

ДЗ «ЗАПОРІЗЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ  
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»

На правах рукопису

ВЕРТЕГЕЛ АНДРІЙ ОЛЕКСАНДРОВИЧ

УДК 616.71:616-056.3-053.4/.5-07

ОСОБЛИВОСТІ ОСТЕОГЕНЕЗУ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД СТАНУ  
СИСТЕМИ ІМУНІТЕТУ І ГОРМОНАЛЬНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ КАЛЬЦІЙ-  
ФОСФОРНОГО ОБМІНУ ПРИ РЕСПІРАТОРНІЙ ПАТОЛОГІЇ У ДІТЕЙ

14.01.10 – педіатрія

ДИСЕРТАЦІЯ

на здобуття наукового ступеня доктора  
медичних наук

Науковий консультант:  
Овчаренко Леонід Сергійович  
доктор медичних наук, професор

Запоріжжя – 2015

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	5
ВСТУП.....	6
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ. СТАН КАЛЬЦІЙ- ФОСФОРНОГО ОБМІНУ ТА ОСТЕОГЕНЕЗУ У ДІТЕЙ В НОРМІ ТА ПРИ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ ОРГАНІВ ДИХАННЯ.....	16
1.1. Сучасні погляди на остеогенез у дітей як системний процес, що відображає зростання і розвиток здорового організму.....	16
1.2. Особливості кісткового метаболізму у дітей та інформативність визначення його біохімічних характеристик.....	20
1.3. Особливості денситометричного дослідження та оцінки стану мінеральної щільності кісткової тканини у дітей.....	27
1.4. Остеогенез та імунні процеси у дітей.....	31
1.5. Особливості стану кісткової тканини у дітей із захворюваннями респіраторного тракту алергічного та інфекційного генезу.....	37
1.6. Сучасні підходи до терапії та профілактики порушень остеогенезу у дітей.....	42
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	50
2.1. Клінічна характеристика обстежених дітей.....	53
2.2. Методи дослідження.....	71
2.3. Методи статистичної обробки одержаних результатів.....	74
РОЗДІЛ 3. ЗАБЕЗПЕЧЕНІСТЬ ВІТАМІНОМ Д ТА СТАН КАЛЬЦІЙ-ФОСФОРНОГО ОБМІНУ І МЕТАБОЛІЗМУ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ.....	79
РОЗДІЛ 4. СТАН МІНЕРАЛЬНОЇ ЩІЛЬНОСТІ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ ЗА ДАНИМИ ДЕНСИТОМЕТРИЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ДІТЕЙ ГРУП СПОСТЕРЕЖЕННЯ.....	101

4.1. Зв'язок стану мінеральної щільності кісткової тканини з антропометричними показниками.....	104
4.2. Зв'язок стану метаболізму кісткової системи з денситометричними показниками мінеральної щільності кісткової тканини.....	105
<b>РОЗДІЛ 5. ОСОБЛИВОСТІ ВРОДЖЕНОГО І АДАПТИВНОГО ІМУНІТЕТУ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА РЕКУРЕНТНИЙ БРОНХІТ АБО БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ.....</b>	<b>115</b>
5.1. Результати дослідження вродженого і адаптивного імунітету у дітей, хворих на рекурентний бронхіт, у періоді соматичного благополуччя.....	115
5.2. Результати дослідження вродженого та адаптивного імунітету у дітей, хворих на бронхіальну астму, у періоді ремісії.....	123
5.3. Результати дослідження імунної системи у дітей, хворих на рекурентний бронхіт або бронхіальну астму, з наявністю клінічно значущої історії переломів.....	131
5.4. Зв'язок статистично значущих показників імунної системи зі станом метаболізму кісткової тканини і денситометричними показниками мінеральної щільності кісткової тканини.....	134
<b>РОЗДІЛ 6. СТАН КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ У ДІТЕЙ, ЯКІ ОТРИМУВАЛИ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА ФУНКЦІОНУВАННЯ ІМУННОЇ СИСТЕМИ .....</b>	<b>143</b>
6.1. Стан кісткової системи у дітей, хворих на рекурентний бронхіт, які отримували імуностимулюючі лікарські засоби.....	143
6.2. Стан кісткової системи у дітей, хворих на бронхіальну астму, які отримували інгаляційні кортикостероїди.....	146
<b>РОЗДІЛ 7. УДОСКОНАЛЕННЯ ДІАГНОСТИКИ І ДИНАМІЧНОЇ ОЦІНКИ СТАНУ ОСТЕОГЕНЕЗУ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА РЕКУРЕНТНИЙ БРОНХІТ АБО БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ.....</b>	<b>151</b>

7.1. Діагностичні критерії наявності порушень кальцій-фосфорного обміну і формування кісткової тканини у дітей, хворих на рекурентний бронхіт.....	152
7.2. Діагностичні критерії наявності порушень кальцій-фосфорного обміну і формування кісткової тканини у дітей, хворих на бронхіальну астму.....	158
РОЗДІЛ 8. ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНІ ЗАХОДИ ТА ЇХ ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАЛЕЖНО ВІД ХАРАКТЕРУ ОСНОВНОЇ ПАТОЛОГІЇ.....	169
8.1. Динаміка досліджуваних показників остеогенезу в процесі проведеної терапії у дітей, хворих на рекурентний бронхіт.....	170
8.2. Динаміка досліджуваних показників остеогенезу в процесі проведеної терапії у дітей, хворих на бронхіальну астму.....	182
8.3. Оцінка ймовірності розвитку порушень кальцій-фосфорного обміну та остеогенезу у дітей, хворих на рекурентний бронхіт, в залежності від тривалості терапії.....	193
8.4. Оцінка ймовірності розвитку порушень кальцій-фосфорного обміну та остеогенезу у дітей, хворих на бронхіальну астму, в залежності від тривалості терапії.....	204
РОЗДІЛ 9. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	217
ВИСНОВКИ.....	265
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	268
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	270

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

БА	– бронхіальна астма
ВР	– відносний ризик
ВШ	– відношення шансів
ГРЗ	– гостре респіраторне захворювання
ДІ	– довірчий інтервал
ДК	– діагностичний коефіцієнт
ІГКС	– інгаляційні глюкокортикостероїди
ІЛ	– інтерлейкін
ІМТ	– індекс маси тіла
ІО	– інформативність ознаки
ІФА	– імуноферментний аналіз
ІФН- $\gamma$	– інтерферон- $\gamma$
ЛФ	– лужна фосфатаза
МЩК	– мінеральна щільність кісток
НСТ-тест	– тест відновлення нітросинього тетразолію
ПОШ	– пікова об'ємна швидкість видиху
ПТГ	– паратгормон
РБ	– рекурентний бронхіт
СВС	– сечовидільна система
ССС	– серцево-судинна система
СТГ	– соматотропний гормон
ФНП- $\alpha$	– фактор некрозу пухлини – $\alpha$
ЦНС	– центральна нервова система
ШКТ	– шлунково-кишковий тракт
ДХА	– двухенергетична рентгенівська абсорбціометрія
Ig	– імуноглобулін
p	– вірогідність відмінностей

## ВСТУП

### Актуальність теми

Захворювання органів дихання є одними з поширених патологічних станів у дітей як в Україні [47], так і у всьому світі [229]. До їх числа відносяться часті повторні (рекурентні) бронхіти (РБ), що реєструються у 2-3 з 1000 дітей віком 1-15 років [49], та бронхіальна астма (БА), яка складає 5-15 % серед всіх алергічних хвороб дитячого віку [29]. Ці хвороби є небезпечними у разі можливого формування тяжких форм, так й у зв'язку з розвитком локальних та системних ускладнень, зокрема порушень остеогенезу, попередження та лікування яких є нагальною проблемою сучасної педіатрії [51, 76].

Перебіг РБ або БА у дітей характеризується частим або тривалим запальним процесом у бронхах, що призводить до певних обмежень способу життя [18, 41] і створює умови для погіршення формування кісткової тканини та зниження забезпеченості вітаміном Д [10]. Це, в свою чергу, може бути причиною дисфункцій вродженого та адаптивного імунітету, дефектів антиген-специфічної імунної відповіді [10, 282] з підвищенням ризику розвитку інфекційного або алергічного ураження дихальних шляхів, зокрема, РБ або БА [249, 269]. Алергія, погрішності в дієті, малорухливий спосіб життя здатні порушувати метаболізм кісткової тканини, знижувати мінеральну щільність кісток (МЩК), ушкоджуючи фізичний та імунно-ендокринний розвиток дитини з утворенням системної проблеми [37, 53]. Крім того, під час терапії та профілактики даних захворювань потрібно враховувати можливі остеотоксичні ефекти медикаментозного навантаження [203].

Отже, наявність у дітей таких захворювань як РБ або БА, формує низку факторів, що впливають на здоров'я та нормальний розвиток дитини, насамперед на один з важливих сучасних маркерів здорового організму – стан кісткової тканини, який залежить від регулярності

чергування остеосинтезу та остеорезорбції [92]. У фізіологічних умовах ці процеси відбуваються постійно, не впливаючи негативно на стан кісток та на фізичний розвиток дитини [213].

На сьогодні біохімічні та інструментальні критерії діагностики, прогнозу, лікування і профілактики порушень остеогенезу у дітей, хворих на РБ або БА, визначені нечітко та не є остаточно стандартизованими [213]. Не існує консенсусу щодо визначення порушень остеогенезу у дітей при дослідженні метаболізму та мінеральної щільності кісткової тканини, інтерпретація яких залежить від антропометричних параметрів, віку дитини, географічного положення місця її проживання [36]. Недостатньою є доказова база з визначення критеріїв порушень остеогенезу у дітей [92], що негативно позначається на тактиці контролю стану кальцій-фосфорного обміну у дитячому віці, адже своєчасна корекція дисбалансу метаболічного забезпечення формування скелету ефективно запобігає його розладам [13]. Існуючі підходи до діагностики і профілактики порушень остеогенезу у здорових дітей неможливо використовувати у пацієнтів із супутньою запальною патологією (інфекційною або алергічною) [237, 271].

Таким чином, дослідження особливостей процесу остеогенезу у дітей із запальними захворюваннями органів дихання (РБ, БА), а також розробка підходів до їх діагностики та корекції є актуальною проблемою сучасної світової і вітчизняної педіатрії.

### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами**

Дослідження є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри педіатрії та неонатології з курсом амбулаторної педіатрії ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України» на тему: «Вікові особливості фізичного розвитку і становлення нейроендокринних та імунних процесів у дітей в залежності від стану здоров'я» (№ державної реєстрації 0110U002670). У рамках зазначеної теми автором проведено дослідження особливості фізичного розвитку і становлення

нейроендокринних та імунних процесів у дітей, хворих на рекурентні бронхіти і бронхіальну астму.

**Мета дослідження:** оптимізувати діагностику порушень остеогенезу залежно від стану системи імунітету і гормональної регуляції кальцій-фосфорного обміну у дітей, хворих на рекурентні бронхіти або бронхіальну астму, шляхом вивчення метаболічних і морфологічних порушень формування кісткової тканини та на підставі отриманих даних розробити діагностичний і лікувально-профілактичний алгоритм з моніторингом і прогнозуванням його результатів.

**Завдання дослідження:**

1. Встановити клініко-лабораторні особливості розвитку порушень формування кісткової тканини у дітей віком від 4 до 10 років з урахуванням генезу супутньої респіраторної патології (інфекційного або алергічного) та тривалості її перебігу.

2. Визначити активність процесів кісткового метаболізму за результатами досліджень у сироватці крові загального кальцію, неорганічного фосфору, остеокальцину, паратгормону, продуктів деградації колагену 1 типу, 25(OH)D, активності лужної фосфатази у дітей з респіраторною патологією інфекційного та алергічного генезу.

3. Провести порівняльну характеристику показників мінеральної щільності кісткової тканини та встановити їх взаємозв'язки з клінічними особливостями і процесами кісткового метаболізму у дітей з урахуванням характеру супутньої респіраторної патології.

4. Дослідити параметри функціонування вродженого та адаптивного імунітету з визначенням їх зв'язку з розвитком порушень формування кісткової тканини у дітей із супутньою респіраторною патологією.

5. Охарактеризувати метаболічні і морфологічні показники остеогенезу у дітей з респіраторною патологією інфекційного та



алергічного генезу залежно від особливостей терапії основного захворювання.

6. Розробити алгоритм діагностичного пошуку, профілактики і прогнозування порушень стану кісткової тканини у дітей, хворих на рекурентні бронхіти або бронхіальну астму, на амбулаторному і стаціонарному етапах спостереження за дитиною.

7. Запропонувати профілактичні заходи, спрямовані на достатнє природне і медикаментозне забезпечення кальцієм і вітаміном Д та корекцію порушень остеогенезу дітей, хворих на рекурентні бронхіти або бронхіальну астму.

*Об'єкт дослідження:* рекурентний бронхіт та бронхіальна астма у дітей з порушенням остеогенезу.

*Предмет дослідження:* кальцій-фосфорний обмін, мінеральна щільність кісткової тканини, стан вродженого та адаптивного імунітету у дітей віком від 4 до 10 років, хворих на рекурентні бронхіти або бронхіальну астму, терапія, профілактика.

*Методи дослідження:* загальноклінічні – для визначення стану пацієнтів, оцінки об'єктивних проявів, а також особливостей перебігу рекурентного бронхіту і бронхіальної астми; біохімічні – для визначення концентрації загального кальцію, неорганічного фосфору, активності ЛФ у сироватці крові; імуноферментні – для визначення концентрації остеокальцину, ПТГ, продуктів деградації колагену 1 типу, 25(OH)D, фактора некрозу пухлини- $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ), інтерферону- $\gamma$  (ІФН- $\gamma$ ), інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), інтерлейкіну-10 (ІЛ-10) у сироватці крові, секреторного sIgA у слині; інструментальні – для визначення стану мінеральної щільності кісткової тканини та оцінки ефективності комплексної терапії; імунологічні – для визначення показників фагоцитозу, CD3, CD4, CD8, CD16, CD19, CD25, IgM, IgA, IgG, IgE у сироватці крові; статистичні – критерій U Манна-Уїтні, критерій  $\phi$  Фішера, інформативність ознаки і діагностичні коефіцієнти за методом Кульбака,

коефіцієнт кореляції  $r$  Спірмена, відношення шансів (ВШ), відносний ризик (ВР).

### **Наукова новизна одержаних результатів**

Вперше показано, що у 45,0% дітей, хворих на РБ, та у 40,0% дітей, хворих на БА, мало місце зниження МЦК поперекового відділу хребта і шийки стегна: за наявності РБ – переважно у хлопчиків в L1-L4, за наявності БА – переважно у дівчаток в L2, L4 і в шийці правого стегна.

Вперше встановлено, що застосування імуноактивних препаратів у дітей, хворих на РБ, є одним з чинників підвищення резорбції мінерального і колагенового матриксу кісток у вигляді зниження сироваткового рівня загального кальцію на 17,2%, підвищення вмісту продуктів деградації колагену 1 типу на 35,3% і посилення активності ЛФ на 30,1% зі збільшенням кількості локусів зниженої МЦК у 2,1 рази, переважно у пацієнтів чоловічої статі.

Вперше виявлено, що використання інгаляційних глюкокортикостероїдів (ІГКС) в середніх дозах впродовж як мінімум 6 місяців для лікування БА у дітей віком 4-10 років не впливає на показники кісткового метаболізму і величину МЦК.

