub> <0,001	-4,77±0,12 p <sub>1</sub> <0,001
На фоне антиоксидантной коррекции	7,36±0,01 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> <0,001	-2,75±0,03 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001

Примечание: p<sub>1</sub> – статистическая значимость различия показателей по сравнению с контрольной группой (по U-критерию Манна-Уитни); p<sub>2</sub> – статистическая значимость различия показателей по сравнению с исходными показателями (по T-критерию Уилкоксона)

Приведенные в таблице данные говорят о том, что эффект от применения антиоксидантной терапии проявился в существенном повышении pH и BE. Если до антиоксидантной коррекции дефицит оснований и их снижение наблюдались у 1/4 больных (77,8%) детей, то в динамике это явление наблюдалось только у 33,4% больных.

Итак, эффективность антиоксидантной коррекции у больных БА заключалась в уменьшении частоты смешанного ацидоза почти в 3 раза по сравнению с исходными показателями.

В таблице 4.4. представлены средние величины изучаемых показателей центральной гемодинамики в условиях мышечного покоя в динамике.

Как видно из приведенных в таблице данных, средние величины изучаемых показателей центральной гемодинамики у больных, получивших антиоксидантную коррекцию, не претерпели существенной динамики. Однако в 68,4% случаев отмечена тенденция к нормализации МОК и СИ, тогда как до антиоксидантной коррекции у них имело место увеличение этих показателей.

Выявленная позитивная динамика со стороны главного гемодинамического показателя (МОК) была обусловлена уменьшением ЧСС.

**Таблица 4.4.-Показатели центральной гемодинамики у детей, больных бронхиальной астмой, в условиях мышечного покоя в динамике( $M \pm m$ )**

Показатели Группы		МОК л/мин	СИ л/мин/м <sup>2</sup>	СОК Мл	УИ мл/м <sup>2</sup>	ЧСС уд/мин
1-я группа	До антиоксидант- ной коррекции	4,21±0,02 p <sub>1</sub> <0,001	3,46±0,01 p <sub>1</sub> <0,001	42,88±0,23 p <sub>1</sub> <0,001	33,51±0,28 p <sub>1</sub> <0,001	104,87±0,18 p <sub>1</sub> <0,001
	После антиоксидант- ной коррекции	4,11±0,03 p <sub>1</sub> <0,001	2,53±0,02 p <sub>1</sub> >0,05	45,14±0,07 p <sub>1</sub> <0,001	34,17±0,03 p <sub>1</sub> <0,001	94,12±0,09 p <sub>1</sub> <0,001
	<b>P</b>	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
2-я группа	До антиоксидант- ной коррекции	4,23±0,01 p <sub>1</sub> <0,001	2,89±0,01 p <sub>1</sub> <0,001	45,14±0,2 p <sub>1</sub> <0,001	31,87±0,11 p <sub>1</sub> <0,001	96,34±0,18 p <sub>1</sub> <0,001
	После антиоксидант- ной коррекции	3,90±0,02 p <sub>1</sub> <0,001	2,46±0,02 p <sub>1</sub> >0,05	51,55±0,05 p <sub>1</sub> <0,001	33,59±0,03 p <sub>1</sub> <0,001	88,96±0,09 p <sub>1</sub> <0,001
	<b>P</b>	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Примечание: p-статистическая значимость различия показателей до и после антиоксидантной коррекции(по T-критерию Уилкоксона); p<sub>1</sub>-статистическая значимость различия показателей по сравнению с контрольной группой (по U-критерию Манна-Уитни)

Средние величины центральной гемодинамики при нагрузке 0,5 Вт на 1 кг массы тела представлены в таблице 4.5.

При нагрузке у больных, получивших антиоксидантную терапию, наблюдалось существенное уменьшение МОК, СИ, ЧСС по сравнению с контрольными данными (p<0,001). В тоже время показатели СОК и УИ не показали ту или иную динамику.

**Таблица 4.5.-Показатели центральной гемодинамики у детей, больных бронхиальной астмой, при нагрузке 0,5 Вт на 1 кг массы тела в динамике (M±m)**

Группы		МОК л/мин	СИ л/мин/м <sup>2</sup>	СОК мл	УИ мл/м <sup>2</sup>	ЧСС уд/мин
1-я группа	До антиоксидантной коррекции	7,44±0,03 p <sub>1</sub> <0,001	5,75±0,09 p <sub>1</sub> <0,001	52,06±0,22 p <sub>1</sub> >0,05	37,79±0,12 p <sub>1</sub> >0,05	143,66±0,28 p <sub>1</sub> <0,001
	После антиоксидантной коррекции	6,18±0,01 p <sub>1</sub> <0,001	5,09±0,01 p <sub>1</sub> <0,001	52,14±0,08 p <sub>1</sub> >0,05	38,62±0,04 p <sub>1</sub> >0,05	124,97±0,13 p <sub>1</sub> <0,001
	P	<0,001	<0,001	>0,05	>0,05	<0,001
2-я группа	До антиоксидантной коррекции	6,64±0,03 p <sub>1</sub> <0,001	6,55±0,08 p <sub>1</sub> <0,001	52,39±0,22 p <sub>1</sub> >0,05	38,21±0,11 p <sub>1</sub> >0,05	128,01±0,22 p <sub>1</sub> <0,001
	После антиоксидантной коррекции	5,94±0,01 p <sub>1</sub> <0,001	4,95±0,01 p <sub>1</sub> <0,001	52,12±0,1 p <sub>1</sub> >0,05	38,64±0,06 p <sub>1</sub> >0,05	114,09±0,18 p <sub>1</sub> <0,001
	P	<0,001	<0,001	>0,05	>0,05	<0,001

Примечание: p-статистическая значимость различия показателей до и после антиоксидантной коррекции (по T-критерию Уилкоксона); p<sub>1</sub>-статистическая значимость различия показателей по сравнению с контрольной группой (по U-критерию Манна-Уитни)

При второй нагрузке (1 Вт/кг) у детей с БА имело место незначительное нарастание СИ по сравнению с контрольным показателем, за счет увеличения ЧСС (таблица 4.6.). Вместе с тем, показатели СОК и УИ и в этом случае существенно не менялось. Итак, проведение антиоксидантной терапии у больных с БА привело к уменьшению МОК, СИ и ЧСС как в условиях мышечного покоя, так и при нарастающих дозированных физических нагрузках, что указывает на улучшение адаптационно-приспособительных механизмов сердечно-сосудистой системы этих детей.

**Таблица 4.6.-Показатели центральной гемодинамики у детей больных БА при нагрузке 1 Вт на 1 кг массы тела в динамике (M±m)**

Показатели		МОК	СИ	СОК	УИ	ЧСС
Группы		л/мин	л/мин/м <sup>2</sup>	мл	мл/м <sup>2</sup>	уд/мин
1-я группа	До антиоксидантной коррекции	12,06±0,08 p <sub>1</sub> <0,001	7,50±0,07 p <sub>1</sub> <0,001	55,41±0,46 p <sub>1</sub> >0,05	43,62±0,13 p <sub>1</sub> <0,001	173,73±0,61 p <sub>1</sub> <0,001
	После антиоксидантной коррекции	10,28±0,03 p <sub>1</sub> <0,001	6,48±0,02 p <sub>1</sub> <0,001	54,11±0,22 p <sub>1</sub> <0,001	42,95±0,04 p <sub>1</sub> >0,05	153,14±0,1 p <sub>1</sub> <0,001
	Р	<0,001	<0,001	>0,05	>0,05	<0,001
2-я группа	До антиоксидантной коррекции	11,87±0,10 p <sub>1</sub> <0,001	8,28±0,01 p <sub>1</sub> <0,001	57,31±0,43 p <sub>1</sub> <0,05	43,8±0,14 p <sub>1</sub> <0,001	169,12±0,82 p <sub>1</sub> <0,001
	После антиоксидантной коррекции	10,87±0,03 p <sub>1</sub> <0,001	6,50±0,01 p <sub>1</sub> <0,001	58,34±0,08 p <sub>1</sub> <0,001	42,55±0,02 p <sub>1</sub> <0,01	152,89±0,12 p <sub>1</sub> <0,001
	Р	<0,001	<0,001	>0,05	>0,05	<0,001

Примечание: р-статистическая значимость различия показателей до и после антиоксидантной коррекции (по Т-критерию Уилкоксона); р<sub>1</sub>-статистическая значимость различия показателей по сравнению с контрольной группой (по U-критерию Манна-Уитни)

Использование антиоксидантной терапии способствовало улучшению показателей биоэлектрической активности миокарда.