Доповнено наукові дані про те, що у 100% дітей, хворих на РБ, та у 70% дітей, хворих на БА, сироватковий рівень 25(ОН)D нижчий за 30 нг/мл, що вказує на їх недостатню забезпеченість вітаміном Д.

Розширено уявлення про особливості клінічного стану дітей, хворих на РБ та БА, у вигляді підвищення кількості реєстрації рахіту і кісткових переломів; порушень постави при РБ; тривалості гострих респіраторних захворювань (ГРЗ) при РБ; меншої кількості днів на рік знаходження на відкритому повітрі; зниження фізичної активності.

Уточнені наукові дані щодо особливостей кісткового метаболізму у вигляді збільшення числа дітей, хворих на РБ або БА, з підвищенням сироваткової активності ЛФ (на 35,0% та 28,3% відповідно), концентрації остеокальцину (на 66,7% та 68,4% відповідно), продуктів деградації

колагену 1 типу (на 15,0% та 18,4% відповідно), паратгормону (на 13,7% при РБ), що характеризує одночасну активацію остеорезорбції і кісткоутворення.

Доповнено наукові дані щодо особливостей функціонування імунної системи у дітей, хворих на РБ або БА, у вигляді збільшення вмісту у сироватці крові ФНП- $\alpha$ , ІЛ-6 і зменшення ІЛ-10, ІФН- $\gamma$  при РБ, що у комплексі з недостатністю вітаміну Д сприяло посиленню остеорезорбтивних процесів з переважанням їх при РБ у хлопчиків, при БА – у дівчаток.

Уточнено наукові дані про подвійний вплив недостатності вітаміну Д на формування порушень остеогенезу у дітей, хворих на РБ або БА, який пов'язаний із негативною дією на кальцій-фосфорний обмін та з активацією імунних механізмів запального процесу.

Вперше виявлено більш швидку динаміку відновлення процесів кісткового метаболізму під впливом запропонованого лікування у хлопчиків, хворих на РБ або БА, (4 тижні), порівняно з дівчатками (12 тижнів), при майже рівних показниках поліпшення МЦК протягом 24 тижнів ( $p < 0,05$ ).

Вперше доведено, що у дітей, хворих на РБ або БА, через 24 тижні після початку проведення запропонованих лікувально-профілактичних заходів мало місце зниження відносного ризику розвитку порушень кальцій-фосфорного обміну і показників МЦК.

### **Практичне значення одержаних результатів**

Розроблено і запропоновано алгоритм діагностики ранніх стадій порушень кальцій-фосфорного обміну та остеогенезу у дітей, хворих на РБ або БА, з урахуванням способу життя і харчування, сироваткового вмісту 25(ОН)D, ПТГ, остеокальцину, продуктів деградації колагену 1 типу, активності ЛФ, величини МЦК.

Розроблено і впроваджено в практику діагностичні таблиці для виявлення відхилень кальцій-фосфорного обміну і формування кісткової

тканини, які побудовані окремо для хлопчиків і дівчаток, з урахуванням рівня надання медичної допомоги – первинного або вторинного. Для своєчасної діагностики порушень МЩК у дітей, хворих на РБ або БА, розроблені показання щодо проведення денситометричного дослідження.

Рекомендовано включення до групи ризику розвитку порушень остеогенезу дітей, хворих на РБ, які отримували медикаментозні засоби, спрямовані на активацію вродженого імунітету. Запропоновано використання кальцію карбонату і цитрату одночасно з вітаміном Д протягом 24 тижнів у дітей, хворих на РБ або БА, під контролем мінімального цільового рівня у сироватці крові 25(ОН)D вище 30 нг/мл, що дозволяє відновити остеорезорбтивні та остеосинтетичні процеси за даними моніторингу процесів кісткового метаболізму та величини МЩК.

Для підтримання оптимальних параметрів остеогенезу у дітей, хворих на РБ або БА, рекомендовані заходи, спрямовані на забезпечення достатності фізіологічного синтезу вітаміну Д; модифікацію характеру харчування з високим вмістом остеотропних нутрієнтів; додаткову медикаментозну корекцію надходження вітаміну Д з контролем його мінімального цільового рівня у сироватці крові 25(ОН)D вище 30 нг/мл.

Результати дослідження впроваджені в лікувальних закладах: дитяча клінічна лікарня №1, дитяча поліклініка №1, дитяча поліклініка №2, ДЗ "Дитячий спеціалізований (спеціальний) санаторій "Бердянський" МОЗ України, обласна дитяча клінічна лікарня (м. Запоріжжя); дитяча лікарня № 2, дитячі поліклініки № 2, № 3, № 4 (м. Миколаїв); обласна дитяча клінічна лікарня (м. Івано-Франківськ); дитячі лікарні № 2 і № 3 (м. Маріуполь); КУТОР «Тернопільська обласна дитяча клінічна лікарня» (м. Тернопіль); КМ дитяча клінічна лікарня (м. Львів), КЗ «Дніпропетровська міська дитяча лікарня № 1» (м. Дніпропетровськ), КЗОЗ «Обласна клінічна лікарня № 1» (м. Харків). Положення дисертації використовуються у навчальному процесі на кафедрі педіатрії та неонатології з курсом амбулаторної педіатрії ДЗ «ЗМАПО МОЗ України»,

кафедри факультетської педіатрії та медичної генетики ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», кафедрі загальної та клінічної імунології та алергології Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна, кафедрі факультетської педіатрії Запорізького державного медичного університету.

### **Особистий внесок здобувача**

Автором самостійно проаналізована наукова і патентна література з проблеми, визначена мета і завдання дослідження. Автором проведено клінічне обстеження, аналіз лабораторних показників та інструментального обстеження, результатів лікувально-профілактичних заходів стосовно дітей груп спостереження. Імуноферментний аналіз, імунологічні дослідження, двухенергетична рентгенівська абсорбціометрія проводилися при безпосередній участі дисертанта. Виконано статистичний аналіз результатів дослідження, написано всі розділи дисертаційної роботи, сформульовані висновки і практичні рекомендації, проведено впровадження отриманих результатів у лікувальну практику. Матеріали та ідеї співавторів публікацій не були використані в дисертаційній роботі.

### **Апробація результатів дисертації**

Основні положення роботи доповідалися на Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання алергології в педіатрії» (м. Київ, 2008), Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання дитячої кардіоревматології» (м. Євпаторія, 2008), Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання алергології у дітей та дорослих» (м. Запоріжжя, 2009), IX Всеукраїнській науково-практичній конференції «Питання імунології в педіатрії» (м. Київ, 2009), V Конгресі педіатрів України (м. Київ, 2009), V науково-практичній конференції з міжнародною участю «Проблемні питання лікування дітей» (м. Київ, 2010), X Ювілейній Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Імунопрофілактика та імунотерапія в педіатрії» (м. Івано-Франківськ, 2010), XII Всеукраїнській науково-

практичній конференції «Актуальні питання педіатрії» (м. Донецьк, 2010), науково-практичному симпозіумі з міжнародною участю «Проблемні питання лікування дітей та підлітків» (м. Київ, 2011), XII Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні проблеми фармакотерапії та дієтології в педіатрії», (м. Дніпропетровськ, 2011), Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання дитячої та дорослої алергології: від дитини до дорослого» (м. Запоріжжя, 2011), XIII Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання педіатрії» (Сідельниковські читання) (м. Дніпропетровськ, 2011), VII Конгресі педіатрів України «Актуальні проблеми педіатрії» (м. Київ, 2011), Всеукраїнській науково-практичній конференції «Питання доказової медицини в педіатрії» (м. Сімферополь, 2011), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Новітні технології в педіатричній науці, практиці та освіті» (м. Одеса, 2012), IV Конгресі педіатрів країн СНД «Ребёнок и общество: проблемы здоровья, развития и питания» (м. Львів, 2012), Національному семінарі МОЗ України «Головні питання імунопрофілактики та лікування інфекційних і соматичних хвороб» (м. Дніпропетровськ, м. Запоріжжя, 2012), науково-практичній конференції «Медико-соціальні проблеми здоров'я населення: від малюка до дорослого» (м. Харків, 2012), Науковому симпозіумі з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної педіатрії» (м. Київ, 2013), Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми педіатрії» (м. Дніпропетровськ, 2013), XV Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання педіатрії» (м. Харків, 2013), XI Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Питання імунології в педіатрії» (м. Київ, 2013), Науковому симпозіумі з міжнародною участю «Проблемні питання медичної допомоги дітям та підліткам» (м. Київ, 2014), підсумкових науково-практичних конференціях ДЗ «ЗМАПО МОЗ України» (2005-2014 рр.). Апробація дисертації проведена на спільному

засіданні кафедри педіатрії та неонатології ДЗ «Запорізька академія післядипломної освіти МОЗ України», кафедр пропедевтики дитячих хвороб, факультетської педіатрії, госпітальної педіатрії та дитячих інфекцій, дитячих хвороб ФПО Запорізького державного медичного університету від 24 грудня 2014 року.

**Публікації за темою дисертації.** Матеріали дисертації викладені в 48 друкованих працях, з них 23 статті – у фахових наукових виданнях, 6 – у журналах, включених до міжнародних наукометричних баз, 1 – в іноземному виданні, 10 тез науково-практичних конференцій та конгресів, 2 деклараційні патенти України на корисну модель, 13 робіт – без співавторів.

**РОЗДІЛ 1**  
**ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ**  
**СТАН КАЛЬЦІЙ-ФОСФОРНОГО ОБМІНУ ТА ОСТЕОГЕНЕЗУ У**  
**ДІТЕЙ В НОРМІ ТА ПРИ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ**  
**ОРГАНІВ ДИХАННЯ**

1.1. Сучасні погляди на остеогенез у дітей як системний процес, що відображає зростання і розвиток здорового організму

В даний час одним з маркерів загального поняття про здоровий організм дитини вважається здоров'я кісткової тканини [23], що визначає напрямок і характер процесів росту і розвитку [270]. Це пояснює, чому навіть мінімальні порушення кісткової системи знаходять відображення при різних патологічних станах і є міждисциплінарною проблемою, вивчення якої має починатися з дитячого віку.

У період зростання діти накопичують мінерали в кістковій тканині, створюючи «резервний кістковий банк» на майбутнє і підтримуючи оптимальну мінеральну щільність кісткової тканини [188]. Надалі будь-який з цих мінералів, витягнутих із скелетного депо, може бути використаний в системних метаболічних процесах дитячого організму. У фізіологічних умовах цей процес відбувається постійно, не впливаючи на стан кісток, а, отже, на фізичний розвиток дитини і стан його «кісткового банку» [201].

Будь-яке відхилення, яке здатне порушувати нормальну мінералізацію кістки, згодом знижує МЩК, що не тільки підвищує ризик переломів, але й вносить дисбаланс у гомеостаз, постаючи системною проблемою [9, 52]. Нині визначено чіткі маркери таких станів і їх передвісників у дорослих, однак в педіатрії їх визначення, критерії діагностики та лікування остаточно не стандартизовані [188]. У дітей та підлітків неправильно вживати терміни «остеопороз» і «остеопенія», так як



в ці вікові періоди кісткова тканина інтенсивно росте і змінюється і будь-які процеси, що у ній відбуваються, можуть бути простим відображенням фізіологічних періодів резорбції, моделювання та ремоделювання [188]. Це підкреслює складність своєчасної діагностики в педіатрії порушень остеогенезу, які необхідно виявляти і корегувати якомога раніше [34]. Усунення кісткового дефіциту в дитинстві і в перші 20 років життя надає ключові переваги в профілактиці остеопорозу і переломів в подальшому [201]. Важливість упорядкування цих теоретичних і практичних позицій, а також їх недостатня освітленість послужила підставою для проведення огляду літератури з деяких питань остеології у дітей.

Основа нормального формування скелету та асоційованих з ним обмінних процесів лежать в генотипі і антенатальному періоді розвитку індивідуума. Вкрай важливою є генетична схильність [15].

На підставі аналізу багатьох факторів J. Q. Feng та співавт. (2013) було сформовано думку, що близько 80% кісткової маси індивідуума залежить від генотипу і лише 20% від навколишнього середовища та рівня статевих гормонів в пубертаті [215]. В свою чергу, М.А. Лучинський та В.М. Лучинський (2013) додали, що навколишнє середовище не менш важливе, ніж генетичні чинники [20]. Діти з поганими соціальними умовами життя незалежно від статі мають нижчу МЩК, ніж діти з сімей з високим соціальним статусом [61].

На забезпечення фізіологічного характеру остеогенезу впливає перебіг внутрішньоутробного розвитку [289], характер вигодовування [305]. В перші 4 роки життя, у дітей накопичується 26% кісткової маси дорослих [152], а ще 60% - в перипубертатному періоді [227].

Отже, найбільш інтенсивні процеси накопичення кісткової маси відбуваються у дітей в перипубертаті, а в даному віковому періоді неможливо виключити статеве диференціювання даного процесу через участь у остеогенезі статевих гормонів. Однак L. Calderón-Garcidueñas та

співавт. (2013) встановили, що у дітей і до періоду статевого дозрівання вже мають місце статеві відмінності в будові тіла і кісткової тканини, але причини цього феномену авторам лишилися невідомі [147]. У їх дослідженні показано, що у дівчаток 7-8 років відзначалася велика щільність попереково-крижового відділу хребта, але істотно менш щільна кісткова тканина загального скелету і шийки стегна, ніж у хлопчиків. Водночас, в іншому дослідженні у дітей старше 6 років і підлітків статевих відмінностей у загальному обсязі кісткової маси виявлено не було, але вони спостерігалися в мінеральній щільності локальних ділянок кісток [251]. Для дітей 4-6 років стать, вік і зріст є важливими клінічними параметрами оцінки стану кісткової системи, а низькі показники лінійної довжини кістки можуть бути маркерами дефіциту вітаміну Д [95]. Крім довжини тіла, збільшенню МЩК сприяє збільшення маси тіла, індексу маси тіла і маси жирової тканини [151]. У пацієнтів з повторними переломами підвищення маси тіла збільшує їх ризик з локальним зниженням МЩК [226].

Зв'язок антропометричних показників з порушенням формування кісткової тканини зумовив вивчення впливу на неї та інших параметрів, тим більше, що діти з частими переломами мають меншу МЩК по відношенню до розмірів всього тіла, що може бути однією з вікових особливостей розвитку скелету [202]. Тобто, збільшення пористості кортикальної частини кістки у дітей може бути результатом тимчасової фізіологічної невідповідності максимуму довжини кістки та її маси в процесі інтенсивного зростання, а переломи у дітей є проявом підвищеної пористості кістки як невідповідність між довжиною кістки та її щільності [195], внаслідок чого, вивчення антропометричних параметрів в динаміці дорослішання дитини є вкрай важливим. На сьогодні є загально прийнятим, що стать, вік і зріст є клінічними параметрами оцінки кісткового здоров'я у дітей [176].

Велике значення щодо щільності кісток у дітей має час народження та кліматичне місце проживання [141]. Так, діти, що народжені з листопада по березень, мали концентрацію вітаміну Д в крові на 11,3 нг/мл нижче, ніж діти, які народжені з квітня по жовтень [141]. Важливим чинником нормального остеогенезу є збалансованість дієти і достатня фізична активність [285]. Діти, які не вживають молочних продуктів, також мають знижену МЩК [83].

На процеси остеогенезу впливає й стан здоров'я дітей, у яких остеопороз супроводжує перебіг багатьох хронічних захворювань, що пов'язано як з їх патогенезом, так і з терапією, яку отримують пацієнти [149]. Серед критеріїв сповільненої мінералізації скелету у дітей рекомендують відзначати затримку біологічного дозрівання, дисгармонічний морфофункціональний розвиток, зниження товщини підшкірно-жирової клітковини, знижену м'язову силу рук, затримку прорізування і росту зубів з наявністю карієсу [149].

Важливими факторами, що призводять до розвитку остеопенії та остеопорозу в дитячому віці є глюкокортикоїдна терапія запальних захворювань; обтяжений сімейний анамнез, порушення харчування зі зниженим споживанням продуктів, що містять кальцій і фосфор, вітаміну Д або порушенням їх всмоктування; вживання наркотиків і алкоголю батьками; тривала іммобілізація (більше 3 місяців) [264].

Таким чином, сучасні погляди на остеогенез у дітей сформовані на основі уявлення про нього як про системний процес, що віддзеркалює розвиток здорового організму. Багато станів, що здатні вплинути на генетичні, фенотипічні та екологічні умови життєдіяльності дитини, відбиваються на розвитку процесів формування скелету, раніше чи пізніше призводячи до недостатності МЩК. І, навпаки, зміни в кістковій системі можуть зумовити порушення гомеостазу організму, що зростає, визначаючи подальше прогресування як локального, так і системного дисбалансу.

На сьогодні немає консенсусних даних щодо визначення, лікування та профілактики дефіциту кісткової тканини у дітей, інтерпретація яких тісно залежить від антропометричних параметрів, статі і віку. Невизначеність у термінології [195], нечіткість причинно-наслідкових зв'язків [141], взаємозумовленість з багатьма ендо- та екзогенними факторами, відсутність загальноприйнятого стандарту діагностичних рішень на тлі динамічних процесів резорбції, моделювання та ремоделювання кісткової тканини пояснюють підвищений інтерес дослідників до проблеми вивчення метаболічних основ остеогенезу у дітей при різних фізіологічних та патологічних станах.

## 1.2. Особливості кісткового метаболізму у дітей та інформативність визначення його біохімічних характеристик

Фізіологічна мінералізація кістки відбувається шляхом залучення до неї кальцію і фосфору з системного кровообігу, в результаті чого формується дефіцит цих мінералів в позаклітинній рідині, що приводить до стимуляції секреції ПТГ [260]. Так як ПТГ є важливим учасником кісткової резорбції, то в нормальних умовах вона йде вслід за мінералізація. Це призводить до зниження МЩК в тих ділянках кістки, де відбувається ремоделювання, зменшуючи кісткову масу і міцність. Даний процес не становить небезпеки, якщо він нетривалий (транзиторне ремоделювання в процесі зростання в дитячому віці). Однак при недостатньому надходженні кальцію таке ремоделювання призводить до підвищеної ламкості кістки [260]. У процесі оновлення кісткової тканини беруть участь клітини двох типів – остеобласти, що продукують кістковий матрикс, і остеокласти, які відповідають за резорбцію. На активність і диференціювання цих клітин впливають різні біологічні медіатори. Так, кальцитріол ( $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ) індукує формування попередників остеобластів. Потім через періодичну біомеханічну стимуляцію шляхом гідростатичного

тиску в присутності  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  зміцнюються остеоцити і ущільнюється кісткова тканина [260].

До числа основних маркерів стану кісткового метаболізму у дітей експерти пропонують відносити кісткову фракцію ЛФ, остеокальцин, тілопептиди колагену 1 типу, ПТГ,  $25(\text{OH})$ -вітамін Д<sub>3</sub>, сироваткові кальцій і фосфор [93]. Кальцій в кістковій тканині відіграє подвійну роль: бере участь у побудові мінерального матриксу кістки та є непрямим регулятором ремоделювання скелету, має антирезорбтивний ефект і зменшує концентрацію ПТГ [127].

Для нормального засвоєння кальцію необхідно достатнє надходження з їжею білка, який є фактором, що поліпшує кісткові індекси у дітей і анаболічно впливає на кісткову тканину. У той же час при збільшеному введенні в раціон тваринного білка відзначається посилення втрати кальцію з сечею на 50%, що може призводити до кісткової резорбції [170]. При дослідженні кісткових запасів кальцію не обов'язково досліджувати вміст іонізованого кальцію, який інформативний для оцінки стану гомеостазу, а достатньо вивчати загальний кальцій сироватки, що є показником наповнення «кальцієвого депо» [239].

Крім кальцію ключовим мікроелементом для остеогенезу є фосфор, здатний безпосередньо змінювати секрецію ПТГ. Підвищення кількості фосфатів у дієті підвищує секрецію ПТГ незалежно від рівня кальцію або кальцитріолу і збільшує продукцію останнього в нирках. Коливання рівня фосфору навіть у межах нормальних значень може пошкоджувати сироватковий рівень кальцитріолу [178].

Більш ніж 90% органічного матриксу кістки складаються з колагену 1 типу. При підвищеній резорбції кістки колаген 1 типу руйнується швидше і підвищується рівень його фрагментів у крові [8]. Особливо це відноситься до С-тілопептиду, який є тим маркером, що характеризує резорбцію колагену 1 типу в кістках. У здорових дітей 2-18 років встановлено, що вміст С-тілопептиду колагену 1 типу та кісткової фракції

лужної фосфатази знижується зі збільшенням віку дитини. Пік обох маркерів спостерігається в пубертаті у дівчаток 8-13 років і хлопчиків 10-15 років. Після цього періоду в обох статей вміст цих маркерів знижується, однак у дівчаток це відбувається на 2-3 роки раніше, ніж у хлопчиків, паралельно із статевим дозріванням. Лікування вважається ефективним, якщо рівень С-тілопептиду колагену 1 типу знижується протягом 3-6 місяців терапії [236].

Найбільш важливим з неколагенових білків матриксу кістки є остеокальцин, що синтезується остеобластами в процесі утворення нової кістки під стимулюванням вітаміном Д [170]. Після виходу з остеобластів, остеокальцин не тільки вбудовується в матрикс кістки, але також виділяється у кровообіг. Остеокальцин – чутливий маркер метаболізму кісткової тканини, його концентрація в крові відображає метаболічну активність остеобластів кісткової тканини. У дітей підвищення концентрації остеокальцину та термінального тілопептиду колагену 1 типу є маркерами зниження кісткової маси [168]. Інгібуючу дію на активність остеобластів, що продукують остеокальцин і його вміст у кісткової тканини і плазмі, надає високий рівень в крові ПТГ. При активному рахіті рівень остеокальцину може не підвищуватися і тому даний маркер не може використовуватися для діагностики цього захворювання [215].

Паратгормон – важливий елемент формування кісток, що поліпшує їх будову і геометрію. Секреція ПТГ регулюється кількістю надходження кальцію і гальмується при його достатньому введенні [241].

Маркером запасів вітаміну Д в організмі є сироватковий рівень 25(ОН)D. Плазмова концентрація 25(ОН)D забезпечує його доставку в будь-яку ділянку організму і відображає його запаси [168]. У дітей дефіцит вітаміну Д є поширеною проблемою, однак отримані дані часто є недостатньо показовими, так як на практиці мало зіставляються з паралельним дослідженням МЩК [168]. Під час проведення таких досліджень було виявлено, що у дітей сироваткова концентрація вітаміну

Д прямо корелює з МЩК [313]. З більш низькою концентрацією 25(OH)D насамперед були асоційовані зимовий сезон і високий індекс маси тіла [296].

Відомо, що близько 80% вітаміну Д, що надходить до організму, виробляється в шкірі під дією сонячного світла в ультрафіолетовому діапазоні, Пік концентрації в плазмі відзначається через 1 місяць після впливу УФО. Інша кількість надходить з продуктами харчування. Вітамін Д, одержуваний з їжі, може бути як у вигляді Д<sub>2</sub> (ергокальциферолу), так і у вигляді Д<sub>3</sub>, який в достатній кількості міститься в небагатьох продуктах – жирна риба, риб'ячий жир і яйця [313].

Формування активного метаболіту вітаміну Д 1,25(OH)<sub>2</sub>D, відомого як кальцитриол, регулюється ПТГ і фосфатами плазми в умовах високої концентрація першого і низької концентрації другого. Після інкубації 25(OH)D 31α-гідроксилазою остеобласти продукують достатню кількість 1α,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, що підвищує активність ЛФ, кількість остеокальцину і мінералізацію кістки [313].

Практично важливо, що концентрація 1,25(OH)<sub>2</sub>D не відображає стан запасів вітаміну Д внаслідок декількох причин. Це швидкий період напіврозпаду (4 години в порівнянні з 2-3 тижнями у 25(OH)D); низька циркулююча концентрація, яка в 1000 разів менше, ніж концентрація 25(OH)D; жорстке регулювання рівня в крові під впливом ПТГ, кальцію і фосфатів; нормальний плазмований рівень при легкій та середнього ступеню остеомаляції на тлі вторинного гіперпаратиреозу; вироблення 1α,25(OH)<sub>2</sub>D периферійними тканинами для своїх локальних потреб [274]. Тому вимірювання вмісту 1,25(OH)<sub>2</sub>D є інформативним для діагностики придбаних та спадкових захворювань метаболізму 25(OH)D і фосфатів [274].

Таким чином, дослідження сироваткового рівня 25(OH)D надає можливість кращої оцінки стану забезпеченості дитини вітаміном Д. Під дефіцитом вітаміну Д у дітей і дорослих мається на увазі клінічний

синдром, що розвинувся внаслідок низького рівню циркулюючого 25(OH)D [59].

Дефіцит вітаміну Д підвищує рівень ПТГ, що призводить до кісткової резорбції, остеопорозу і переломів. Рівень ПТГ починає підвищуватися при концентрації вітаміну Д менше 30 нг/мл. Поширеність недостатності вітаміну Д (менше 30 нг/мл) в США серед дітей 1-11 років становить 63-73% з більш негативними показниками серед дівчаток [244]. Основними факторами ризику є – зимова пора року, зменшення фізичної активності та перебування на свіжому повітрі, низьке соціально-економічне становище, жіноча стать. Введення вітаміну Д знижує рівень ПТГ, підвищує МЩК і знижує ризик переломів [244].

У 52,1% здорових дітей раннього віку виявлено сироватковий дефіцит вітаміну Д з підвищенням вмісту ПТГ. У школярів на тлі зниження вмісту в крові 25(OH)D та підвищення ПТГ реєструвалися клінічні симптоми дефіциту вітаміну Д. У 73% здорових дівчаток пубертатного віку був виявлений субклінічний дефіцит 25(OH)D, а у 17% – більш тяжкий, який був асоційований з такими станами як рахіт і остеомалаяція [164].

Найбільші дискусії в світовій літературі викликають питання про поняття норми, недостатності та дефіциту вітаміну Д у дітей. На ранніх стадіях дефіциту вітаміну Д відзначається зниження концентрації кальцію і підвищення ПТГ, при погіршенні ситуації рівень останнього зростає [246]. У результаті цього концентрація кальцію в крові нормалізується, а концентрація фосфору знижується. При подальшому прогресуванні дефіциту концентрація кальцію зменшується і підвищується ризик переломів [246]. Повна забезпеченість вітаміном Д досягається при його рівні в сироватці в межах від 20 до 30 нг/мл, на які припадає пік засвоєння кальцію, а швидкість наростання в сироватці крові прийнятого всередину 25(OH)D приблизно дорівнює 0,4 нг/мл/мкг/добу, тобто споживання 100 МО/добу вітаміну Д збільшує рівень 25(OH)D в сироватці крові менше ніж на 1 нг/мл [246].



Для зниження ризику переломів мінімальний рівень 25(OH)D повинен бути 70-80 нмоль/л (28-32 нг/мл). При цьому, вітамін Д3 (холекальциферол) більш ефективний, ніж вітамін Д2 (ергокальциферол), так як краще підвищує рівень 25(OH)D в крові. Активний метаболіт вітаміну Д – кальцитріол – також менш ефективний при профілактиці остеопоротичних переломів, ніж Д3. Недостатність вітаміну Д визначалася як сироватковий рівень 25(OH)D в межах 21-29 нг/мл [181].

З точки зору експертів Американської Академії педіатрії (2008) мінімальний сироватковий рівень 25(OH)D у дітей повинен бути 50 нмоль/л (20 нг/мл), при цьому обов'язковим є дослідження рівня ПТГ і МЩК кожні 6 місяців [75]. На думку М. Misra та співавт. (2008) мінімальний сироватковий рівень 25(OH)D для всіх людей, включаючи дітей повинен бути більше 75-80 нмоль/л [295]. На думку Л. В. Квашніної, Т. А. Поліщук (2010) необхідний сироватковий рівень 25(OH)D у дітей – 30-40 нг/мл [14]. Більш того, сезонні коливання рівня 25(OH)D у дітей не забезпечують його рівня 50 нмоль / л протягом цілого року, що призводить до значного ризику для здоров'я [223].

Таким чином, на сьогодні багато експертів не мають однакової думки щодо критеріїв дефіциту вітаміну Д. Наведені дані різних досліджень демонструють, що вивчення тільки одного показника може бути недостатнім, вони повинні оцінюватися в комплексі паралельно з клінічними та інструментальними методами. Тому, для об'єктивізації оцінки отриманих результатів обстеження рекомендоване комплексне дослідження декількох маркерів одночасно [87].

До числа біомаркерів нормального функціонування вітаміну Д у дітей відносяться – плазмова концентрація 25(OH)D (вказує на забезпеченість цим вітаміном), ПТГ (вказує на стан функції вітаміну Д), наявність або відсутність рахіту (результат ефективності) [85]. Однак у різномірних групах не у всіх випадках кожен з цих маркерів може бути надійним, що вимагає врахування додаткових характеристик [85]. Зв'язок

сироваткових рівнів вітаміну Д і ПТГ визначив поняття недостатності вітаміну Д у вигляді вторинного гіперпаратиреозу, який є головним неклінічним маркером зниження МЩК, підвищеного ризику остеопорозу і переломів [267]. Тобто, основними індикаторами запасів вітаміну Д є циркулюючий 25(OH)D і ПТГ [210]. Для дітей ці параметри остаточно ще не визначені [96].

Таким чином, дослідження біохімічних маркерів кісткового метаболізму надає цінну інформацію як для оцінки стану скелета у дітей, так і для моніторингу ефективності проведеної терапії [105]. Біохімічні маркери більш лабільні і дозволяють динамічно спостерігати за процесом лікування. Це потрібно з практичної мети, так як оцінка ремоделювання більш оперативна і не менш важлива, ніж оцінка МЩК – ремоделювання швидше відображає ефекти терапії, ніж зміна маси кістки [105].

Доведено, що дослідження 25(OH)D і 1,25(OH)<sub>2</sub>D, ПТГ і маркерів кісткового метаболізму (ЛФ, тілопептиду колагену 1 типу, остеокальцину) дозволяє контролювати та оцінювати ефективність лікування дітей вітаміном Д [113], а також вплив іншої медикаментозної терапії на кісткову тканину [140].

Однак поки є невирішеними проблеми при оцінці вітамін Д-статусу і при визначенні 25(OH)D в плазмі. По-перше, дефіцит або недостатність визначається за референтними значеннями в нормальній популяції [187]. Використання зниженого рівня такого показника не завжди є вірним, оскільки рівень 25(OH)D в плазмі залежить від екологічних факторів (сезон, місцеві особливості погоди, географічна широта), індивідуальних особливостей стилю життя (одяг, дієта, кількість часу перебування на сонячному світлі) і особистості (раса, пігментація шкіри, товщина шкіри і вік) [187]. Ще одна проблема – це можливість прогнозування майбутніх запасів вітаміну Д з урахуванням встановленого вихідного індивідуального рівня [232].