Так, у детей получавших антиоксидантную коррекцию случаев деформации предсердного зубца не отмечено (в противоположность исходным – 9,1% случаев). Уплотнение зубца Р в отведениях II, aVF, V6 зарегистрировано в 9,1% случаев, тогда как такое изменение амплитуды предсердного зубца до антиоксидантной коррекции отмечалось у 23,9% больных. У больных, получавших антиоксиданты, ЭКГ-признаки неполной блокады правой ножки пучка Гиса констатированы в 1/3 случаев.

Включение антиоксидантной коррекции в комплекс специфического лечения больных БА вызвало существенную положительную динамику со стороны конечного зубца желудочкового комплекса в виде уменьшения частоты



случаев регистрации сниженного по амплитуде зубца Т (от 61,9 до 18,2%). Кроме того, если до проведения антиоксидантной коррекции высокоамплитудный зубец Т зарегистрирован в 14,3% случаев, то в динамике подобное изменение зубца Т ни в одном случае не наблюдалось. У всех детей получавших препараты антиоксидантного действия, длительность интервала Р-Q находилась в пределах нормы, тогда как до проведения антиоксидантной коррекции увеличение электрической систолы наблюдалось у 1/3 больных.

Итак, результаты ЭКГ исследований свидетельствуют о том, что введение антиоксидантной коррекции в комплекс специфической терапии больных БА способствовало уменьшению случаев миокардиодистрофии более чем в 3 раза (от 80,9% до 27,3%).

Изучаемые эхокардиографические показатели у больных БА независимо от проводимой терапии в динамике (в среднем) находились в пределах нормы. Индивидуальный анализ эхометрических показателей также не обнаружил существенного отклонения их от нормальных значений. Вместе с тем при индивидуальном анализе гемодинамических показателей у 1/2 (54,1%) детей отмечена смена тенденции к увеличению МОК в сторону нормализации. В таблице 4.7. представлены средние величины физической работоспособности (PWC170).

У детей, получавших антиоксидантную коррекцию, отмечалось достоверное повышение как абсолютных величин, так относительных величин PWC170 по сравнению с исходными данными. При индивидуальном анализе у всех детей, получавших антиоксидантную коррекцию, выявлена тенденция к нарастанию PWC170 в динамике.

**Таблица 4.7.-Физическая работоспособность (PWC170) у детей, больных бронхиальной астмой, в динамике (M±m)**

Группы	PWC170 кгм/мин	PWC170 кгм/мин/кг	PWC170 % д
Контрольная группа (n=30)	565,3±36,0	15,45±0,47	450,1±17,91
Исходный уровень	343,3±36,09 p <sub>1</sub> <0,001	7,45±0,47 p <sub>1</sub> <0,001	248,37±23,83 p <sub>1</sub> <0,001
На фоне антиоксидантной коррекции	518,29±39,93 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> <0,01	9,01±0,81 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001	358,37±2,83 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001

Примечание: p<sub>1</sub> – статистическая значимость различия показателей по сравнению с контрольной группой (по U-критерию Манна-Уитни); p<sub>2</sub> – статистическая значимость различия показателей по сравнению с исходными показателями (по T-критерию Уилкоксона)

Таким образом, включение антиоксидантной коррекции в комплекс специфической терапии больных БА улучшает тканевое дыхание, оказывает благоприятное воздействие на внутренние органы, в том числе кардиореспираторной системы. О чем свидетельствуют уменьшение частоты метаболического ацидоза, улучшение биохимических показателей (ПОЛ и АОЗ), укорочение срока выздоровления 2-3 дня, улучшение показателей гемодинамики и биоэлектрической активности миокарда. По–видимому улучшение состояние сердечно-сосудистой системы, в свою очередь привела к повышению физической работоспособности (по тесту PWC170). Что является отражением значительной оптимизации компенсаторных возможностей организма в целом.

Вышеизложенные данные диктуют необходимость включения антиоксидантной коррекции в комплекс специфической терапии больных бронхиальной астмой.

### **Обсуждение результатов**

Среди хронической бронхолёгочной патологии у детей первое место занимает БА, тем не менее, отмечается недостаточное количество научных

работ, посвящённых клинике и лечению БА у детей на современном этапе, что и стало причиной проведения данной работы.

Бронхиальная астма-это гетерогенное заболевание, которое характеризуется хроническим воспалением дыхательных путей и диагностируется по респираторным симптомам свистящего дыхания, одышки, стеснения в груди или кашля, варьируемых по длительности и интенсивности, в сочетании с обратимой обструкцией дыхательных путей [1, 32]. Конечными целями лечения БА является достижение и поддержание клинического контроля над болезнью, уменьшение развития будущих (отдалённых) рисков развития обострений для пациента.

Однако, несмотря на наличие современных руководств, подходов к диагностике и лечению и эффективных препаратов, не всегда удаётся достичь контроля над заболеванием [31, 135].

Вовлечение сердечно-сосудистой системы в патологический процесс при бронхиальной обструкции является патогенетически обусловленным и во многом определяющим тяжесть течения и прогноз заболевания. В тоже время, несмотря на очевидную значимость, данный аспект проблемы не подвергался специальному скрупулезному изучению.

Для решения поставленных в работе задач было проведено комплексное обследование 102 детей с бронхиальной астмой, в возрасте от 5 до 14 лет, за период 2014-2017гг. Находившихся на стационарном лечении в детском пульмонологическом отделении ГУ НМЦ РТ и в Республиканском аллергологическом центре.

Контрольную группу составили 30 здоровых детей, приближённых к исследуемым группам по возрасту и полу. В 1 группу входил 51 ребёнок в возрасте от 5 до 10 лет (50,0%), из них мальчиков было 37 (36,3%) и девочек 14

(13,7%), во вторую группу входил 51 ребёнок в возрасте от 11-14 лет (50,0%), из них мальчиков 34 (33,3%) и 17 девочек (16,7%).

Изучение адаптационно-приспособительных возможностей кардиореспираторной системы осуществлялось с использованием следующих функциональных методов исследования: спирография, газы крови и КЩС, электрокардиография, эхокардиография, биохимические методы исследования сыворотки крови (ПОЛ и АОС) и велоэргометрия (PWC 170).

С целью оценки функционального состояния дыхательной системы исследовали статические и динамические объёмы легких у 102-х детей, больных бронхиальной астмой. Парциальное напряжение газов крови и КОС - 102 ребенка с БА.

Средние величины как статических, так и динамических легочных объемов, независимо от периода болезни, у детей больных бронхиальной астмой имели отклонения от должных величин. Также наблюдалось значимое различия между показателями двух групп. Эти данные указывают на присутствие скрытого бронхоспазма, в виде обструктивной недостаточности у обследованных нами больных, и наличие скрытого бронхоспазма даже в межприступном периоде заболевания.

Средние показатели парциального напряжения кислорода ( $pO_2$ ) и углекислого газа ( $pCO_2$ ) в артериализованной капиллярной крови у обеих групп больных БА были снижены. Индивидуальный анализ газов крови у больных БА также обнаружил отклонения от нормальных значений. У 1/3 больных БА (34 ребёнка), даже в межприступном периоде, выявлена небольшая гипоксемия ( $pO_2$  от 67 до 80 мм рт. ст.). С целью выяснения генеза гипоксемии изучали некоторые окси-капнографические показатели. Скорость прироста  $pCO_2$  в альвеолярной фазе ( $\Delta pCO_2$ ), характеризующая равномерность распределения вентиляционно-перфузионных отношений в легких, у всех обследованных

больных была отклонена от нормы. В тоже время у 1/3 (34) детей даже в межприступном периоде выявлено увеличение альвеоло-артериальной разницы по кислороду ( $\Delta_{A-a}O_2$ ). Как известно, увеличение альвеоло-артериального градиента кислорода чаще всего обусловлено неравномерностью распределения вентиляционно-перфузионных отношений, либо нарушением диффузии. Снижение и дефицит оснований найдены у основной массы больных, независимо от периода болезни. Выявленные нами изменения КОС в виде ацидоза носили метаболический характер и были компенсированными. Возможным механизмом обнаруженных нарушений КОС могут быть изменения метаболических процессов в тканях организма в результате длительной гипоксии, особенно в приступном и постприступном периоде.

Так как у обследованных нами больных наблюдалась вентиляционная недостаточность и изменения  $\Delta pCO_2/t$  даже в межприступном периоде, то можно предполагать, что увеличение  $\Delta pCO_2$  было следствием скрытого бронхоспазма, что проявлялось нарушением вентиляционно-перфузионных отношений.

Причиной гипоксии и гипоксемии у обследованных больных БА, по нашему мнению, является именно нарушение вентиляционно-перфузионных отношений.