У зв'язку з цим, у здорових дітей маркери кісткового метаболізму можуть використовуватися для контролю ефективності терапії, але не для остаточної діагностики. Показники гомеостазу кальцію, такі як сироватковий кальцій, магній, фосфор, 25(OH)D, ПТГ і співвідношення кальцій / креатинін у сечі безпосередньо не відображають кістковий метаболізм. Вони можуть використовуватися, коли МЩК є зниженою, але тільки як доповнення до об'єктивного інструментального дослідження [297]. Враховуючи ці проблеми необхідне дослідження маркерів кісткового метаболізму у дітей конкретного регіону та віку в залежності від стану здоров'я в комплексі з даними МЩК, що дозволить розробити чіткі рекомендації з ранньої діагностики, профілактики та лікування порушень остеогенезу.

### 1.3. Особливості денситометричного дослідження та оцінки стану мінеральної щільності кісткової тканини у дітей

При оцінці стану кісткових структур і діагностики їх порушень велике значення традиційно мають рентгенографічні дослідження [19]. Крім них на сьогодні з'явився ряд інших методів визначення МЩК, які включають: кількісну морфометрію хребта, радіограмметрію, радіографічну фотоноденситометрію, радіографічну абсорбціометрію, одноенергетичну фотонну абсорбціометрію, двохфотонну абсорбціометрію і самий останній та найбільш досконалий метод – двохенергетичну рентгенівську абсорбціометрію (DXA). Метою проведення DXA є виявлення осіб, які мають підвищений ризик переломів; визначення загрозливого зниження кісткової маси, а також правильне призначення і контроль лікування [222]. Найбільш часто DXA досліджує ділянки проксимальних відділів стегнових кісток і поперекового відділу хребта. Це обумовлено тим, що втрати кісткової маси гетерогенні і між двома точками визначення існують певні відмінності, що вимагає проведення цих

досліджень одночасно [129]. Доведено повну відповідність результатів денситометрії гістоморфометричній картині, що дозволяє говорити про DXA як про надійний метод діагностики остеопорозу [129]. У дітей DXA є інформативним методом дослідження МЩК, однак вимагає додаткового відпрацювання нормальних значень [175].

Оцінка МЩК за допомогою звичайних рентгенограм також залишається інформативним методом контролю стану кісток скелету [54], але тільки їх кортикальних зон. А так як остеопороз переважно вражає трабекулярну зону, то рентгенометрія може не виявляти остеопоротичні зміни до моменту ураження кортикальної ділянки, що відбувається тільки при ураженні більш ніж 30% кісткової тканини, тобто тоді, коли остеопороз вже є вираженим [106].

Внаслідок наявності різних методів вимірювання залежно від виду і типу денситометрів, найбільш прийнятним способом вимірювання мінеральної щільності кісткової тканини є оцінка з використанням стандартизованих T- і Z-критеріїв [130]. T-критерій являє собою кількість стандартних відхилень (SD) вище або нижче середнього показника для піку кісткової маси молодих жінок, і тому не може використовуватися у дітей. Z-критерій являє собою кількість стандартних відхилень вище або нижче середнього показника для осіб аналогічного віку [130]. Середній Z-критерій для будь-якої вікової групи дорівнює 0. Z-критерій для обстежуваних, мінеральна щільність кісткової тканини яких нижче за середній показник для інших осіб такого ж віку, становить  $-1$  [130].

Своєчасне виявлення порушення МЩК у дітей дозволяє зберегти кісткове здоров'я, тому вже в дитячому віці показане проведення такого дослідження [17]. Початок проведення превентивних заходів у дитячому віці є ключовим фактором контролю порушень кісткової системи і безпосередньо залежить від знань педіатрів з цього питання [2]. Було встановлено, що зниження МЩК у дітей асоційоване з більшою частотою переломів і є чинником підвищеного ризику переломів [97].

Додаткові складнощі викликає те, що можливості інструментального дослідження МЩК у дітей мають певні обмеження, так як часто на дитячий вік екстраполюються дані досліджень дорослих пацієнтів і тому основні поняття у дітей визначені недостатньо чітко [130]. Дані денситометрії у дітей не однозначні, з огляду на те, що остаточно не розроблені усі параметри, а оцінка Z-критерію вимагає подальшого вдосконалення та уніфікації в залежності від віку та статі дитини [130].

На даний момент, згідно позиції Міжнародного товариства з клінічної денситометрії (2013) у дітей і підлітків (юнаки та дівчата молодше 20 років) немає чітких денситометричних критеріїв діагностики остеопорозу [160]. Якщо Z-критерій менше  $-2,0$  SD, то це характеризується як «вікове зниження МЩК», отже, тільки цей критерій може оцінюватися при обстеженні дітей. У зв'язку тим, що зниження величини Z-критерію не асоційоване з основним проявом остеопорозу – переломами, то, хоча Z-критерій менше  $-2$  SD розцінюється як серйозна проблема, невизначеність понять у дітей спонукають фахівців розглядати остеопороз як зниження МЩК плюс наявність клінічно значущою історії переломів [160].

Інтерпретація результатів денситометрії у дітей складна, насамперед, через їх постійне зростання і розвиток, у зв'язку з чим можливі помилки в оцінці та гіпердіагностика остеопорозу [154]. У 88% з 34 дітей 7-14 років з діагнозом «зниження МЩК» за даними DXA була виявлена як мінімум 1 помилка інтерпретації даних [154]. Найбільш частою помилкою було використання T-критерію. Інші помилки включали використання бази даних без урахування статі або етнічних особливостей, складання некоректної кісткової карти, ігнорування низького зросту і статури, а також випадки, що пов'язані з помилками статистичних вимірів. Після корекції всіх помилок тільки у 26% дітей підтвердився діагноз зниження МЩК, а у 21% він не був визначений. Точної діагностиці захворювання кістки у дітей може завадити виявлення Z-критерію вище зазначеної норми  $+2,5$  [154].

Тому використання DXA у дітей має обмежену діагностичну цінність визначення стану хребта [91]. Слабка показовість результатів денситометрії через різні розміри скелету і будови тіла у зростаючої дитини зменшує цінність цієї техніки для аналізу стану кісткової тканини та діагностики остеопорозу в педіатрії [91]. Тобто для повноцінної оцінки остеопорозу у дітей використання тільки денситометричного дослідження є недостатнім.

Але не дивлячись на це, в даний час дітям рекомендовано проводити денситометрію, в тому числі і для прогнозування ризику остеопорозу в дорослому віці, і роль даного дослідження для збереження дитячого і підліткового здоров'я є вкрай важливою, у зв'язку з чим, використання DXA дозволяє отримати цінну інформацію про фізіологічні і патологічні процеси в кістковій системі дитини [128].

Так, обстеженням здорових дітей 2-7 років було встановлено, що МЩК сильно корелює з віком, ростом, масою і індексом маси тіла, при цьому семирічні дівчатка мають МЩК достовірно вище, ніж хлопчики [222]. Виявлена статистично значуща кореляція між мінеральною щільністю поперекових хребців та шийки стегна, віком дітей і їх зростом, при цьому у здорових дітей 5-13 років найбільше статеве розходження мала щільність субкраніального відділу хребта, а найменше – індекс всього тіла [207]. Обстеження дітей денситометричним методом дає чимало важливої інформації про віково-статеві аспекти формування скелету в нормі. Не менш значущими є результати, які можна отримати при вивченні МЩК у дітей з різними патологічними станами [140]. Однак дана методика вимагає обов'язкової клінічної інтерпретації, особливо при обстеженні дитини [230].

Таким чином, денситометрія взагалі і DXA, зокрема, є найбільш показовим методом для вимірювання морфологічних характеристик кісткової маси у дітей [36], але оскільки інформативність методу у дітей менш очевидна, ніж у дорослих, то діагноз «остеопороз» у дитини не

повинен формуватися тільки на основі даних денситометрії. З представлених досліджень видно, що денситометричне дослідження кісткової системи у дитини здатне охарактеризувати тільки одну зі сторін процесів остеогенезу у фізіологічних або патологічних умовах. Причинами цього є як біологічні фактори (мінливі параметри зростання і розвитку, статеве дозрівання), так і технічні (незначна база даних нормативів кісткових індексів, складність інтерпретації результатів). Дослідження в даній області продовжують проводитися для уточнення параметрів норми і патології у здорових дітей, а також за наявності у них різних рекурентних або хронічних захворювань. Важливим інформативним діагностичним доповненням у розумінні процесів, що відбуваються у дітей з частою повторною або хронічною запальною патологією, є дослідження впливу на стан кісткової тканини імунно-метаболических взаємодій.

#### 1.4. Остеогенез та імунні процеси у дітей

Кісткова тканина важлива не тільки як скелетна система, депо мінеральних речовин і джерело гемопоезу, а розглядається як багатофункціональний орган, близько пов'язаний з імунною системою, клітини якої з'являються в кістковому мозку і в подальшому заповнюють його [212]. На моноцитах виявлена експресія генів, типових для остеобластів, а у відсутності або В-, або Т-клітин розвивається остеопороз. Ці спостереження стали передумовою розвитку такого розділу імунології як «остеоімунологія» [99].

Чіткий зв'язок кісткової та імунної систем простежується в походженні і взаємовідносинах клітинних елементів та механізмів міжклітинної взаємодії [212]. Остеобласти походять з мезенхімальних стовбурових клітин, в той час як остеокласти розвиваються з гемопоетичних попередників гранулоцитарно-макрофагального паростка, продукуючи ті ж цитокіни, що і моноцити. Для стимуляції активності

остеокластів остеобласти продукують ІЛ-6, що при деяких захворюваннях, які характеризуються підвищенням рівня цього цитокіну (множинна мієлома, ревматоїдний артрит), підсилює процеси резорбції кістки. У дітей з остеопорозом є підвищеними рівні ІЛ-6 та ІЛ-1, що беруть участь у зниженні кісткової маси [63]. Диференціація остеокластів з мієлоїдних попередників індукується активованими Т-лімфоцитами, які здійснюють і наступну активацію остеокластів [261]. Циркуючі Т-лімфоцити виробляють ІФН- $\gamma$ , який здатний порушувати кістковий метаболізм, призводячи до зниження МЦК [180]. Цьому суперечать дані інших дослідників, згідно яких ІФН- $\gamma$  пригнічує остеокластогенез [266] і має захисний ефект щодо кісткової деструкції [255]. Встановлено, що ІЛ-4 та ІЛ-10 [214] також інгібують остеокластогенез.

Таким чином, фактори активації Т-клітин беруть безпосередню участь у регуляції процесів резорбції і формування кісток і при цьому самі залежать від обміну кальцію [279]. Позитивний ефект Т-клітин на остеокластогенез спостерігається в певних умовах, так як Т-клітинна регуляція диференціювання остеокластів залежить від цитокінів, які експресуються на їх поверхні, що в умовах підвищеної антигенної презентації ІФН- $\gamma$  посилює остеокластогенез зі складною регуляцією [171]. Висунуто припущення, що цей процес здійснюється за рахунок пригнічення реакції попередників остеокластів на цитокіни (ІФН- $\gamma$ ) [114]. Також у osteoімунологічній регуляції беруть участь інтерферони 1 типу [207].

Важливу роль у розвитку втрат кісткової тканини грає ФНП- $\alpha$  [123]. Він активує остеокласти, пригнічує формування кістки і сприяє кістковій резорбції, збільшуючи ризик розвитку остеопорозу та руйнування кістки, при цьому зниження вмісту прозапальних Th1-цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-6, ФНП- $\alpha$ ), молекул адгезії призводить до захисту від втрати кісткової маси [206].

Інтерлейкін-6 – один з білків міжклітинної взаємодії (цитокінів), який секретується при запаленні [278]. Підвищення рівня ІЛ-6 в крові



спостерігається при синдромі відміни кортикостероїдів, а також при запальних процесах, інфекціях, травмах. Він відіграє центральну роль в патогенезі остеопорозу з підвищеною резорбцією кісткової тканини та регулюванням диференціювання попередників остеокластів у зрілі клітини, підсилюючи проліферацію попередників гранулоцитарної і макрофагальної клітинних ліній і стимулюючи резорбцію кістки остеобластами [278].

При запаленні ФНП та ІЛ-6 секретуються послідовно, але останній здатний регулювати запальний процес як у бік його активації, так і пригнічення [179]. Він виробляється не тільки клітинами імунної системи, але й остеобластами. Цитокіни, подібні ІЛ-6, відіграють важливу роль в гомеостазі кісткової тканини, стимулюючи розвиток остеокластів [179]. Достовірна динаміка збільшення секреції ІЛ-6, ймовірно, обумовлена тим, що в процесі диференціювання остеокласти, за допомогою продукції ІЛ-6, регулюють процеси підготовки резорбційної лакуни до прикріплення остеобласту [220].

Прямим інгібітором остеокластогенезу і остеобластогенезу є ІЛ-10, що продукується активованими Т- і В-лімфоцитами, не впливаючи при цьому на утворення зрілих остеокластів з макрофагів [211].

Перераховані вище дані демонструють тісний клітинно-гуморальний зв'язок між механізмами імунно- та остеогенезу [153]. Дисбаланс вроджених або набутих імунних реакцій здатний зрушити тканинної гомеостаз у цих системах, призводячи до вторинних порушень їх функціонування (пригнічення або гіперактивації) [153]. Одним з очевидних маркерів подібного процесу є наявність рекурентних і хронічних запальних захворювань. При цьому слід враховувати і спосіб життя дітей з хронічними захворюваннями – зниження часу знаходження на сонячному світлі, що сприяє підвищенню ризику розвитку кісткового дефіциту через недостатність 25(OH)D, використання ліків [153].

Враховуючи такі тенденції в патогенезі імунних і кісткових порушень, цілком природно, що імуно- та остеотропна терапія здатна впливати на остеοімунологічні процеси [63]. У дітей 6-18 років з ідіопатичним остеопорозом, у яких були виявлені підвищені рівні ІЛ-6 і рецепторів до них, незначне підвищення ІЛ-1 $\alpha$  та ІЛ-1 $\beta$ , зворотна кореляція між ІЛ-6 та МЦК хребта, пряма кореляція між ІЛ-1 $\alpha$  і ПТГ після проведеного лікування підвищення МЦК супроводжувалося паралельним зниженням числа рецепторів до ІЛ-6 [63].

У синергізмі із захисною активністю імунних клітин працює вітамін Д, дефіцит якого знижує функцію натуральних кілерів. Активна форма вітаміну Д є регулятором вродженого імунітету [162]. Високий рівень вітаміна Д, утвореного в епідермісі під дією ультрафіолетових променів, лежить в основі імуносупресії. Відповідно, порушення чутливості тканин до вітаміну Д призводить до змін імунітету [265].