Для оценки функционального состояния сердечно-сосудистой системы исследовали центральную гемодинамику у 75 больных БА. Кроме того, проведено ультразвуковое исследование сердца всем больным детям. При обследовании центральной гемодинамики в условиях мышечного покоя у больных БА, средняя величина минутного объема кровотока и сердечного индекса оказались значимо больше по сопоставлению с аналогичными данными детей группы контроля. Показатели СОК и УИ у больных этой группы также оказались несколько выше, чем контрольные данные, но это разница статистически была незначима. Обнаруженное различие показателей центральной гемодинамики у детей в постприступном периоде по

сопоставлению с показателями детей контрольной группы являлось следствием большей ЧСС. Увеличение МОК у больных, по-видимому является компенсаторной реакцией сердечно-сосудистой системы на нарушение вентиляционно-перфузионных функций лёгких.

При индивидуальном анализе изучаемых показателей выявили у 72-х(70,6%), больных БА, явную тенденцию к увеличению МОК и СИ из-за большей ЧСС.

При нагрузке 0,5 Вт на 1 кг массы тела обнаружили отчетливое повышение изучаемых показателей гемодинамики у детей всех групп по сравнению с исходными данными.

Выявлено существенное увеличение МОК и СИ у обеих групп больных БА, по сравнению со здоровыми детьми. Также у больных в зависимости от периода болезни (постприступный и межприступный), имело место существенное различие этих показателей гемодинамики. Увеличение МОК и СИ по сравнению со здоровыми детьми, а также разница между группами больных были обусловлены большей ЧСС, что более отчётливо выявилось в постприступном периоде болезни.

При второй нагрузке (1 Вт/кг) происходило дальнейшее увеличение МОК и СИ у всех обследованных детей, больных БА. И при нагрузке этой мощности обнаружили существенную разницу в величинах МОК и СИ по сравнению со здоровыми, а также между двумя группами детей в постприступном и межприступном периоде болезни. И в данной ситуации разница была обусловлена большей ЧСС. Физическую нагрузку больные в приступном периоде БА не смогут выполнить.

Итак, результаты этого исследования показали, что у больных БА, не только в постприступном, но и в межприступном периоде болезни имеет место

неэкономное расходование функционального резерва сердца. То есть при одинаковой по величине с детьми контрольной группы физической нагрузке у больных БА выявляется усиленная сердечная деятельность за счет гипертрофии ПЖ и ПП, т.е. развитие «Cor pulmonale», что свидетельствует о снижении адаптационно-приспособительных возможностей кардиореспираторной системы.

При анализе ЭКГ больных БА обнаружили значительные отклонения биоэлектрической активности миокарда. Наряду с деформацией предсердного зубца Р у больных имели место её уплощения, наиболее часто в II, aVF и V<sub>6</sub>. Выявленные трансформации зубца Р являются следствием гипоксических и дистрофических процессов в сердечной мышце предсердий, которые приводят к развитию «Cor pulmonale» у детей со стажем болезни более 2х лет и часто возникающими обострениями, т.е. более 6 раз в год.

У исследованных больных БА выявлялись некоторые отклонения амплитуды и формы комплекса QRS. Эти изменения зубцов ЭКГ указывают на гиперфункцию миокарда правого желудочка, что свидетельствует о развитии «Cor pulmonale».

Почти у половины больных БА в приступном периоде у 49 детей(48,2%) и более чем у 1/3 детей в постприступном периоде у 33 детей(32,4%)отмечались признаки свойственные неполной блокаде правой ножки пучка Гиса. Выявленные изменения наблюдались значительно чаще, чем в норме, и являются доказательством дегенеративных процессов в сердечной мышце.

Существенные изменения обнаружили также в конечном зубце желудочкового комплекса. Так отклонение амплитуды зубца Т наблюдалось у 1/3 больных БА. Нередко также регистрировался отрицательный зубец Т в III отведении. В единичных случаях снижение амплитуды зубца Т сочеталось со снижением сегмента S-T ниже изолинии в этом же отведении. Указанные

изменения зубца Т и сегмента S-T свидетельствуют об изменении метаболических процессов в миокарде желудочков вследствие гипоксических и дистрофических изменений.

Анализ изменений ЭКГ в зависимости от периода болезни показал, что в постприступном периоде чаще встречается снижение амплитуды зубца Р, повышение амплитуды зубца Т и повышение электрической активности миокарда правого желудочка.

Итак, выявленные нами ЭКГ изменения говорят о наличии гипоксии и миокардиодистрофии у 59 детей (57,6%), преимущественно в приступном периоде бронхиальной астмы.

Эхокардиографическое исследование показало, что морфометрические параметры (конечно-диастолические и систолические диаметры и объёмы) у обследованных нами больных с БА имели отклонения от должных величин в виде увеличения размеров ПЖ иПП в сравнении со здоровыми детьми ( $P < 0,05$ ). Изменения структуры сердечной мышцы ПЖ являются начальными признаками ремоделирования миокарда, являющимися следствием существенного повышения давления в малом круге кровообращения в приступном периоде болезни. При анализе эхокардиографических данных, характеризующих гемодинамику, установлено увеличение МОК, ЧСС, ФВ, что подтверждает известный факт симпатической активации в приступном периоде БА, у основной массы больных страдающих БА более 6 лет. Тогда как у детей первой группы (5-10 лет) этот показатель практически не отличался от нормы.

Как интегральный показатель функциональных возможностей организма, проводили оценку уровня физической работоспособности, а именно кардиореспираторной системы с использованием теста PWC170 (методом велоэргометрии) обследовано 40 больных БА.



Во время определения физической работоспособности по тесту PWC170 обнаружено существенное уменьшение как абсолютных, так и относительных величин PWC170 у всех больных БА в постприступном периоде болезни. Тогда как у детей в межприступном периоде показатели были близки к должным величинам. Сопоставление величин PWC170 между двумя периодами болезни (пост- и межприступный) выявило существенную разницу ( $p < 0,001$ ).

Таким образом, тест PWC170 выявил резкое отклонение физической работоспособности у всех исследованных нами больных с БА, что свидетельствует о существенном снижении адаптационно-приспособительных механизмов кардио-респираторной системы.

С целью выяснения генеза снижения физической работоспособности все изучаемые функциональные параметры дыхательной и сердечно – сосудистой системы подвергали корреляционному анализу.

В обеих группах больных БА существует значимая корреляционная связь показателей PWC170 с параметрами функции внешнего дыхания (лёгочные объёмы, газы крови). Также выявлена значительная корреляционная связь PWC170 с показателями центральной гемодинамики. Так, коэффициент корреляции между PWC170 и МОК равнялся 0,48 ( $p < 0,001$ ). Также обнаружена высокая положительная корреляционная связь PWC170 и СОК ( $r = 0,57$ ).

Итоги комплексного обследования подтверждают, что снижение физической работоспособности обусловлено нарушением функционального состояния кардиореспираторной системы в целом.

Таким образом, результаты проведенного нами комплексного исследования кардиореспираторной системы детей, больных бронхиальной астмой, показали, что и в межприступном периоде функциональные показатели внешнего дыхания имели отклонения от должных величин. У 1/3 больных имело

место увеличение альвеоло-артериального градиента по кислороду, вследствие нарушения вентиляционно-перфузионных функций. Наряду с этим наблюдалось изменение центральной гемодинамики в условиях мышечного покоя в приступном и постприступном периоде, в виде увеличения МОК за счет ЧСС. Подобные изменения гемодинамики также отмечались при нагрузках и в межприступном периоде БА.

Выявленные изменения функционального состояния сердечно-сосудистой системы у больных БА привели к снижению физической работоспособности (PWC170).

Обнаруженные изменения со стороны сердечно-сосудистой системы и КОС метаболического характера побудили нас оценить состояние ПОЛ и АОС в сыворотке крови больных БА. Биохимическое исследование показало существенное повышение содержания малонового диальдегида (МДА)  $4,0 \pm 0,06$  в сыворотке крови у пациентов с БА в период приступа в сопоставлении аналогичным показателям группы контроля ( $p < 0,001$ ). А показатели АОС выявили угнетение СОД и аскорбиновой кислоты, что еще раз свидетельствует об истощении АОЗ при хронических воспалительных заболеваниях бронхолегочной системы.

Указанные выше изменения в биохимическом анализе сыворотки крови у больных с БА побудили нас к назначению антиоксидантной коррекции, направленной на устранение гипоксии, ишемии и улучшение антиоксидантной защиты.

Антиоксидантную коррекцию в лечении детей с БА провели с помощью Этилметилгидроксипиридина-сукцинат (Мексидол)-ом, который представляет собой высокоэффективный прямой антиоксидантный и антигипоксанта́нный эффект.

Итак, введение антиоксидантной коррекции в комплексном лечении больных БА привело к улучшению тканевого обмена, в том числе в кардиореспираторной системе. О чем свидетельствуют нормализация активности биохимических показателей сыворотки крови (ПОЛ и АОС), уменьшение частоты гипоксемии, метаболического ацидоза, электрокардиографических проявлений миокардиодистрофии, улучшение показателей гемодинамики в условиях мышечного покоя и при физических нагрузках, а также повышение возможностей организма к физической нагрузке по тесту PWC170.

Таким образом, полученные данные говорят о том, что включение антиоксидантной коррекции в комплексном лечении больных БА, необходимо, так как способствует улучшению адаптационных возможностей кардиореспираторной системы. И обосновывают целесообразность включения ее в комплекс специфической терапии этого контингента детей, начиная с приступного периода болезни.

## Заключение

### Основные научные результаты диссертации

1. В приступном периоде БА наблюдалось преобладание обструктивной вентиляционной недостаточности, что сопровождалось стойким изменением объёмно-скоростных показателей, многообразие и степень выраженности которых определялись периодом, тяжестью и длительностью болезни [3-А].

Наряду со снижением зубца Р, у 11 детей(10%) и у 17 детей(16%) больных БА в приступном и постприступном периоде, обнаруживались высокоамплитудный, куполообразный зубец Т так называемого «гипоксического» характера. Отклонения сегмента ST наблюдались в постприступном у 21 ребёнка (20%) и в приступном периоде у 29-детей (28%). Выше приведенные отклонения зубца Т и сегмента ST свидетельствуют об изменении метаболических процессов в сердечной мышце, как следствие дистрофических нарушений в нем, так и вероятных электролитных и вегетативных изменений, что свидетельствует о развитии «Cor pulmonale» [1-М, 2-М, 4-М, 18-М].

2. Повышение тонуса стенки легочных сосудов является важнейшим фактором, приводящим к формированию легочной гипертензии. Усиление кровотока, а соответственно и давления в ЛА способствует систолической перегрузке и отклонению диастолической функции ПЖ [ 1-М, 2-М, 18-М].

3. У детей с бронхиальной астмой в приступном и постприступном периодах болезни наблюдалось значимое отклонение центральной гемодинамики, как в условиях мышечного покоя, так и при умеренной физической нагрузке, свидетельствующие о снижении приспособительных возможностей сердечно-сосудистой системы. При бронхиальной астме у детей даже в межприступном периоде болезни отмечается снижение физической работоспособности по тесту PWC170, что свидетельствует о неустойчивости адаптационных возможностей кардиореспираторной системы [4-А, 8-А, 10-А, 20-А].

4. Биохимическое исследование показало существенное повышение содержания малонового диальдегида (МДА) в противоположность снижению СОД в сыворотке крови у пациентов с БА в период приступа в сопоставлении с аналогичным показателем здоровых детей, указывающее на снижение антиоксидантной защиты, и соответственно на снижение адаптационных возможностей организма в целом [3-А, 11-А, 12-А, 16-А].

5. Антиоксидантная коррекция «мексидолом» у детей с БА, в сочетании с комплексом патогенетического лечения привела к более раннему купированию приступа бронхоспазма, улучшению функциональных параметров кардиореспираторной системы и способствовало оптимизации клинических показателей раньше, чем у детей, получивших только стандартную терапию [4-А, 17-А, 19-А].

### **Рекомендации по практическому использованию результатов**

Всем детям в постприступном и межприступном периоде бронхиальной астмы целесообразно исследование дыхательной и сердечно-сосудистой системы.

Детям, страдающим бронхиальной астмой, рекомендуется проводить спирографию, капнографию и определить парциальное напряжение газов крови, для оценки функции внешнего дыхания.

Чтобы правильно оценить состояние адаптационно-компенсаторных возможностей сердечно-сосудистой системы при бронхиальной астме у детей следует производить исследование центральной гемодинамики в условиях мышечного покоя и при дозированных физических нагрузках.

Детям в приступном и постприступном периоде бронхиальной астмы рекомендуется режим с ограничением физических нагрузок: занятие физической

культурой в специальных группах, освобождение от участия в спортивных мероприятиях и сдачи нормативов ГТО.

Комплексное обследование больных с бронхиальной астмой требует оценки состояния метаболизма в организме, для чего необходимо определять КОС крови.

Для поддержания длительной ремиссии у детей больных бронхиальной астмой надо провести профилактику инфекций, чрезмерной физической нагрузки, ограничение употребления облигатных аллергенов, устранение и лечение очагов хронической инфекции и пропагандировать исключительно носовое дыхание (метод Буйденко).

Для коррекции биохимических показателей в комплексную терапию больных с БА необходимо включить антиоксидантные препараты «мексидол», которые целенаправленно регулируют обмен энергии и дыхания в клетках организма.

При стойкой и не поддающейся терапии атопической форме БА необходимо использовать иммунокорректирующий препарат «Омализумаб», после купирования приступа удушья, по 1-й инъекции раз в 4 недели, на курс хватает 2 инъекции.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Айганов З.Р. Оценка эффективности комбинированной терапии фликсотидином и сервентом у больных бронхиальной астмой/ З.Р. Айганов// Журн. Пульмонология.-2015.-№3.-С.14.
2. Акулова М.Н. Контроль течения бронхиальной астмы – клинически – иммунологически, психосоматические соотношения и расстройство личности: автореф. дисс. ... канд.мед.наук./ М.Н. Акулова; Москва, 2008.-27с.
3. Аскарлов Р.М. Атопическая бронхиальная астма /Р.М. Аскарлова, У.Р. Усманов.; под.ред. С Разыкова, Душанбе.:Б/и., 2000.-157.
4. Аралов Н.Р. Морфологические маркёры экологического риска формирования обструктивных заболеваний лёгких/Н.Р. Аралов// Журн. Иммунология.-2015.-№2.- С.120-121.
5. Архипов В.В. Новые рекомендации по фармакотерапии бронхиальной астмы/ В.В. Архипов., А.Н. Цой// Человек и лекарство.-2017. Т.15.-№4.-С. 255-258.
6. Атыюкова О.Ю.Ультразвуковое исследование сердца и сосудов/под ред. О.Ю.Атыюкова.-М.:Эксмо,2009.-398с.
7. Ахунова А.И. О роли пециломикозной инфекции в развитии эндогенной бронхиальной астмы/А.И. Ахунова// Клиническая медицина.-2015.-№6.- С.87-91.
8. Балаболкин И.И. Фармакогнетические маркёры эффективности терапии детей с атопической бронхиальной астмой/И.И. Балаболкин//Экспериментальная и клиническая фармакология.-2016.-11.- С.35-40.
9. Балаболкин И.И. Комплексное лечение бронхиальной астмы/И.И. Балаболкин//Лечащий врач.-2015.-№5.-С.59-61.
10. Баранов А.А. Аллергология и иммунология. Клинические рекомендации для педиатров/А.А. Баранова и Р.М. Хаитова. М.: 2-е изд., испр. и доп.- 2010.-246с.

11. Барламов П.Н. Нейрореспираторный синдром у больных бронхиальной астмой/ П.Н. Барламов, А.А. Суровцева, А.А. Шутов// Журн. Пульмонология.- 2013.-№6.-С. 64-68.
12. Башева – Станева Л. Клиническая педиатрия. Т.2//Л.С. Башева., Д. Анаудов., Д. Бобев и др. 2013.-645с.
13. Белов А.А. Оценка функции внешнего дыхания/А.А. Белов., Н.А. Лакшина//М.: «Издательский дом русский врач», 2016.- 68 с.
14. Белоконь Н.А. Врожденные пороки сердца/Н.А. Белоконь, В.П. Подзолков//М.: Медицина, 1990.-352 с.
15. Будневский Ф.В. Возможности контроля над бронхиальной астмой: роль малых дыхательных путей/Ф.В. Будневский// Пульмонология.-2011.-№2.-С.101-108.
16. Бяловский Ю.Ю. Капнография в общей врачебной практике/Бяловский Ю.Ю., Абросимов В.Н.// LAP Lambert Academic Publishing.: 2014.-136с.
17. Василевский И.В. «Аллергические и иммунопатологические заболевания – проблема XXI века»/И.В. Василевский//Материалы VIII Российской науч.-практич. конференции – СПб.: 2016. – С.14–15.
18. Верткин А.Л. Коморбидность/Верткин А.Л., Румянцев М.А., Скотников А.С. // Клиническая медицина. –2012. – № 10. – С. 4–11.
19. Гаврисюк В.К. Нарушения сердечно-сосудистой системы у больных бронхиальной астмой/В.К. Гаврисюк// Укр. Пульмон. Журн.-2000.-№2.-С.31-32.
20. Гацаева Липа Бай-Алиевна. Состояние сердечно-сосудистой системы и влияние на нее бронхолитической терапии у детей раннего возраста с бронхиальной астмой: автореф. дис. ... к.м.н./Гацаева Липа Бай-Алиевна//ГОУВПО «московская академия».- М.:2005.-24 с.
21. Геппе Н.А. Применение антагониста лейкотриеновых рецепторов монтелукаста для лечения бронхиальной астмы у детей первых лет жизни/Геппе Н.А., Фарбер И.М. // Пульмонология.-2009.- №5.-С. 113-118.