Так, останнім часом з'явилися дослідження про імунорегуляторну роль вітаміну Д, починаючи з періоду новонародженості, яка включає в себе індукцію імунологічної толерантності дендритних клітин, розвиток CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> регуляторних Т-клітин, Т-клітинну активацію, вплив на рівень протизапальних цитокінів [161]. Активна форма вітаміну Д підсилює протимікробну активність макрофагів, забезпечуючи нормальну роботу вродженого імунітету [301], важливого елемента імунного захисту проти патогенних мікроорганізмів особливо у дітей раннього віку [169]. В макрофагах виявлено вітамін-Д-зв'язуючий протеїн. У активованому стані дані клітини продукують 1 $\alpha$ ,25(OH) $_2$ D $_3$  і експресують рецептори до вітаміну Д, результатом чого є посилення імунної відповіді, асоційованої з CD4<sup>+</sup> Th2-типу, що може бути використано в ролі вакцинного ад'юванта для гуморальної ланки імунітету [290]. Вітамін Д може збільшувати антимікробну активність макрофагів і впливає на баланс цитокінів, які виробляються після активації Т-клітин, визначаючи виразність запальної відповіді [300]. Протимікробна дія вітаміну Д

посилюється під впливом ІФН- $\gamma$  і залежить від його вмісту в макрофагах [302].

Вітамін Д здатний впливати і на набутий імунітет. На клітинах, залучених до імунної відповіді (макрофагах, Т-лімфоцитах і зрілих CD8), знайдені рецептори до вітаміну Д, який, в свою чергу, регулює проліферацію і апоптоз Т-хелперів, тобто, в умовах нормального рівня споживання кальцію вітамін Д розцінюється як селективний імуносупресор, який стимулює продукцію ІЛ-4 і пригнічує прозапальний Т-клітинний імунітет [288].

Рецептори до вітаміну Д також експресують В-лімфоцити, інфіковані вірусом Епштейна-Барра, антигенпрезентуючі клітини і активовані лімфоцити, що змінює імунотропність вітаміну Д, біоактивний метаболіт якого починає пригнічувати продукцію антитіл і проліферацію Т-клітин з диференціюванням в Th2- фенотип, тобто вітамін Д бере активну участь у природженій імунній відповіді і тісно інкорпорований з макрофагами, з якими він пов'язаний через Toll-like-рецептори. Макрофаги синтезують 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> у відповідь на сигнали через свої Toll-like-рецептори, забезпечуючи тісний зв'язок вітаміну Д з лімфоцитами, вродженим і адаптивним імунітетом [73].

При дефіциті вітаміну Д пригнічується макрофагальна запальна відповідь, поліморфонуклеарні лейкоцити в кістковому мозку і активність Т-клітин при повторній зустрічі з антигеном. У такій ситуації цілком природно, що недостатність активного вітаміну Д призводить до імунних дисфункцій [291]. При недостатності вітаміну Д у дітей зростає тяжкість гострих інфекцій нижніх дихальних шляхів [251], збільшується частота інфекцій шлунково-кишкового тракту (ШКТ) і ЛОР-органів [294], підвищується ризик гострих інфекцій нижніх дихальних шляхів [117], збільшується захворюваність на ГРЗ та інші інфекції, слабшає вроджений імунітет і розвиваються дефекти антиген-специфічної імунної відповіді, формується хронічний перебіг захворювань [70].

У той же час доведено, що у дітей з рекурентними гострими середніми отитами, серед яких зустрічався гіповітаміноз Д, призначення вітаміну Д в дозі 1000 МО/добу відновлювало його сироватковий рівень вище 30 нг/мл і призводило до значного зниження ризику повторних епізодів захворювання [309]. При цьому, сам вітамін Д сприяв зменшенню запальної реакції дихальних шляхів епітеліальних клітин до респіраторно-синцитіального вірусу, попереджав надмірну експресію запальних цитокінів та підвищував силу «оксидантного вибуху» макрофагів і може служити профілактикою ГРЗ у дітей [292]. Застосування вітаміну Д пригнічує Th-1 і індукує Th-2 фенотип, знижує активність ФНП- $\alpha$  [321], зменшує синтез ІЛ-12 і ІФН- $\gamma$ , підвищує рівні ІЛ-4 та ІЛ-12 [304], посилює протизапальну відповідь через систему ІЛ-10 [184].

Сучасні клінічні спостереження вказують на роль вітаміну Д як регулятора імунної відповіді людини в природних умовах [316]. Часта повторна (рекурентна) захворюваність на інфекції верхніх і нижніх дихальних шляхів безпосередньо пов'язується з низьким сироватковим рівнем 25(OH)D [306], а додаткове введення вітаміну Д здатне змінювати імунну відповідь, тим самим визначаючи результат інфекційних захворювань [286]. Вітамін Д, завдяки своїй протизапальній імунній активності та здатності впливати на функціональну активність регуляторних Т-клітин, має імунорегуляторний ефект на всі ланки імунітету [183]. Безсумнівним важливим додатковим фактором, що визначає імунну активність вітаміну Д, є достатня кількість кальцію в дієті [185].

Таким чином, кісткова та імунна системи є функціонально та структурно пов'язаними. Нові дослідження в області остеоімунології дозволяють оптимізувати терапію та профілактику дитячих хвороб, що обумовлені дисфункціями імунітету, зокрема РБ та БА.

### 1.5. Особливості стану кісткової тканини у дітей із захворюваннями респіраторного тракту алергічного та інфекційного генезу

Враховуючи високу частоту і поширеність у дітей запальних захворювань органів дихання інфекційного та алергічного генезу (гострого бронхіту рекурентного перебігу або БА), важливо розглянути сучасні уявлення про стан кісткової системи при даних захворюваннях [47, 229].

У пацієнтів, хворих на БА, відсоток розвитку остеопорозу достовірно вищий, ніж у звичайній популяції, що пов'язано з меншою руховою активністю даного контингенту хворих. При цьому, ступінь мінералізації кісткової тканини у дітей за наявності БА залежав від тяжкості, а також тривалості перебігу основного захворювання [298]. У дітей препубертатного віку, хворих на БА, встановлено, що наявна у них підвищена схильність до переломів обумовлена більш низькою периостальною і ендостальною окружністю кісток і товщим кортикальним шаром, ніж у здорових дітей [298].

Вплив БА на кісткову тканину проявляється порушенням росту, диференціювання і будови кісток. У 42% хворих на БА дітей у всіх вікових періодах виявлені порушення структурно-функціонального стану кісткової тканини, які були більш виражені у хлопчиків у віці від 7 до 8, від 10 до 13 і 15 років, при тривалому перебігу захворювання, тривалому прийомі ІГКС, наявності у дитини синдрому неспецифічної дисплазії сполучної тканини, кісткових переломах в анамнезі, відставанні у фізичному розвитку [25].

В іншому дослідженні, зниження МЩК виявлено у 30,7% дітей, хворих на БА, без особливих відмінностей гормональних і мінеральних параметрів остеогенезу. При цьому у пацієнтів з більшою МЩК виявлені більш високі параметри зросту і навпаки. Встановлено збільшення активності ЛФ без достовірної зміни кількості загального кальцію з активацією кісткового формування [38].

Зниження показників лінійного зросту і МЦК зареєстроване у дітей 8-17 років з БА та супутньої алергією до коров'ячого молока, тобто додатковим чинником порушення скелету у пацієнтів з БА може бути елімінаційна дієта, яка веде до дефіциту вітаміну Д [121].

При вивченні генезу даних явищ S. G. Tangye і співавт. (2009) була встановлена єдність генетичної регуляції підвищення IgE, стану кісток і сполучної тканини при БА [263]. При дуже високому рівні IgE має місце зниження МЦК і підвищення ризику переломів, що реалізується шляхом залучення механізмів, пов'язаних з участю простагландинів і циклооксигенази [77]. Такий вплив алергічного запалення на кісткову тканину L. T. Duong (2012) частково пояснював тим, що лізосомальні протеази, які беруть участь у реалізації алергічного процесу також залучені до ремоделювання кісткової тканини [131].

Таким чином, в різних незалежних дослідженнях було встановлено, що наявність алергічного запального процесу в бронхах у дітей негативно впливає на формування кісткової тканини, приводячи до її дефіциту. Це обґрунтовує необхідність проведення стандартної терапії та профілактики солями кальцію і вітаміном Д остеопенічних станів у дітей, хворих на БА. Це підтверджується ще й тим, що низька концентрація 25(OH)D в крові прямо асоційована з наявністю БА [45] і зі зниженням функції зовнішнього дихання [192], а у пацієнтів з тяжким загостренням БА має місце недостатність вітаміну Д [299].

Вітамін Д бере участь у патогенезі БА різноспрямовано [248], а його додаткове введення здатне як позитивно так і негативно впливати на перебіг основного захворювання. Так, при обстеженні 123 6-річних дітей, хворих на БА і алергічний риніт, O. Väsk і співавт. (2009) встановили, що маніфестація цих захворювань більш часта у пацієнтів з підвищеним споживанням вітаміну Д на першому році життя [126]. Одним з пояснень подібної ситуації може бути те, що з наявністю БА генетично асоційовані різні варіанти рецепторів до вітаміну Д, які залучені до етіології і

патогенезу даного захворювання [82]. У хворих на БА дітей вміст 25(OH)D зворотно пропорційний рівню загального сироваткового IgE і периферичної еозинофілії [250]. Але за даними С.А. Camargo Jr. і співавт. (2011), рівень 25(OH)D в пуповинній крові новонароджених зворотно пов'язаний з ризиком розвитку частих респіраторних інфекцій в подальшому без збільшення ймовірності захворювання на БА [116].

Таким чином, результати спостережень демонструють, що у хворих на БА дітей можуть мати місце порушення остеогенезу у вигляді дефіциту зросту, зниження мінералізації кістки і підвищення частоти переломів, що вимагають корекції, але залишають багато дискусійних питань. Водночас, дефіцит вітаміну Д збільшує ризик респіраторних інфекцій у дітей, провокує задишку, що є схожим з епізодом БА [158]. Достатня забезпеченість вітаміном Д здатна зменшувати захворюваність на респіраторні інфекції, що призводять до загострення БА у дітей [157]. І дійсно, результати останніх досліджень показали, що хворі на БА діти з більш високим рівнем сироваткового 25(OH)D менш схильні до розвитку тяжких загострень [108] і рідше хворіють на респіраторні інфекції [235].

Взаємозв'язок тривалого алергічного запального процесу в бронхах з респіраторною інфекцією, обумовлює необхідність вивчення сучасного стану проблеми формування скелета у дітей з частими епізодами інфекційних захворювань органів дихання [158].

Взаємодія бронхолегеневої і кісткової систем починається ще в перинатальному періоді, коли альвеолярні клітини 2 типу починають виділяти активну форму вітаміну Д<sub>3</sub> –  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  [258]. Після його локального перетворення в високостабільний  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{-}3\text{-epi-D}_3$ , він здатний підвищувати синтез фосфоліпідів сурфактанту, індукувати експресію генів сурфактанту на альвеолоцитах, підвищувати синтез протеїнів сурфактанту, тобто активно брати участь у роботі органів дихання [258]. Дефіцит вітаміну Д асоційований з підвищенням частоти

інфекцій респіраторного тракту у дітей, а також зі смертністю від цих захворювань [258]. У дітей при частому повторному обструктивному бронхіті, додатковим негативним фактором для кісткової системи дитини є наявність дисбалансу мінеральних речовин [42].

В цілому досліджень, присвячених проблемі порушень остеогенезу у дітей на тлі рекурентних форм гострих бронхітів недостатньо [213]. Порушення кісткової тканини виявляється поширеним станом серед пульмонологічних хворих, що здатний до відновлення після терапії основного захворювання [194]. Так, у дітей, які отримували 1200 МО / добу вітаміну Д з грудня по березень порівняно з плацебо на 42% знижувався ризик захворювання на ГРЗ [235]. Відновлення сироваткового рівня 25(ОН)Д вище 30 нг/мл у дітей з рекурентним гострим середнім отитом в більшості випадків приводило до зниження захворюваності [125]. Застосування вітаміну Д взимку значно знижувало ризик ГРВІ серед дітей з дефіцитом даного нутриєнту [234].

Таким чином, аналіз представлених робіт свідчить, що алергічний та інфекційний запальний процеси в бронхіальному дереві чинять негативний вплив на кісткову тканину. При цьому прийом короткодійних бета-агоністів (але не пролонгованих інгаляційних бета-агоністів, холінолітиків, кромонів, Н1-гістаміноблокаторів, орального теофіліну і антагоністів лейкотрієнів) погіршує стан кісткової тканини і асоційований з підвищеним ризиком переломів, тобто важливе місце в стані остеогенезу у пацієнтів з бронхітами алергічного та інфекційного генезу займає терапія основного захворювання [317].

Найбільшою проблемою в даному аспекті є те, наскільки безпечна для стану скелета дітей з бронхіальною патологією рекомендована терапія ІГКС [317]. Однозначної відповіді на це питання поки не отримано. Одним із частих ускладнень системного ефекту кортикостероїдів є остеопороз, пов'язаний з порушенням утворення кісткової тканини через інгібування остеобластів і посилення їх апоптозу, прискорення кісткової резорбції,



зниження всмоктування кальцію в ШКТ, підвищення екскреції кальцію в нирках, гноблення вироблення статевих гормонів [317].

Системне всмоктування ІГКС з ротової порожнини залежить від препарату і становить від <1% до 26% від проінгальованої дози. Для активних форм беклометазону діпропіонату та монопропіонату цей показник становить 26%, для флунізоліда 7% [177]. Найменша резорбтивна активність відзначена у флутіказона пропіонату та ціклезоніда і становить менше 1%. Для мометазону фууроату ці дані ще остаточно не встановлені і уявляються як 1%, проте в одному дослідженні цього препарату його системне всмоктування представлено на рівні 11% [177].

Існує думка, що ІГКС можуть індукувати остеопороз [186]. Вони здатні знижувати кістковий метаболізм, особливо у період зростання дітей, а при використанні у великих дозах можуть зменшувати лінійну довжину кісток [86].

Суттєве значення може мати доза препарату і тривалість його використання. Ще не достатньо даних про вплив ІГКС в стандартних дозах протягом 1-2 років на МЩК, лінійну довжину кісток і частоту переломів у дітей. Має місце зв'язок між остеопенією у пацієнтів, хворих на БА, і тривалістю застосування ІГКС (більше 12 місяців), не пов'язаний з дозою ІГКС, віком, статтю, тяжкістю та тривалістю захворювання [272]. Низький ризик розвитку остеопенії має місце у дітей, що одержують менше 400 мкг інгальційного беклометазону на день, середній ризик – понад 400 мкг, високий ризик – при системній терапії [110]. Тобто, високі дози ІГКС можуть бути фактором підвищеного ризику переломів з його посиленням при тривалому використанні [272].

Потенційно ІГКС мають можливість зменшувати приріст МЩК у хлопчиків (але не у дівчаток), але цей негативний ефект є мінімальним. Немає різниці в МЩК і показниках маркерів кісткового метаболізму у дітей, які отримували ІГКС постійно (6 місяців) або епізодично при загостренні, але у всіх цих дітей МЩК відрізнялася від здорових [134]. На

думку Н.W. Kelly та співавт. (2012) використання ІГКС у дітей у препубертатному періоді супроводжується зменшенням параметрів росту в дорослому віці [134]. Однак в іншому дослідженні впливу ІГКС на ріст та зниження МЩК не було виявлено [225].

Деякі дослідження підтверджують, що користь від застосування ІГКС перевершує потенційні несприятливі результати і ризики, пов'язані з неконтрольованою астмою [24]. Профілактику остеопорозу рекомендується починати через 3 місяці після початку використання ІГКС одночасно з контролем показників росту і маркерів кісткового метаболізму [85].