22. Геппе Н.А. Мукоцилиарный эпителий при респираторных вирусных инфекциях у детей. Влияние лекарственных препаратов/Геппе Н.А., Озерская И.В., Малявина У.С.// Русский медицинский журнал.-2012.-№24.-С.1222-1230.
23. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы Globalstrategyforasthmamanagementandprevention: пересмотр, респираторное общество, 2012. 108 с.
24. Голевцев З.Ш. Диагностическая ценность и информативность клинических и фенотипических признаков в ранней диагностике бронхиальной астмы/ З.Ш. Голевцева // Журн. Пульмонология.-2015.-№1.-С. 48-52.
25. Горячкина Л.А. Взаимосвязь ринита и астмы. Трапезническая значимость интраназальных кортикостероидов/Горячкина Л.А., Ненашева Н.М.// Российский аллергологический журнал.- 2009.-№1.- С. 60-64.
26. Давлатова С.Н. Адаптационные возможности сердечно сосудистой системы у детей с анемиями: автор. дисс. ...к.м.н./С.Н. Давлатова.-Душанбе, 2009.-22 с.
27. Джамолова Р.Дж. Особенности клинического течения и функциональных изменений сердечно-сосудистой системы у больных с бронхиальной астмой: автор. дисс. ...к.м.н./Р.Дж. Джамолова.-Душанбе, 2010.-22 с.
28. Додариён Хамза Сиддик. Оптимизация хирургического лечения бронхиальной астмы: автор.дисс. ...к.м.н./Х.С. Додариён.- Душанбе, 2014.-22 с.
29. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология/ Г.Н. Дранник. Одесса:«АстроПринт». 2010.-602 с.
30. Дыбунова Е.Л. Распространённость аллергических заболеваний у детейпроживающих в различных эколого-географических условиях/ Дыбунова Е.Л. и др.// Вопросысовременнойпедиатрии. 2017.-Т.6.-№4.-С.12-16.
31. Денисова Т.В., Рычкова Л.В., Серикова А.А. Функциональное состояние сердечно - сосудистой системы и вегетативный гомеостаз у детей с бронхиальной астмой. *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*: 2005.-Т.43.- №5.- С.136-142.

32. Зоиров П.Т. Болезни кожи: учебник для вузов/П.Т. Зоиров; под ред. Н.Х. Хамидова; Душанбе: издательство ТНЭ.-2012.-427с.
33. Иванова З.О. Состояние прооксидантной и антиоксидантной системы крови при пневмонии бактериальной и вирусной этиологии: автореф.дисс. ...канд.мед.наук/ З.О. Иванова.-М.:2010-28с.
34. Ильина Н.И. Формотерол при бронхиальной астме и сопутствующей сердечно-сосудистой патологии/Ильина Н.И., Романова О.В., Латышева Т.В.// Атмосфера.-2014.-№13.- С. 40-42.
35. Исмаилов К.И. Структурное и функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у детей с бронхиальной астмой/К.И. Исмаилов, М.М. Шарипова//Вестник Авиценны.-2016.-№3.-С. 90-94.
36. Исмаилов К.И. Антиоксидантная защита и особенности перекисного окисления липидов при бронхиальной астме у детей/ К.И. Исмаилов, А.М. Сабурова, М.М. Шарипова//Вестник Авицены.-2017.-№1.-С.73-77.
37. Исмаилов К.И. Значение коррегирующей терапии при бактериальной пневмонии с электролитными нарушениями у детей раннего возраста /К.И.Исмаилов, С.Н. Кудратова, З.А. Шодиева// Материалы V съезда педиатров и детских хирургов Таджикистана.- Душанбе.- 2010.-№3.-С.78-81.
38. Камышников В.С. Клинические и лабораторные тесты и их диагностические профили/В.С. Камышников// Справ. Пособие. М.: МЕДпресс-информ, 2009.-320 с.
39. Канон врачебной науки/ Абуали ибн Сина (Авицена): пер. с араб.//под ред. У.И. Каримова.2-е изд.- Ташкент: Фан, 1982.- 832с.
40. Ковалёва В.Л. Антогонисты и ингибиторы лейкотриенов в терапии бронхиальной астмы / В.Л. Ковалёва // Журн. Пульмонология.-2016.-№1.-С.79.
41. Козаченко Ю.В. Латентная сенсibilизация к аллергенам овощей у больных атопической бронхиальной астмой/Ю.В. Козаченко и др.//Журн. Им.-2016.-Т.27.-№6.- С. 363-367.

42. Клиническая иммунология и аллергология: пер. с англ./ под ред. Г. Лолора младшего, Г. Фишера, Д. Адельмана, изд. Дом Практика, М.: 2014.-806с.
43. Клячкина И.Л. Еще раз о муколитиках/И.Л. Клячкикина// Consiliummedicum.-2013.-Т.10.-№3.-С. 124-128.
44. Курбачева, О. М. Фенотипы и эндотипы бронхиальной астмы: от патогенеза и клинической картины к выбору терапии / О. М. Курбачева, К. С. Павлова // Рос.аллергол. журн.-2013.-№1.-С. 15–24.
45. Меньщикова Е.Б. Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты./Меньщикова Е.Б., Ланкин В.З., Зенков Н.К. и др.// М.: Слово.- 2016.- 556 с.
46. Мустафокулова Н.И. Бронхиальная астма в сочетании с нейродерматозами с учетом типов высшей нервной деятельности: автореф. дис. ... д-ра мед. наук /Н.И. Мустафокуловна.-Душанбе, 2010.-41 с.
47. Ненашева Н.М. Стартовая поддерживающая, терапия бронхиальной астмы/Н.М. Ненашева// Российский аллергологический журнал.- 2013.-№5.- С. 60-63.
48. Ниязов Ф.И. Сочетанное применение лазерной и специфической иммунотерапии в комплексном лечении больных хроническим обструктивным бронхитом и бронхиальной астмой: автореф. дисс. ... канд.мед.наук: 14.00.05/Ф.И Ниязов// ТГМУ.- Душанбе, 2003.-25с.
49. Новиков Ю.К. Свободнорадикальное воспаление и антирадикальная защита у больных бронхиальной астмой/Ю.К. Новиков// Русский мед.журнал.- 2017.-Т.5.-№ 17.-С.27-31.
50. Овсянников Д. Ю. Бронхиальная астма у детей первых пяти лет жизни / Д. Ю. Овсянников, Т. Б. Оболадзе, Н. И. Петрук // Аллергология и иммунология в педиатрии. Клиническая фармакология в педиатрической аллергологии и иммунологии.-2011.-№3.-С. 1–8.

51. Огородова Л.М. Клиническая фармакология бронхиальной астмы/Огородова Л.М., Петровский Ф.И., Петровская Ю.А.// М.: Атмосфера, 2012.-157с.
52. Озёрская И.В. Мукоцилиарная система респираторного тракта при бронхиальной астме и аллергическом рините/Озёрская И.В., Геппе Н.А., Малявина У.С.// Лечащий доктор.-2011.-№9.-С. 17-20.
53. Орлова А.Ф. Лейтес И.В. Пробы физической нагрузкой: Методическое пособие по везлоэргометрии. Барнаул.-2002.-С.55.
54. Просекова Е.В. Мониторинг аллергического воспаления при различных клинических формах атопического марша у детей в Приморье/Просекова Е.В., Дерчак В.В., Шестовская Т.Н. // Актуальные вопросы аллергологии в педиатрии и терапии. Владивосток.-2009.-С.7-15.
55. Ревякина В.А. диетотерапия при пищевой аллергии у детей раннего возраста/В.А. Ревякина Т.Э. Баровик//М.: 2010.-335 с.
56. Рибас А.В. Гено-фенотипические маркёрные системы больных хронической обструктивной болезнью лёгких: автореф. дис. канд. мед.наук. 14.00.05/А.В. Рибас;- М.: 2007.-25с.
57. Рубан А.П. Материалы IX Российского форума с международным участием «Здоровье детей: профилактика и терапия социально-значимых заболеваний»/Рубан А.П., Василевский И.В., Ростовцев В.Н.// – СПб.:2015. – С.144–145.
58. Сергеева К.М., Белякова А.В. Факторы риска и возрастная, эволюция бронхиальной астмы у детей // Российский педиатрический журнал. 2008. -№ 1- С. 26-29.
59. Синопальников А.И. Место муколитических препаратов в комплексной терапии болезней органов дыхания/А.И.Синопальников, И.Л.Клячкина// Российские медицинские вести.-2013.-Т.2.-№4.-С. 9-18.