Таким чином, аналіз літературних джерел показав, що на стан кісткової тканини у дітей чинить негативний вплив як інфекційне, так і алергічне запалення бронхів. Причини такого ефекту багатофакторні і мають відмінності в залежності від характеру патологічного процесу і методів проведеної терапії. Однак існує недостатня кількість досліджень з даної проблеми у дітей, не запропоновані уніфіковані підходи для об'єктивної оцінки стану кісткової тканини у дітей, хворих на БА або РБ, а також контролю проведеної остеотропної терапії. Практично не висвітлені питання, які стосуються вікових і статевих особливостей формування втрат МЩК у дітей з різними типами запального процесу в бронхах, що вимагає проведення подальших досліджень з даної проблеми.

#### 1.6. Сучасні підходи до терапії та профілактики порушень остеогенезу у дітей

Нормальне формування скелету у дітей є найважливішим компонентом системних процесів розвитку здорового організму. Незважаючи на безліч елементів, що беруть участь у остеогенезі, і складових речовини кістки, при лікуванні та профілактиці порушень кісткоутворення основна увага лікарів традиційно направлено на корекцію

рівня кальцію і вітаміну Д – двох суттєвих компонентів кісткового моделювання та ремоделювання [149].

Рецептори до вітаміну Д поширені в тканинах людини та локалізовані як в класичних органах-мішенях (кишечник, кістки, нирки, паращитоподібні залози), так і в інших тканинах, що включають імунну систему [97], а тому на стан кальцієвого гомеостазу впливають багато органів і систем [217].

У світовій практиці обговорюється питання щодо режиму застосування вітаміну Д. Універсальної схеми і дози введення вітаміну Д поки немає, при цьому необхідно враховувати, що у деяких дітей існує небезпека розвитку гіперкальціємії і просте нарощування концентрацій остеотропних факторів може бути небезпечним [124]. Однак, О. В. Тяжка та З. В. Сельська (2014) встановили, що для дітей з алергічними захворюваннями із встановленим дефіцитом вітаміну Д велика доза 4000-5000 МО холекальциферолу при застосуванні протягом 2 місяців є абсолютно безпечною та не призводить до гіпервітамінозу Д [46].

На думку L. M. Gartner, F. R. Greer (2013), мінімальна лікувальна доза вітаміну Д, яку щодня повинні отримувати діти, починаючи з перших 2-х місяців життя і до дорослого віку є 800-1000 МО на добу [155]. В листопаді 2008 року Американська академія педіатрії опублікувала керівний документ щодо попередження рахіту та дефіциту вітаміну Д у немовлят, дітей і підлітків у якому щоденний прийом вітаміну Д повинен бути 400 міжнародних одиниць (10 мкг) з метою досягнення сироваткового рівня 25(OH)D щонайменше 20 нг/мл. Ці керівні принципи були засновані на документованих дослідженнях безпеки прийому вітаміну Д в цій більш високій дозі [314].

Оскільки серед жінок, що годують своїх дітей грудним молоком, у 61% мав місце дефіцит вітаміну Д, то вагітні жінки також повинні отримувати 400 МО вітаміну Д на добу [254].

Для пацієнтів з дефіцитом вітаміну Д рекомендовано лікування або вітаміном Д<sub>2</sub> або вітаміном Д<sub>3</sub> [144]. Деякі дослідники [310] підтримують рекомендації, що вітамін Д<sub>2</sub> і Д<sub>3</sub> є однаково ефективними в підтримці сироваткового рівня 25(OH)D. Однак, R. P. Heaney та співавт. (2011) вказують на більш високу активність вітаміну Д<sub>3</sub> [311]. Це положення підтримують інші дослідники [218].

Певна перевага вітаміну Д<sub>3</sub> в порівнянні з окремими його метаболітами пояснюється тим, що в реалізації загальної дії бере участь не один, а кілька метаболітів і насамперед дві основні дігідроксильні форми: 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> і 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, які регулюють різні ланки одного і того ж процесу і тим обумовлюють високий фізіологічний ефект з модуляцією його імуотропного впливу на дозрівання В-лімфоцитів [13].

В дослідженні Y. Xue та співавт. (2006) було встановлено, що активний метаболіт холекальциферолу – кальцитріол (1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>), підвищує параметри ендохондрального формування кістки, включаючи зростання кісток в довжину, обсяг проліферації епіфізеальних хондроцитів, мінералізацію хрящового матриксу [58]. Екзогенний 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, також підвищує трабекулярну і кортикальну зони кістки, збільшує кількість остеобластів і колагену I типу в кістковому матриксі. Таким чином, призначення 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> реалізує свої ефекти через кишкові та ниркові механізми підтримки сироваткового рівня кальцію, а не шляхом його вилучення з скелета і не залежить від ендogenous ПТГ, підвищує рівень маркерів формування кісткової тканини і знижує рівень маркерів кісткової резорбції [58].

У деяких випадках підтримується внутрішньом'язове застосування вітаміну Д. Так, у 46 дітей у віці від 12 до 14 місяців з дефіцитом вітаміну Д в харчовому раціоні, зниженою лінійною довжиною тіла і масою, через 6 місяців після однократного внутрішньом'язового введення 300000 МО вітаміну Д<sub>3</sub> достовірно збільшився приріст антропометричних показників, рівень кальцію і фосфору в крові, знизилася концентрація ЛФ та ПТГ

[191]. При цьому підвищився рівень 25(OH)D, що корелювало із збільшенням маси тіла. Ці дані показали важливу роль вітаміну Д як ланки між проліферацією хрящових клітин росткових зон і гормону росту [191]. Інший важливий компонент терапії та профілактики порушень остеогенезу – це застосування солей кальцію. Виявлено, що вірогідне зниження надходження кальцію відзначається після 2-го року життя, досягаючи мінімуму між 12 і 19 роками [221].

Рекомендації експертів Комітету ВООЗ з питань харчування та сільського господарства по введенню кальцію в дієту в США та Західній Європі вказують на необхідність додавання цієї сполуки у дозі 350-800 мг на добу для дітей та 800-1300 для підлітків [242]. Такі цифри пов'язані з тим, що зараз надходження кальцію можна вважати недостатнім. Так, щоденна доза споживання кальцію в пубертаті становить 1300 мг/добу, але більшість підлітків цього рівня не досягають [284]. Додаткове застосування кальцію чинить на кісткову тканину системний ефект та покращує кортикальний шар кістки [182].

У здорових дітей 9-18 років максимальний рівень кальцію досягається при його додатковому введенні, що пригнічує резорбцію кістки без порушення процесів її формування (принаймні, протягом одного циклу ремоделювання) [273]. При обстеженні у 456 здорових дівчаток (середній вік 10,8 років), які щодня отримували низько- і надпорогові (1480 мг) дози кальцію або збагачену кальцієм дієту, був виявлений позитивний ефект цієї корекції на МЩК в різних ділянках скелету [101]. В іншому плацебоконтрольованому дослідженні 12-місячне використання 1000 мг кальцію карбонату щодня хлопчиками 16-18 років, показало підвищення параметрів росту, розмірів скелета і МЩК всього тіла, крім передпліччя, зниження рівню ПТГ, остеокальцину [112].

Однак існують дослідження, які демонструють незначний ефект кальцієвої корекції та профілактики остеопенічних станів у дітей, у тому числі на величину МЩК [150]. Добавка кальцію може не мати клінічно

значущого зниження ризику переломів [90]. У деяких дослідженнях продемонстровані незначні клінічні ефекти від дієтичного використання продуктів харчування, збагачених кальцієм [198]. Використання тільки кальцію недостатньо для нормалізації формування кісткової тканини, тому необхідним є комплексний підхід у вирішенні даного питання. В багатьох випадках є ефективною комбінація кальцію і вітаміну Д3 [148].

Зареєстровано, що відразу після початку лікування комбінацією кальцію і вітаміну Д зменшується ризик переломів. При цьому зменшення показників крихкості кістки відбувається раніше, ніж відновлення показників маси, це ж стосується і рівня ПТГ [100].

При комбінуванні кальцію з холекальциферолу можливо корегувати латентної гіпокальціємії і вітамін-Д-гіповітамінозу у дітей шкільного віку. Це особливо важливо в критичні періоди розвитку дитини з необхідністю проведення такої корекції ще на донозологічному етапі, що сприяє стабілізації систем антиоксидантного захисту і підвищує адаптаційні можливості дітей молодшого шкільного віку [4].

У здорових дітей для зміцнення кісткової тканини і профілактики переломів у майбутньому (особливо верхніх кінцівок) не менш значущим, ніж додаткове введення кальцію є підвищення вживання вітаміну Д, овочів та фруктів, комбінуючи методи медикаментозної та дієтичної корекції [122].

Фактором, який поліпшує кісткові індекси у дітей є достатнє споживання білку [80], так як його підвищене вживання діє на кісткову тканину здорових дітей анаболічно, однак, вимагає ретельного контролю функції нирок [252].

Таким чином, важливим елементом і запорукою успіху терапії та профілактики остеопенічних станів у дітей є дієтична корекція, так як у хлопчиків і дівчаток 6-13 років зріст, маса тіла, кісткові індекси і частота споживання овочів, фруктів та соків істотно пов'язані [213], а найкращий стан кісткової тканини відмічено у школярів, які отримували підвищену

кількість овочів, фруктів, риби [208]. І навпаки, доведено, що діти з порушеним харчуванням мають зниження кісткової маси [315] та лінійної довжини кісток [174].

Діти, які з різних причин не отримували в раціоні харчування молоко, також мали зниження росту, маси тіла, остеопенію ультрадістального відділу променевої кістки та поперекового відділу хребта [318], зниження МЦК всього тіла [94], а у кожного третього з них у віці до 7 років відзначалися переломи [259]. Хоча в іншому оглядовому дослідженні автори не знайшли істотних доказів про позитивну роль на кісткову тканину у дітей (починаючи з віку 1 рік) дієтичної корекції молоком або додаткового введення кальцію [198].

Важливим компонентом адекватного надходження нутрієнтів є модифікація режиму і способу життя і харчування, для чого необхідно навчання дітей та їх батьків [199]. До зниження рівня кальцію, патології зубів, підвищенню ризику остеопорозу і переломів, як у дитинстві, так і в дорослому віці призводить вживання дітьми солодких напоїв [172].

У своїй роботі R. Wyse та співавтори (2011) показали, що з підвищенням МЦК у дітей в ранньому пубертаті асоційоване достатнє вживання фруктів і овочів, яке пов'язано із зменшенням ниркової екскреції кальцію за рахунок більш лужного рН сечі [81]. Важливе значення може мати і склад продуктів дитячого харчування, які повинні включати фруктоолігосахариди, що підсилюють кишкову абсорбцію кальцію [245].

Також корисна достатня інсоляція сонячним світлом в ультрафіолетовому діапазоні, який фізіологічно дає 90-100% всього вітаміну Д3 в організмі [312] і при недоліку якого розвивається рахіт, остеомаліяція, остеопенія і схильність до переломів [293]. Для здорової дитини достатнім вважається щотижнева експозиція двох мінімальних еритемних доз ультрафіолету, що становить від 20 до 40 хвилин опромінення всього тіла в липневий полудень на широті Осло, Норвегія.

Однак через забрудненості атмосфери міст промисловими викидами отримати таку дозу стає складно навіть у більш південних регіонах [189].

Проаналізовані дослідження демонструють, що вплив на стан кісткової тканини у дітей має бути комплексним. Ефективною є класична терапія остеопорозу та остеопенії у дітей із застосуванням кальцію, вітаміну Д, вітамінних комплексів з мінералами і фізичні вправи [264].

Однак, необхідно звернути увагу, що всі наведені вище дані стосувалися дітей без істотних відхилень у стані здоров'я. Отже, ці результати не можна екстраполювати на дітей з супутньою патологією, у яких вони можуть бути зовсім іншими [205]. Дані пацієнти не можуть достатній час перебувати на сонячному світлі, виконувати фізичні вправи, мають дієтичні обмеження і можуть отримувати остеотоксичну терапію. Тому, у цього контингенту єдиними і найважливішими компонентами комплексної терапії є використання тільки кальцію і вітаміну Д і, відповідно, оцінка ефективності терапії і монотерапії цими засобами дещо відрізняється [205].

У дітей з хронічними захворюваннями визначальними факторами кісткового здоров'я є рівень рухливості [35, 40], кількість отримуваних остеотоксичних медикаментів, стан харчування, вживання кальцію та вітаміну Д, наявність хронічного запалення і перебіг пубертатного періоду [197].

Таким чином, результати багатьох досліджень демонструють, що кальцій, вітамін Д і регулярні фізичні вправи сприяють кістковому здоров'ю, проте, можуть бути недостатніми для лікування остеопорозу [216], тому пошук нових ефективних підходів необхідно продовжувати.

Проблема терапії та профілактики порушень остеогенезу у дітей незалежно від стану їх здоров'я залишається актуальною. І рішення її є комплексним як у медичному аспекті, так і в соціальному. Важливим є те, що чим раніше розпочато профілактику остеопорозу в дитинстві, тим вище її ефективність [216]. Для цього потрібно проведення з лікарями



(педіатрами, дитячими гінекологами) освітніх програм, що дає хороший ефект в профілактиці остеопорозу, починаючи з дитячого віку [283]. Важливе місце займає активний пошук та обстеження всіх пацієнтів з груп ризику, активний пошук і формування цих груп [267]. Однією з таких груп є діти з рекурентними інфекційними і хронічними алергічними захворюваннями органів дихання.

Таким чином, проблема щодо раннього виявлення і підвищення ефективності терапії та профілактики порушень процесів кальцій-фосфорного обміну і формування кісткової тканини у дітей з РБ і БА є актуальною, вирішення якої повинно відбуватися шляхом дослідження індивідуальних біохімічних і морфологічних особливостей остеогенезу і системи імунітету з розробкою моделі діагностики, алгоритму профілактики відхилень формування скелету та оцінкою ефективності запропонованих лікувальних заходів, динамічним моніторингом і прогнозуванням їх кінцевих результатів.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Робота виконана на кафедрі педіатрії та неонатології з курсом амбулаторної педіатрії ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України» у період з 2007 по 2013 роки, науковий консультант – завідувач кафедри педіатрії та неонатології з курсом амбулаторної педіатрії ДЗ «ЗМАПО МОЗ України», д. мед. н., професор Л. С. Овчаренко.

На першому етапі дослідження під наглядом перебувало 1147 дітей у віці від 4-х до 10 років (середній вік 8 років 2 місяця) – діти, хворі на РБ або БА та діти, які епізодично хворіють на ГРЗ (риносинусит, фаринготонзиліт, бронхіт), які були розподілені на 3 групи:

- 1 група (n=442) – діти, хворі на РБ;
- 2 група (n=205) – діти, хворі на БА;
- 3 група (n=500) – діти, які епізодично хворіють на ГРЗ (контрольна група).

У даного контингенту дітей були досліджені особливості анамнезу життя та хвороби, фізичного розвитку, а також клінічної картини перебігу основних захворювань.

На другому етапі дослідження для подальшого проведення клініко-лабораторного та інструментального обстеження і динамічного спостереження випадковим чином було відібрано 180 дітей по 60 дітей з кожної групи.

Хлопчиків було – 88 (48,9%), дівчаток – 92 (51,1%).

Схема формування етапів дослідження наведена на рисунку 2.1.

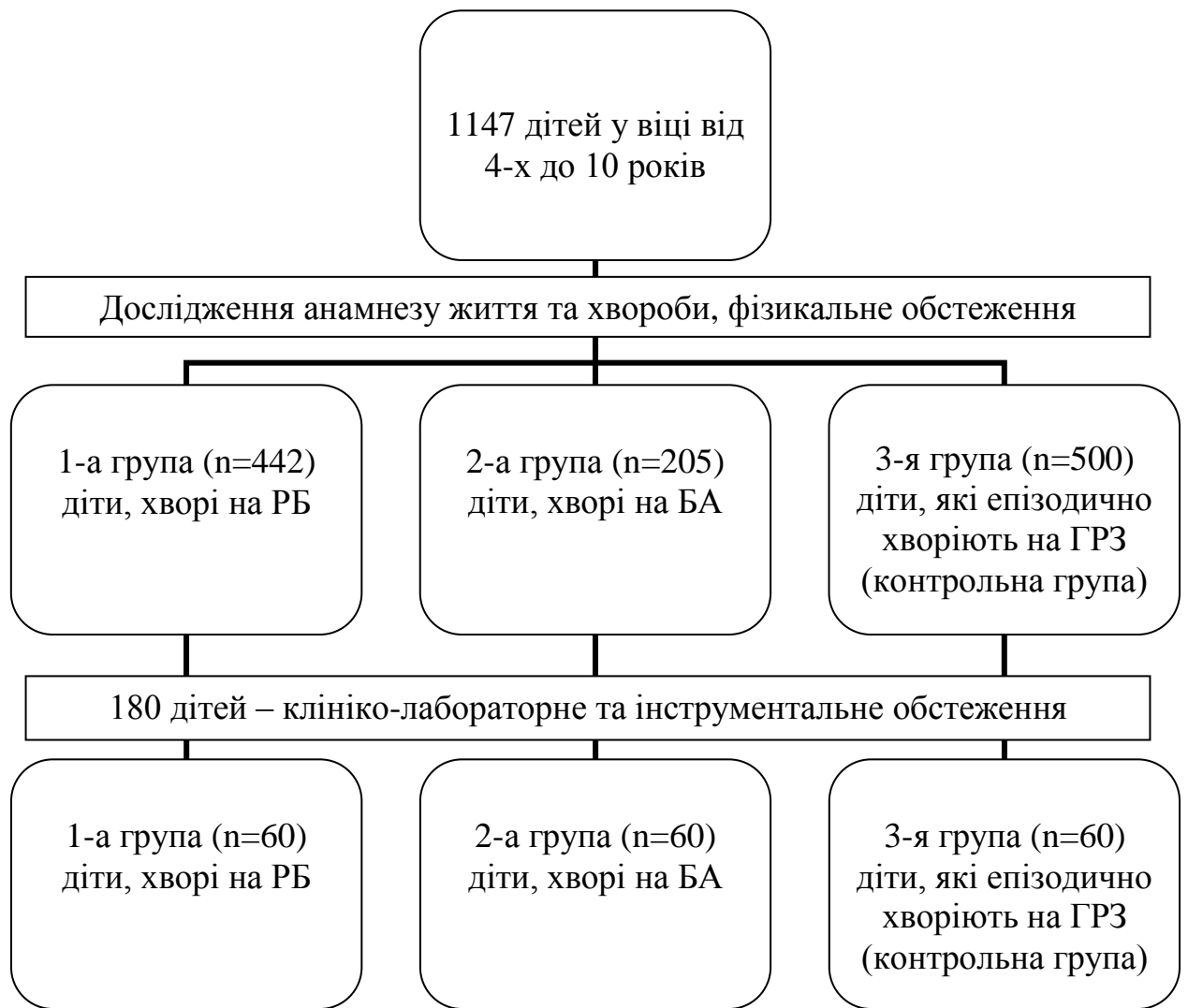


Рис. 2.1. Схеми етапів дослідження та формування груп спостереження.

Для проведення всіх досліджень за темою дисертації на першому етапі отримано дозвіл комісії з етики та біоетики ДЗ «ЗМАПО МОЗ України» (протокол № 5 від 16.06.2009). Від батьків всіх дітей, які брали участь у дослідженні, отримано інформовану згоду в письмовому вигляді на проведення всіх досліджень. Після закінчення досліджень отримано висновок комісії з етики та біоетики ДЗ «ЗМАПО МОЗ України» (протокол № 6 від 17.10.2013) про те, що робота виконана згідно зі статусом Української асоціації з біоетики та у відповідності до етичних

принципів Медичного дослідження, що проводиться на людях, які були прийняті Гельсінською декларацією (2008).

Критерії включення: вік від 4 до 10 років включно; підписання інформованої згоди батьками; мешканці м. Запоріжжя; відсутність потреби у призначенні системної антибіотикотерапії, а також відсутність антибіотикотерапії протягом 14 попередніх днів; відсутність терапії імуномодулюючими препаратами, такими як препарати інтерферону та його індуктори, внутрішньовенні імуноглобуліни, свіжозаморожена плазма протягом 14 попередніх днів; відсутність потреби в системному призначенні глюкокортикостероїдів, відсутність системної планової терапії глюкокортикостероїдами та цитостатиками протягом 180 попередніх днів; відсутність показань до призначення інших лікарських засобів з імуномодулюючою дією для лікування ГРЗ.

Критерії відбору до 1-ї групи спостереження – діти обох статей віком від 4 до 10 років включно; підписання інформованої згоди батьками; наявність РБ (3 і більше разів захворювання на гострі бронхіти протягом 1 року), відсутність алергічної патології. Враховуючи той факт, що поняття «рецидивуючий бронхіт» згідно з Наказом МОЗ України № 18 від 13.01.2005 «Про затвердження Протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «дитяча пульмонологія» [27] формується виходячи з захворюваності на гострі бронхіти 3 і більше разів на рік, при виявленні такої частоти бронхіальної патології вона розцінювалася як прояв рекурентного перебігу.

Критерії відбору до 2-ї групи спостереження – діти обох статей віком від 4 до 10 років включно; підписання інформованої згоди батьками; наявність БА інтермітуючої, легкої або середньотяжкої персистуючої, повністю контрольованої [28].

Критерії відбору до 3-ї групи спостереження – діти обох статей віком від 4 до 10 років включно; підписання інформованої згоди

батьками; захворюваність на ГРЗ (риносинусит, фаринготонзиліт, бронхіт) менше 6 разів на рік; відсутність хронічної соматичної та алергічної патології.

Критерії виключення: вік дитини менше за 4 та більше за 10 років; наявність вроджених аномалій розвитку органів дихання (Q30-Q34); наявність муковісцидозу (E84); наявність первинних імунодефіцитів; наявність тяжкого перебігу БА; період загострення БА; наявність набряків будь-якої етіології, наявність важкого органічного захворювання центральної або периферичної нервової системи, що обмежувало участь в дослідженні; наявність соматичних захворювань в стадії декомпенсації; будь-які документально підтверджені аутоімунні захворювання незалежно від фази процесу; злякисні новоутворення будь-якої локалізації; встановлений діагноз туберкульозу будь-якої локалізації; не підписання батьками інформованої згоди на проведення дослідження.

Діти, хворі на БА, за необхідності, отримували базисну терапію відповідно до тяжкості перебігу хвороби згідно з рекомендаціями протоколу України, GINA 2011 [28, 43, 156, 159], при цьому не вживали оральних кортикостероїдів протягом, щонайменше, останнього року.

## 2.1. Клінічна характеристика обстежених дітей

Клінічне обстеження включало оцінку даних анамнезу життя та хвороби, фенотипову характеристику дитини, загальноклінічні методи обстеження. При аналізі динаміки клінічного стану дітей у разі захворювання на гострий бронхіт використовувалася оцінка частоти та виразності кашлю, в'язкості мокротиння, виразності задишки, кількості сухих та вологих хрипів.

Контроль динаміки зворотної обструкції дихальних шляхів проводився на підставі клінічних критеріїв і щоденного моніторингу пікової об'ємної швидкості видиху (ПОШ) за даними пікфлоуметрії з

оцінкою за стандартними номограмами, розробленими відповідно до віку дитини [156, 159].

У дітей доросліше 5 років контроль перебігу БА здійснювався шляхом дослідження параметрів функції зовнішнього дихання. Оцінювалися обсяг форсованого видиху на 1 секунді або ПОШ, результати пікфлоуметрії протягом 1-2 тижнів, фармакологічна проба на зворотність обструкції з використанням короткодіючого  $\beta_2$ -адреномиметика (сальбутамол). Проба з бронхолітиком розцінювалася як позитивна при збільшенні обсягу форсованого видиху на 1 секунді більш ніж на 12% або ПОШ – на 20% через 15-20 хвилин після застосування інгаляційного  $\beta_2$ -адреномиметика. Результати дослідження параметрів функції зовнішнього дихання зіставлялися з клінічними даними і використовувалися для постановки діагнозу, визначення ступеня тяжкості захворювання та загострення, підбору оптимальної терапії та оцінки ефективності проведеного лікування [28, 43, 156, 159].

Враховуючи те, що повторні епізоди гострої інфекційної або загострення алергічної патології респіраторного тракту можуть бути факторами, що сприяють порушенню нормального формування скелета, у дітей груп спостереження було досліджено фізичний розвиток і стан кісткової тканини за допомогою аналізу антропометричних даних, оцінки вмісту біохімічних маркерів порушення кісткового метаболізму в сироватці крові (загального кальцію, неорганічного фосфору, остеокальцину, ПТГ, 25(OH)D, активності ЛФ), дослідження МЩК.

Як інтегральний показник порушень остеогенезу використовувався аналіз наявності у дітей груп спостереження клінічно значущої історії переломів [160], яка за відсутністю компресійних переломів хребта визначалася як: 1) наявність двох або більше переломів довгих кісток у дітей віком до 10 років; 2) три або більше переломів довгих кісток у дітей віком до 19 років [160].

Оцінка антропометричних показників дітей, як сумарного індикатора стану здоров'я, проводилася за стандартами WHO, 2006 і CDC, 2002 [103, 120, 319]. Оцінювалися стандартні розроблені показники розвитку дитини: співвідношення зріст – вік, маса тіла – вік, маса тіла – довжина тіла, маса тіла – зріст та ІМТ – вік.

Дані, отримані при вимірі, наносилися на відповідні графіки фізичного розвитку, які заповнювалися окремо для хлопчиків і дівчаток. На кожному графіку були накреслені криві, що допомагали в інтерпретації показників. Лінія, позначена на кожному графіку цифрою «0», була медіаною, яка представляла середнє значення. Інші лінії визначали стандартні відхилення (SD – standard deviation), що вказують на віддаленість встановленого показника фізичного розвитку від стандарту. Лінії стандартних відхилень на графіках фізичного розвитку дитини мали позитивне або негативне значення.

Інтерпретація отриманих результатів антропометрії залежала від того, де знаходився показник фізичного розвитку на графіку. Значення показників, які знаходилися вище або нижче ліній стандартного відхилення (SD) інтерпретувалися наступним чином: 1) значення, які знаходилися між лініями SD «-2» і «-3», вважалися нижче лінії стандартного відхилення «-2»; 2) значення, які знаходилися між лініями SD «2» і «3», вважалися вище лінії стандартного відхилення «2». Якщо показник знаходився безпосередньо на лінії стандартного відхилення, вважалося, що це значення попадає в категорію меншої тяжкості.

Висновок про стан фізичного розвитку дитини формувався після оцінки всіх графіків антропометрії і результатів спостереження за дитиною, що допомагало визначити характер проблем фізичного розвитку. Ці показники контролювалися в динаміці.

За результатами аналізу антропометричних даних проводилася оцінка фізичного розвитку дитини, з урахуванням якої призначалися наступні адекватні діагностичні та лікувальні заходи.

У процесі аналізу анамнезу враховувалася кількість епізодів різних захворювань:

- порушень постави (сколіоз);
- патології центральної нервової системи (ЦНС) внаслідок перинатального ураження;
- серцево-судинної системи (ССС) (вегетативна дисфункція, вторинна кардіоміопатія, пролапс мітрального клапану 2-го і 3-го ступеня);
- ШКТ (функціональна і органічна диспепсія);
- нирок та сечовидільної системи (СВС) (пієлонефрит, гломерулонефрит, аномалії розвитку, розлади нейрогенної регуляції сечовивідних шляхів).

Додатково оцінювалося середнє число епізодів ГРЗ на 1 дитину на першому році життя і в наступні періоди, гострих захворювань ЛОР-органів, середня кількість усіх нозологічних форм на 1 дитину, середня кількість випадків розвитку патології перебігу вагітності та пологів, наявність в генеалогічному анамнезі у родичів першого ступеня спорідненості алергічних або частих повторних (рекурентних) форм інфекційних захворювань.

Результати наведені в таблицях 2.1 та 2.2.

Як видно з представлених у таблиці результатів, діти, хворі на РБ, в анамнезі більш часто, ніж діти, що епізодично хворіють, мали порушення постави на 21,1% ( $p < 0,05$ ), ГРЗ у 3,7 рази ( $p < 0,05$ ), алергічну на 23,3% ( $p < 0,05$ ) і часту інфекційну запальну патологію у родичів на 16,7% ( $p < 0,05$ ), патологію вагітності у матерів на 20,0% ( $p < 0,05$ ).



Таблиця 2.1

## Особливості анамнезу життя дітей 1-ї та 3-ї груп

Ознака	1-а група			3-я група		
	Хлопчики (n=191)	Дівчатка (n=251)	Всього (n=442)	Хлопчики (n=242)	Дівчатка (n=258)	Всього (n=500)
Порушення постави	110 (57,6%) <sup>Δ*</sup>	81 (32,3%)*	190 (42,9%)*	58 (24,0%)	50 (19,4%)	109 (21,8%)
Патологія ЦНС	37 (19,4%)	52 (20,7%)	88 (19,9%)	50 (20,7%)	50 (19,4%)	100 (20,0%)
Патологія ССС	39 (20,4%)	56 (22,3%)	95 (21,5%)	42 (17,4%)	49 (18,9%)	91 (18,2%)
Патологія ШКТ	74 (38,7%)	81 (32,3%)	162 (36,7%)	58 (24,0%)	67 (26,0%)	125 (25,0%)
Патологія СВС	29 (15,2%)	52 (20,7%)	81 (18,3%)	33 (13,6%)	50 (19,4%)	84 (16,8%)
Середня захворюваність на ГРЗ в віці до 1 року (кількість)	325 (1,7)*	427 (1,7)*	751 (1,7)*	145 (0,6)	155 (0,6)	31 (0,6)
Середня захворюваність на ГРЗ в віці від 1 року (кількість)	1146 (6,0) <sup>Δ*</sup>	2334 (9,3)*	3492 (7,9)*	605 (2,5)	645 (2,5)	1251 (2,5)
В тому числі гостра ЛОР-патологія (кількість)	497 (2,6) <sup>Δ*</sup>	1255 (5,0)*	1724 (3,9)*	315 (1,3)	361 (1,4)	652 (1,3)
Загальна кількість патологічних станів (кількість)	1795 (9,4)*	3238 (12,9)*	5039 (11,4)*	1331 (5,5)	1470 (5,7)	2749 (5,5)
Патологія вагітності	125 (65,5%)*	148 (59,0%)*	273 (61,8%)*	108 (44,6%)	99 (38,4%)	209 (41,8%)
Генеалогія – алергія	66 (34,6%)*	81 (32,3%)*	147 (33,3%)*	25 (10,3%)	25 (9,7%)	50 (10,0%)
Генеалогія – рекурентні інфекції	14 (7,3%)	81 (32,3%)*	96 (21,7%)*	9 (3,7%)	17 (6,6%)	25 (5,0%)

Примітки:

- \* – вірогідність відмінностей порівняно з 3-ю групою ( $p < 0,05$ );
- <sup>Δ</sup> – вірогідність відмінностей порівняно з дівчатками ( $p < 0,05$ ).