60. Собченко С.А. Обострение неаллергической поздней астмы индуцированное респираторной инфекцией/ С.А. Собченко// Журн. Пульмонология.-2015.-№2.-С.42-45.
61. Соодаева С.К. Нарушения окислительного метаболизма при заболеваниях респираторного тракта и современные подходы к антиоксидантной терапии/С.К. Соодаева// Атмосфера. Пульмонология и аллергология.-2009.- №1.-С. 34–38.
62. Сорока Ю.А. Муколитическая терапия в педиатрической практике/Ю.А. Сорока, И.Н. Прохорова//Здоровье ребёнка.-2010.-№1.-С.73-78.
63. Степанова И.Э. Бронхорасширяющие средства длительного действия при лечении стабильной хронической обструктивной болезни лёгких. Анализ новых данных/И.Э. Степанова// Журн. Тер. Архив.-2016.-Т.78.-№11.-С.92-94.
64. Степанова И.Э. Современные возможности лечения хронической обструктивной болезни лёгких. Бронхорасширяющие средства пролонгированного действия/ И.Э. Степанова//Журн. Тер.архив.-2015.-Т.77.-№3.-С.82-83.
65. Тавровская Т.В. Велоэргометрия. Практическое пособие для врачей. — СПб.- 2007.-С.138.
66. Убайдуллаев А.М. Анализ состояния гиперчувствительности бронхов больных бронхиальной астмой./ А.М. Убайдуллаев, П.Т. Ушакова // Журн.Тер.архив.- 2012.-Т.72.-№8.- С. 17-19.
67. Федосеев Г.Б. Бронхиальная Астма. Аллергология: Частная аллергология:/ Г.Б. Федосеева.-СПб.: 2011.-Т.2.-464с.
68. Филатова Ю.И. Значение перекисного окисления липидов в механизме хронического воспалительного процесса при бронхиальной астме/Ю.И. Филатова//Медицина и здравоохранение: материалы III международной научной конференции. (г. Казань, май 2015 г.). - Казань: Бук.- 2015.-С.57-60.
69. Фомина Д.С. Современная концепция фенотипирования бронхиальной астмы – взгляд клинициста / Д. С. Фомина, Л. А. Горячкина // Фарматека. Аллергология. Дерматология.-2013. №1-13.-С. 30–34.

70. Хавинсон В.Х. Свободнорадикальное окисление и старение/Хавинсон В.Х., Баринов В.А., Арутюнян А.В., Малинин В.В.// СПб: Наука.- 2013.-327 с.
71. Хаитов Р.М. Аллергология и иммунология. Национальное руководство/ Р.М. Хаитов, Н.И. Ильиной// М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.-656с.
72. Хаитов Р.М. Иммунология: учебник/ Р.М. Хаитов//– 3-е изд., перераб. и доп.-М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.-496с.
73. Хайдаров Б.М. Детские болезни: учебник/Б.М. Хайдаров//–Душанбе, «ИРФОН»; 2009.-205-212 с.
74. Чудакова М.С. Конституция и биохимическая индивидуальность/Чудакова М.С.//15 изд. перераб.-СПб: Спец.Лит.-2017.-233с.
75. Чучалин А.Г. Применение фиксированных комбинаций ингаляционных кортикостероидов и длительно действующих бета-2-агонистов в лечении бронхиальной астмы/А.Г. Чучалин// Журн. Пульмонология.-2013.-№1.-С.91.,
76. Чучалин А.Г. Клинические рекомендации. Бронхиальная астма./Под редакцией акад. А.Г. Чучалина М.: Изд-во Атмосфера, 2015. - 224 с.
77. Ярцев С.С. Графический анализ информативности ОФВ при оценке бронходилатационного ответа у больных бронхиальной астмой/ С.С. Ярцев //Журн. Пульмонология.-2015.-№86.-С. 353-360.
78. Эндотипы и фенотипы астмы – от алгоритма обследования до подбора терапии // Мед.совет. – 2015. – №4. – С.8–18.
79. Akulova M.N. Influence of different condition on asthma severity/MN Akulova//European Respiratory Journal. Abstract 17 ERS Annual Congress.-2017.- V.30.-P.551.-571.
80. Ait-Khaled N. Global map of the prevalence of symptoms of rhinoconjunctivitis in children: The International Study of asthma and Allergies in Childhood (ISSAAC) Phase Three/ N. Ait-Khaled, N Pearce H.R Anderson. //Allergy.-2009.-Vol. 64. №1.- P. 123-148.

81. Agondi RC. Intranasal corticosteroid administration reduces non-specific bronchial hyperresponsiveness and improves asthma symptoms./RC Agondi., ML., J Kalil., P. Giavina-Bianchi// J. Asthma.-2008.-Vol.45.- №9.-P.754-757.
82. Anolik R. Mometasone furoate improves nasal and ocular symptoms of seasonal allergic rhinitis adolescents/RAnolik //Allergy Asthma Proc.- 2009.-Vol.30.-№4.-P. 406-412.
83. Anselmo M.I. Pediatric asthma controller therapy/MI.Anselmo // Pediatr Drugs. 2011.- Vol. 13.-№1.-P. 11-17.
84. Boulet L.P. Perception scoring of induced bronchoconstriction as an index of awareness of asthma symptoms/L.P. Boulet.//Chest.-2014.-Vol.105.-№5- P.1430-1438
85. Bousquet J. Quality of life in asthma. I Internal consistency and validity of the SF – 36 questionnaire/ J. Bousquet.// Am. J. Respir. Crit Care. Med.- 2014.-V.149.- №2.-P. 371-376.
86. Bacharier L.B. Diagnosis and- treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report/LB Bacharier, A Boner, KH Carsen, PA Eigenmann, T Fisher et all//Allergy.2008.-Vol. 63, N 1.-P.
87. Bacharier LB., Phillips BR., Bloomberg GR., et all. Severe intermittent wheezing in preschool children: A distinct phenotype//Journal of Allergy and Clinical Immunologi. 2007. – Vol. 119. – P. 604-610.
88. Bachert G.A. review of the efficacy of desloratadine, fexofenadine, and levocetirizine in the treatment of nasal congestion in patients with allergic rhinitis//Clin. Ther. 2009:- Vol. 31, N 5. –P. 921-44.
89. Bousquet J. GALEN (Global Allergy and Asthma European Network) addresses the allergy and asthma epidemic/Bousquet J., Burney P., Zuberbier T.//Allergy.- 2009.Vol. 64.- P. 969-977.
90. Bousquet J. Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma / J. Bousquet, E. Mantzouranis, A. A. Cruz //J. Allergy Clin. Immunol.-2010.- №5.-P. 926–38.

91. Bush A. Management of severe asthma in children / A. Bush, S. Saglani // *Lancet*.-2010.-№4.-P. 814–825.
92. Castro-Rodriguez J.A. The Asthma Predictive Index: a very useful tool for predicting asthma in young children/J.A. Castro-Rodriguez // *J. Allergy Clin. Immunol.*-2010. – Vol. 126.-№2.-P. 212-216.
93. Castro-Rodriguez J.A. The role of inhaled corticosteroids and montelukast in children with mild-moderate asthma: results of a systematic review with meta-analysis/J.A. Castro-Rodriguez, G.J. Rodrigo//*Arch. Dis. Child.*-2010.-Vol.95.-P. 365-358.
94. Cipranadi G. Lower airways may also be affected in asymptomatic patients with recent onset of allergic rhinitis/G. Cipranadi, I. Cirillo, C. Klersy// *Laryngoscope*.- 2010.- Vol. 120.-№7.- P. 1288-1291.
95. Crech W. IgE autoantibodies in atopic dermatitis –occurrence of different antibodies/ W. Crech//*J. Allergy*.-2003.-V.3.-№3.- P.555-559.
96. Cookson W. Maternal inheritance of atopic IgE responsiveness on chromosome 11q/ W. Cookson// *Lancet*.-2013.-№88.-P. 381-394.
97. Codreanu F. The risk of systemic reactions to skin prick-tests using food allergens: CICBAA data and literature review/ F. Codreanu// *Allerg. Immunol (Paris)*.- 2016.-P.252-254.
98. Chinchaladze D.G. Reactivity of microvessels in patients with bronchial asthma/D.G. Chinchaladze// *European Respiratory Journal*.-2015.-№26.-P.353-354.
99. Chung K.F. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma/K.F. Chung, S.E. Wenzel, J.L. Brozek, et al. *Eur Respir J*.- 2014.-№ 43.-P. 343–373.
100. Chua K.Y. IgE binding studies with large peptides expressed from Der p11 cDNA constructs/K.Y. Chua//*Clin. Exp. Allergy*.-2015.-V.21.-№2.-P.161-166.
101. Debelic M. Frequency of specific IgE antibodies to house dust mites and storage mites in young atopic patients/M. Debelic//*J. All.*-2009.-V. 16.-№3.- P.323-328.



102. Dweik R.A. An Official ATS Clinical Practice Guideline: Interpretation of Exhaled Nitric Oxide Levels (FENO) for Clinical Applications/R.A.Dweik, P.B. Boggs, S.C. Erzurun et al.//Am J Respir Crit Care Med.-2011.-№ 18.P.118-120.
103. Faiqa Qureishi. Effect of nebulized ipratropium on the hospitalization rates with asthma/ Faiqa Qureishi// J. All. And Im.-2015.-V.5.-№4.-P. 455-459.
104. Fitzpatrick A. M. Heterogeneity of severe asthma in childhood: Confirmation by cluster analysis of children in the National Institutes of Health/National Heart, Lung, and Blood Institute Severe Asthma Research Program / A.M. Fitzpatrick, W.G. Teague, D.A. Meyers // J. Allergy Clin. Immunol.-2011. V.127.-№2.-P. 382–402.
105. FitzpatrickA. M. Thiol redox disturbances in children with severe asthma are associated with posttranslational modification of the transcription factor nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2 / A. M. Fitzpatrick, S. T. Stephenson, G. R. Hadley // J. Allergy Clin. Immunol.-2011.-V.127.-№6. P. 1604–1611.
106. FitzpatrickA. M. The molecular phenotype of severe asthma in children /A.M. Fitzpatrick, M. Higgins, F. Holguin // J. Allergy Clin. Immunol.-2010.-V.125 №4.-P. 851–857.
107. Fitzpatrick A.M. Severe Asthma in Childhood: Recent Advances in Phenotyping and Pathogenesis /A.M. Fitzpatrick, C.E. Baena-Cagnani, L.B. Bacharier // Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.-2012.-Vol. 12. №2. P. 193–201.
108. Ghroinin M. Addition of long-acting beta-agonists to inhaled corticosteroids for chronic asthma in children/M.Ghroinin, T.J.Lasserson, Ducharme F.M.// Cochrane Database Syst. Rev. 2009. – CD007949.
109. Gappa M.Add-on salmeterol compared to double dose fluticasone in pediatric asthma: a doubleblind, randomized trial (VIAPAED)/M.Gappa, W.Zachgo, von. A.Berg,W. Kamin,G. Steinkamp // Pediatr. Pulmonol. 2009.-Vol. 44.- P. 1132-1142.
110. Gibeon D.S. The Systematic Assessment of Difficult-to-Treat Asthma: Why Do It?/D.S.Gibeon,D.A. Campbell, A.N. Menzies-Gow// Clinical Pulmonary Medicine.- 2010.- Vol. 17.-№6.- P. 255-269.

111. Grizanka A. Nongenomic effects of glucocorticoids, an important mechanism of inhaled glucocorticoids action in asthma/A. Grizanka, J. Jarzab // *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2009.- Vol. 77.-№5.-P.453-459.
112. Kupczyk M. US and European severe asthma cohorts: what can they teach us about severe asthma? /M. Kupczyk, S. Wenzel // *Journal of internal medicine.*-2012.-№272.-P. 121-132.
113. Kairamkonda V.R. Lung function measurement in prematurely born preschool children with and without chronic lung disease/V.R. Kairamkonda, J. Richardson, Subhedar N., Bridge P.D., Shaw N.J. // *J. Perinatol.*-2008.- Vol. 28.-P. 199-204.
114. Kendrick A.H. Accuracy of perception of severity of asthma: patients treated in general practice / A.H. Kendrick// *D.M.J.*-2013.-V.14.-№30.-P.422-424.
115. Larkin E.K. New risk factors for adult-onset incident asthma. A nested case-control study of host antioxidant defense/Larkin E.K. et al.// *Am J Respir Crit Care med.*-2015.-V.191.-№1.-P. 45-53.
116. Langmack E.L., Martin R.J. Heterogeneity of response to asthma controller therapy: clinical implications/Langmack E.L., Martin R.J. // *Curr. Opin. Pulm. Med.*-2010. – Vol. 16.№1. – P. 13-18.
117. Louie S. The asthma–chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome: pharmacotherapeutic considerations/S. Louie, A. Zeki, M. Schivo et al. // *Expert Rev Clin Pharmacol.*-2013.-Vol.6.-№2.- P. 197-219.
118. Lotvall J. Asthma endotypes: A new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome / J. Lotvall, C. A. Akdis, L. B. Bacharier, S. E. Wenzel // *J. Allergy Clinical Immunology.*-2011.-Vol.127, № 2.-P. 355–360.
119. Levine S.A. Biochemical pathology initiated by free radicals, oxidant chemicals and therapeutic drugs in the etiology of chemical hypersensitivity diseases/S.A. Levine, J.H. Reinhardt // *Orthomol Psychiatry.*-2013.-№2.-P. 166-183.
120. Mamstrom K. Lung function, airway remodelling and inflammation in symptomatic infants: outcome at 3 years/K. Mamstrom, A.S. Pelkonen, L.P. Malmberg, S. Sarna et al. // *Thorax.*- 2011.-Vol. 66.-№2.- P.157-162.

121. Moeller A. Effects of montelukast on subjective and objective outcome measures in preschool asthmatic children/A.Moeller,A. Lehmann, N.Knauer, M. Albisetti, M.Rochat et al. // *Pediatr. Pulmonol.*-2008.-Vol.43.-№2.- P. 179-186.
122. Moore W.C. Clinical heterogeneity in the severe asthma research program/W.C.Moore, A.M. Fitzpatrick, A.T. Hastie,D.A. Meyers, E.R. Bleecker//*Ann Am Thorac Soc.*-2013.-№10.-P. 118-124.
123. Moore W.C. Identification of Asthma Phenotypes Using Cluster Analysis in the Severe Asthma Research Program / W. C. Moore, D. A. Meyers, S. E. Wenzel // *Am J. Respir. Crit. Care Med.*-2010.-№ 15.- P. 315–323.
124. Nadeem A. Oxidant-antioxidant imbalance in asthma: scientific evidence, epidemiological data and possible therapeutic options/A.Nadeem, A. Masood, N. Siddiqui //*TherAdvRespir Dis.*-2008.-V.2.-№4.-P. 215-235.
125. Nadeem A. Airway and systemic oxidant-antioxidant in asthma: a possible scenario of oxidants spill over from lung into blood/A.Nadeem, N. Siddiqui,N.O. Alharbi,M.M. Alharbi // *Pulm Pharmacol Ther.*-2014.-Vol. 29.-№1.-P. 31-40.
126. Natter D. Auto allergy /D. Natter// *J. Clin. and im.*-2015.-V.3.-№5.-P. 363-367.
127. Padersen S.E. Global Strategy for the Diagnosis and Management of Asthma in Children 5 years and younger/ S.E. Padersen, S.S. Hurd, R.F. Lemanske //*Pediatr. Pulmonol.*-2011.-Vol.46.-№1.-P. 1-17.
128. Rabinovitch N. Urinary leukotriene E4 levels identify children with tobacco smoke exposure at risk for asthma exacerbation / N. Rabinovitch, N. Reisdorph, L. Silveira, E. W. Gelfand // *J. Allergy Clin. Immunol.*-2011.-V.128.-№2.-P. 323–327.
129. RabinovitchN. Urinary leukotriene E4/exhaled nitric oxide ratio and montelukast response in childhood asthma / N. Rabinovitch, N. J. Graber, V. M. Chinchilli // *J. Allergy Clin. Immunol.*-2010.-V.126.-№3.-P. 545–551.
130. Rathner G. Bronchial asthma and systematic family therapy treatment concept, initial contact and therapy follow-up./G. Rathner, K. Messner//*J. Padiatr. Padol.*-2014.-V.27.-№4.-P.49-54.

131. Ringsberg K.C. Psychological differences between asthmatics and patients suffering from an asthma-like condition, functional breathing disorder: a comparison between the two groups concerning personality, psychosocial and somatic parameters/ K.C. Ringsberg, T. Sivik, O. Lawhagen// Integr. Psychol. Behav. Sci.-2013.-V.28.-№4.-P.358-367.
132. Sartorelli C.F. Assessment of inflammation based on the release of oxygen radicals by granulocytes in chronic uncontrolled asthma/C.F. Sartorelli, J. Rehder, A.C. Neto, et al // J. Pediatr.(Rio J).-2009.-Vol. 85.-№2.- P. 143-148.
133. Spitzer W.O. The use of beta-agonists and risk of death and near death from asthma/ W.O. Spitzer// J.Med.-2007.-V.326.-№34.-P. 501-506.
134. Spergel J.M. Atopic dermatitis and the atopic march/ J.M. Spergel, A.S. Peller// J.All.Clin.Im.-2013.-№112.-P.118-127.
135. Stephen J Milan. Vitamin C for asthma and exercise-induced bronchoconstriction/Stephen J Milan//The journal of asthma.-2013; 10: 104-113. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 8. Art. No.:CN-00496647.
136. Steiss J.O. Capnometry: a new tool for lung function testing in children with asthma/J.O.Steiss,S. Rudloff,E. Landmann,K.P. Zimmer, H.Lindemann // Clin. Physiol. Funct. Imaging.-2008.- Vol. 28.-№5.- P. 332-336.
137. Spycher B.D. Silverman M, Kuehni CE. Phenotypes of childhood asthma: are they real?/B.D.Spycher // Clin; Exp. Allergy.-2010.- Vol. 40.-№8.- P.1130-1141.
138. Strunk R.C. Sternberg AL, Szefer SJ. Long-term budesonide or nedocromil treatment, once initiated, does not alter the course of mild to moderate asthma in children and adolescents/R.C.Strunk,A.L. Sternberg, S.J. Szefer // J. Pediatr.-2009.- Vol. 154.- P. 682.
139. Takaku Y. Changes in airway inflammation and hyperresponsiveness after inhaled corticosteroid cessation in allergic asthma /Y.Takaku, K.Nacogome, T.Koboyashi, T.Yamaguchi,F. Nishihara// Int. Arch. Allergy Immunol.-2010.- Vol.152.-№1.- P. 41-46.

140. The Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2015. Available from: <http://www.ginasthma.org/>.
141. Vandenplas O. The impact of concomitant rhinitis on asthma related quality of life and asthma control/O.Vandenplas, M.Dramaix, G.Joos, R.Louis, A. Michils et al. // Allergy.-2010.- Vol. 65.-P.1290-1297.
142. Vaessen-Verberne A.A. Combination Therapy Salmeterol. Fluticasone versus Doubling Dose of Fluticasone in, children with Asthma/A.A. Vaessen-Verberne, Van den N.J. Berg, J.C. Van Nierop // Am. J; Respir. Crit; Care Med.-2010.-Vol. 182.- №10. –P. 1221-1227.
143. Van Cauwenberge P., Van Hoecke H., Kardos P., Price D., Wasserman S. The current burden of allergic rhinitis amongst primary care practitioners and its impact on patient management /P.Van Cauwenberge, Van H.Hoecke, P.Kardos, D.Price,S. Wasserman // Prim. Care Respir. J.- 2009.- Vol. 18.- P. 27-33.
144. Virchow J.C. Add-on montelukast in inadequately controlled asthma patients in a 6-month open label study: the montelukast in chronic asthma (MONICA) study/J.C.Virchow, A.Mehta, L.Lungblad, H.Mitfessel // Respir. Med.-2010.-Vol. 104. №5.-P. 644-651.
145. [www.km.ru](http://www.km.ru).энциклопедия здоровья.
146. [www.kelechek.ru/bronchialasthma](http://www.kelechek.ru/bronchialasthma).

Список публикации соискателя ученой степени кандидата медицинских наук

#### **Статьи в рецензируемых журналах:**

- 1-А. Шарипова М.М. Структурное и функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у детей с бронхиальной астмой/М.М. Шарипова, К.И. Исмоилов//Журнал «Вестник Авиценны».- Душанбе, 2016.-№3. С-90-94.
- 2-А. Шарипова М.М. Особенности морфометрических и функциональных параметров сердца у детей с бронхиальной астмой/ М.М. Шарипова, К.И. Исмоилович //Журнал «Вестник Академии медицинских наук Таджикистана».- Душанбе, 2017.-№1(21).-С. 31-35.

3-А. Шарипова М.М. Антиоксидантная защита и особенности перекисного окисления липидов у детей при бронхиальной астме/М.М. Шарипова, К.И. Исмоилов, А.М. Сабурова//Журнал «Вестник Авицены».- Душанбе, 2017.-том 19.-№1.- С.73-77.

4-А. Шарипова М.М. Показатели центральной гемодинамики уровень физической работоспособности у детей с бронхиальной астмой/М.М. Шарипова, К. И. Исмоилов // Журнал «Вестник Авицены». -Душанбе, 2018.-том 25 №4.- С.43-45

### **Статьи и тезисы в сборниках конференций**

5-А. Шарипова М.М. Адаптационные возможности сердечно-сосудистой системы у детей с бронхиальной астмой/ М.М. Шарипова// IX- годичной конференции молодых учёных и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием .- Душанбе,2014.

6-А. Шарипова М.М. Имкониятҳои функсионалии системаи кардиореспиратори дар кудакони гирифтори бемории астмаи бронхиали/М.М. Шарипова И.К. Исмоилов//Журнал «Авчи Зухал».-Душанбе, 2015.-№4.-С.33-36.

7-А. Шарипова М.М. Особенности функционального состояния сердечно-сосудистой системы у детей с бронхиальной астмой/М.М. Шарипова, К.И. Исмоилов // Материалы 62-й научно-практической конференции ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием, посвящённая 20-летию Конституции Республики Таджикистан.-Душанбе, 2014.-С.43-44.

8-А. Шарипова М.М. Состояние толерантности организма детей к физическим нагрузкам при бронхиальной астме/М.М. Шарипова, К.И. Исмоилов// 63-я научно-практическая конференция ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием, «Вклад медицинской науки в оздоровление семьи».- Душанбе, 2015.-С. 319-321.

9-А. Шарипова М.М. Функциональные возможности кардиореспираторной системы у детей с бронхиальной астмой/ М.М. Шарипова, И.К. Исмоилов//Журнал «Педиатрия и детская хирургия Таджикистана.- Душанбе, 2015.-№4.-С.14-18.

10-А. Шарипова М.М., Состояние центральной гемодинамики у детей при бронхиальной астме//Материалы 64-й научно-практической конференции ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием, посвящённой 25-летию Государственной независимости Республики Таджикистан.- Душанбе, 2016.-С. 199-201.

11-А. Роль свободно-радикального окисления в развитии хронического воспалительного процесса у детей с бронхиальной астмой/М.М. Шарипова, А.М. Сабурова, К.И. Исмоилов, Х.Р. Насырджанова //Материалы 64-й научно-практической конференции ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием, посвящённой 25-летию Государственной независимости Республики Таджикистан.- Душанбе, 2016.-С.538-539.

12-А. Шарипова М.М. Свободно-радикальное окисление как фактор хронического воспалительного процесса у детей с бронхиальной астмой/ М.М. Шарипова, К.И. Исмоилов, А.М. Сабурова //Журнал «Педиатрия и детская хирургия Таджикистана.-Душанбе, 2016.-№4(32).-С.15-18.

13-А. Шарипова М.М. Эхокардиографические изменения при бронхиальной астме у детей//«Медицинская наука: достижения и перспективы», Научно-практическая конференция молодых учёных и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием, посвящённая 25- летию государственной независимости Республики Таджикистан.-Душанбе, 2016. 288с.

14-А. Шарипова М.М. Хусусиятҳои функсионалии системаи дилу рағҳо дар кудакони мубталои астмаи бронхиали/М.М. Шарипова, К.И. Исмоилов //Журнал «Авчи Зухал».- Душанбе, 2016.-№2.-С. 56-57.

15-А. Шарипова М.М. Особенности некоторых параметров гомеостаза при бронхиальной астмой у детей// Научно-практическая конференция молодых

учёных и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием посвящённая году молодёжи.-Душанбе, 2017.-С.278.

16-А. Шарипова М.М. К вопросу некоторых параметров гомеостаза при бронхиальной астме у детей/М.М. Шарипова, К.И. Исмоилов// Журнал «Педиатрия и детская хирургия Таджикистана.-Душанбе,2017.-№2.-С.5-8.

17-А. Шарипова М.М.Значение антиоксидантной терапии в комплексном лечении больных бронхиальной астмой/М.М. Шарипова, К.И. Исмоилов // Материалы 65-й научно-практической конференции ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием.-Душанбе, 2017.-С.218-219.

18-А. Шарипова М.М. Морфофункциональные характеристики правых отделов сердца у детей с бронхиальной астмой/М.М. Шарипова, И.К. Исмоилов, М.Н. Мирзоев//Журнал «Педиатрия и детская хирургия Таджикистана.-Душанбе, 2018.-№1.-С.22-27.

19-А. Шарипова М.М.Накши оксидшавии озоду радикали дар инкишофи раванди илтоҳоби дар кӯдакони мубталои астмаи бронхиали/М.М. Шарипова, К.И. Исмоилов// Журнал «Авчи зухал».-Душанбе, 2018.-№2.-С.78-81.

20-А. Шарипова М.М. Степень взаимосвязи показателей физической работоспособности и центральной гемодинамики у детей с бронхиальной астмой/М.М. Шарипова, К.И. Исмоилов, З.А. Таджибаева//Материалы 66-й научно-практической конференции ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием.-Душанбе, 2018.-С.218-219.