При аналізі статевих особливостей у дітей 1-ї та 3-ї груп виявилось, що у хлопчиків більш частішим було порушення постави на 33,2% ( $p < 0,05$ ), захворюваність на ГРЗ у 2,4 рази ( $p < 0,05$ ), наявність у сім'ї алергічної патології на 24,3% ( $p < 0,05$ ) і патології вагітності у матерів на 20,9% ( $p < 0,05$ ).

Дівчатка 1-ї групи протягом життя більш часто, ніж дівчатка 3-ї групи, мали ГРЗ у віці старше року у 3,7 рази ( $p < 0,05$ ), гостру запальну патологію ЛОР-органів у 3,6 рази ( $p < 0,05$ ), наявність в сімейному анамнезі рекурентних інфекцій на 25,7% ( $p < 0,05$ ) та алергічних захворювань на 22,6% ( $p < 0,05$ ). Таким чином, у 1-й групі більш значні відхилення у стані здоров'я мали дівчатка, ніж хлопчики, що обумовлює необхідність уважного ставлення до пацієток жіночої статі при оцінці стану здоров'я дітей у віці до 10 років.

У дітей 2-ї групи, в порівнянні з 3-ю, встановлено більшу кількість ГРЗ у 2,8 рази ( $p < 0,05$ ) та наявність в генеалогічному анамнезі алергічних на 58,3% ( $p < 0,05$ ) та рекурентних інфекційних захворювань на 13,5% ( $p < 0,05$ ) у родичів першого ступеня споріднення.

Однак якщо окремо розглядати стан здоров'я в анамнезі окремо у хлопчиків і дівчаток, то у других статистично значуще було підвищено число всіх досліджуваних критеріїв, а у перших в анамнезі життя не реєструвалася патологія перебігу вагітності у матерів.

Серед дітей 1-ї групи хлопчики частіше, ніж дівчатка, мали порушення постави на 24,3% ( $p < 0,05$ ), рідше – захворюваність на ГРЗ у віці старше 1 року у 1,6 рази ( $p < 0,05$ ), ЛОР-патологію у 1,9 рази ( $p < 0,05$ ).

У 2-й групі хлопчики рідше, ніж дівчатка, мали патологію ШКТ на 23,4% ( $p < 0,05$ ), але більш часто хворіли на ГРЗ у 1,5 рази ( $p < 0,05$ ) і мали обтяжений акушерський і генеалогічний анамнез на 14,6% ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 2.2

## Особливості анамнезу життя дітей 2-ї та 3-ї груп

Ознака	2-а група			3-я група		
	Хлопчики (n=113)	Дівчатка (n=92)	Всього (n=205)	Хлопчики (n=242)	Дівчатка (n=258)	Всього (n=500)
Порушення постави	24 (21,2%)	17 (18,5%)	44 (21,5%)	58 (24,0%)	50 (19,4%)	109 (21,8%)
Патологія ЦНС	34 (30,1%)	31 (33,7%)*	65 (31,7%)	50 (20,7%)	50 (19,4%)	100 (20,0%)
Патологія ССС	20 (17,7%)	22 (23,9%)	42 (20,5%)	42 (17,4%)	49 (18,9%)	91 (18,2%)
Патологія ШКТ	24 (21,2%) <sup>Δ</sup>	41 (44,6%)*	65 (31,7%)	58 (24,0%)	67 (26,0%)	125 (25,0%)
Патологія СВС	24 (21,2%)	13 (14,1%)	38 (18,5%)	33 (13,6%)	50 (19,4%)	84 (16,8%)
Середня захворюваність на ГРЗ в віці до 1 року (кількість)	271 (2,4) <sup>Δ*</sup>	147 (1,6)*	410 (2,0)*	145 (0,6)	155 (0,6)	31 (0,6)
Середня захворюваність на ГРЗ в віці від 1 року (кількість)	870 (7,7) <sup>Δ*</sup>	543 (5,9)*	1415 (6,9)*	605 (2,5)	645 (2,5)	1251 (2,5)
В тому числі гостра ЛОР-патологія (кількість)	339 (3,0)*	212 (2,3)*	554 (2,7)*	315 (1,3)	361 (1,4)	652 (1,3)
Загальна кількість патологічних станів (кількість)	1288 (11,4)*	865 (9,4)*	2153 (10,5)*	1331 (5,5)	1470 (5,7)	2749 (5,5)
Патологія вагітності	41 (36,3%) <sup>Δ</sup>	20 (21,7%)*	62 (30,2%)*	108 (44,6%)	99 (38,4%)	209 (41,8%)
Генеалогія – алергія	89 (78,8%) <sup>Δ*</sup>	51 (55,4%)*	140 (68,3%)*	25 (10,3%)	25 (9,7%)	50 (10,0%)
Генеалогія – рекурентні інфекції	31 (27,4%) <sup>Δ*</sup>	7 (7,6%)	38 (18,5%)*	9 (3,7%)	17 (6,6%)	25 (5,0%)

Примітки:

- \* – вірогідність відмінностей порівняно з 3-ю групою ( $p < 0,05$ );
- <sup>Δ</sup> – вірогідність відмінностей порівняно з дівчатками ( $p < 0,05$ ).

Проведення порівняльного аналізу даних анамнезу життя дітей 1-ї та 2-ї груп, продемонструвало відмінності в досліджуваних параметрах, як у загальній чисельності, так і окремо у хлопчиків і дівчаток. Діти, хворі на РБ, мали більшу кількість порушень постави, ніж діти, хворі на БА, на 21,4% ( $p < 0,05$ ). В анамнезі у дітей 1-ї групи більш часто, ніж у дітей 2-ї групи, відзначалися захворювання ЛОР-органів у 1,4 рази ( $p < 0,05$ ) і наявність патології перебігу вагітності у матерів на 31,6% ( $p < 0,05$ ). У дітей 2-ї групи більш часто мала місце наявність алергічних захворювань у родичів на 35,0% ( $p < 0,05$ ).

При аналізі статевих особливостей анамнезу життя дітей груп спостереження було виявлено, що у хлопчиків 1-ї групи частіше, ніж 2-ї, реєструвалися порушення постави на 36,4% ( $p < 0,05$ ), патологія ШКТ на 17,5% ( $p < 0,05$ ), патологія вагітності на 29,2% ( $p < 0,05$ ). У хлопчиків 2-ї групи частіше, ніж 1-ї, мала місце середня захворюваність на ГРЗ у віці до 1 року у 1,5 рази ( $p < 0,05$ ), наявність рекурентних форм інфекційних запальних захворювань на 20,1% ( $p < 0,05$ ) та алергічних захворювань на 44,2% ( $p < 0,05$ ) в генеалогічному анамнезі.

У дівчаток в 1-й групі частіше, ніж в 2-й, в анамнезі життя відзначалися порушення постави на 13,8% ( $p < 0,05$ ), середня захворюваність на ГРЗ у віці старше року у 1,6 рази ( $p < 0,05$ ), кількість запальної патології ЛОР-органів у 2,1 рази ( $p < 0,05$ ), патології вагітності у матерів на 37,3% ( $p < 0,05$ ), наявність рекурентних форм інфекційних запальних захворювань анамнезі на 24,7% ( $p < 0,05$ ) та алергічної патології у сімейному анамнезі на 23,1% ( $p < 0,05$ ). Остання ознака є важливою з позицій того, що у хворих на БА дівчаток в генеалогічному анамнезі переважала наявність саме рекурентних форм інфекційних захворювань, а не алергічних. У дівчаток 2-ї групи в процесі життя частіше, ніж 1-ї, реєструвалися патологія ЦНС на 13,0% ( $P < 0,05$ ), ШКТ на 12,3% ( $p < 0,05$ ).

При аналізі даних про наявність будь-яких відхилень з боку кісткової системи у всіх групах фіксувалася наявність в анамнезі рахіту всіх

ступенів тяжкості згідно Наказу МОЗ України № 9 від 10.01.2005 «Про затвердження Протоколів лікування дітей за спеціальністю «Педіатрія» [26], а також клінічно значущої історії переломів. Отримані результати наведені в таблиці 2.3.

Таблиця 2.3

**Поширеність відхилень з боку кісткової системи у дітей груп  
спостереження**

Ознака	Група			Всього
	1-а група (n = 442)	2-а група (n = 205)	3-я група (n = 500)	
<b>Дівчатка</b>				
Кількість дітей з порушеннями кісткової системи	47 (20,3%)	24 (24,2%)*	38 (15,1%)	109 (18,7%)
Всього дітей	232	99	252	583
<b>Хлопчики</b>				
Кількість дітей з порушеннями кісткової системи	65 (31,0%) <sup>Δ*</sup>	35 (33,0%)*	44 (17,7%)	144 (25,5%)
Всього дітей	210	106	248	564
<b>Обидві статі</b>				
Всього дітей з порушеннями кісткової системи	112 (25,3%)*	59 (28,8%)*	82 (16,4%)	253 (22,1%)

Примітки:

- \* – вірогідність відмінностей порівняно з 3-ю групою ( $p < 0,05$ );
- <sup>Δ</sup> – вірогідність відмінностей порівняно з дівчатками ( $p < 0,05$ ).

Представлені в таблиці дані демонструють, що діти, хворі на РБ або БА, мали статистично значуще більшу кількість різного роду відхилень з боку кісткової системи, ніж діти, що хворіють епізодично. Водночас, отримані результати між дітьми 1-ї та 2-ї груп статистично вірогідно не

відрізнялися. Тобто, в даному випадку клінічне значення мала саме наявність запального захворювання з боку органів дихання, а не його характер – алергічне або інфекційне.

У процесі аналізу отриманих результатів були встановлені деякі особливості поширеності кісткових порушень серед дітей груп спостереження ріної статі. Так, збільшення числа оцінюваних критеріїв було відзначено у хлопчиків, причому в 1-й та 2-й групах воно було статистично значущим. У дівчаток статистично значущим були дані в 2-й групі. Слід зауважити, що така тенденція мала місце у дітей у всіх трьох групах – хлопчики мали гірші показники, ніж дівчата. Однак більш вираженим цей феномен був серед хворих дітей.

Так, як одним з вірогідних проявів порушень кісткової тканини є підвищення частоти переломів, то у дітей груп спостереження було проведено аналіз наявності в анамнезі життя клінічно значущої історії переломів. Результати представлені в таблиці 2.4.

*Таблиця 2.4*

**Кількість дітей, що мали клінічно значущу історію переломів**

Показник	1-а група	2-а група	3-я група
Діти обох статей	n=442	n=205	n=500
	45 (10,1%)*	20 (9,8%)	33 (6,7%)
Хлопчики	n=191	n=113	n=242
	30 (15,7%)* <sup>Δ</sup>	13 (11,5%)	21 (8,7%)
Дівчатка	n=251	n=92	n=258
	15 (6,0%)	7 (7,6%)	12 (4,7%)

Примітки:

1. \* – вірогідність відмінностей порівняно з 3-ю групою ( $p < 0,05$ );
2. <sup>Δ</sup> – вірогідність відмінностей порівняно з дівчатками ( $p < 0,05$ ).

Як видно з таблиці, майже у кожній десятій дитині, хворій на РБ або БА, відзначалася клінічно значуща історія переломів. У дітей 1-ї групи ця особливість зустрічалася на 3,4% частіше, ніж у епізодично хворіючих дітей, а серед хлопчиків – на 8,0% ( $p < 0,05$ ). В середині 1-ї групи кісткові переломи частіше спостерігалися серед хлопчиків, ніж серед дівчаток ( $p < 0,05$ ). Статистично значущої різниці між дітьми різної статі 2-ї та 3-ї груп виявлено не було.

Таким чином, оцінюючи анамнестичні дані дітей груп спостереження, слід зазначити, що наявні відмінності в історії життя пов'язані не тільки з наявністю того чи іншого основного захворювання, але і від статі дитини. Це обґрунтовує необхідність використання диференційованого підходу у визначенні стану здоров'я (у тому числі, кісткового) досліджуваного контингенту дітей, а також його моніторингу та корекції, що й було здійснено при проведенні подальшого обстеження.

При об'єктивному огляді дітей 1-ї групи у періоді соматичного благополуччя було встановлена блідість шкіри; збільшення до 2-3 ступеня піднижньощелепних, передньо- і задньошийних, потиличних лімфатичних вузлів. Піднебінні мигдалини збільшені до 2-го ступеня, слабо гіперемійовані, м'які при натисканні шпателем. На поверхні – непостійні поодинокі казеозні пробки. По задній стінці – стікання білого слизу. Перкуторно над легеньми: легеневий звук. Аускультативно в легнях везикулярне, а у 59 дітей (13,3%) – жорстке дихання. Діяльність серця ритмічна. Тони серця ясні, у 81 дітей (18,3%) – приглушені, у 66 дітей (14,9%) – систолічний шум.

У дітей 2-ї групи спостерегалася блідість шкіри та збільшення до 2-3 ступеня піднижньощелепних, передньо- і задньошийних, потиличних лімфатичних вузлів, які були еластичної консистенції, безболісні, неспаяні один з одним і з навколишніми тканинами. У 65 дітей (31,7%): нежить, закладеність носу в ранкові години, набряклість і синюшність шкіри навколо очей. Піднебінні мигдалини збільшені до 2-3 ступеня, блідо-

рожевого кольору, м'які при натисканні шпателем. У 41 дитини (20,0%): ін'єкція судин задньої стінки глотки і піднебінних дужок з цианозом ділянок бічних дужок, задньої поверхні глотки, стікання по ній слизу. Перкуторно над легенями: легеневий звук, у 24 дітей (11,7%) – мав коробковий відтінок. Аускультативно в легенях везикулярне, а у 31 дітей (15,1%) – жорстке дихання. Діяльність серця ритмічна. Тони серця ясні, у 14 дітей (6,8%) – приглушені, у 24 (11,7%) дітей – систолічний шум.

При зовнішньому огляді у дітей 1-ї та 2-ї груп суттєвих клінічних відмінностей не було виявлено, проте 65 (31,7%) дітей, хворих на БА, мали місце симптоми хронічної назальної обструкції і порушення носового дихання на фоні алергічного цілорічного риніту, а 41 дитини (20,0%) – шкіряні та респіраторні прояви харчової алергії, що обумовлювало необхідність вживання антигістамінних засобів.

Відмінностей у показниках фізикального обстеження органів дихання у дітей груп спостереження не було виявлено, а встановлені особливості мали епізодичний характер і були пов'язані з характером перебігу основних нозологічних форм. Соціальні умови у дітей всіх груп спостереження не мали відмінностей ні в параметрах проживання, ні в соціальному статусі членів сім'ї. Особливості харчування продемонстрували однотипну незбалансованість за якісним складом з надлишком вуглеводів і недостатністю білків.

Дані про середню тривалість окремих клінічних симптомів гострого бронхіту у дітей 1-ї групи наведена у таблиці 2.5.

Як видно з представлених даних, клінічні симптоми гострого бронхіту у дітей 3-ї групи мали більш швидку позитивну клінічну динаміку. Це стосувалося як проявів бронхообструктивного синдрому (задишка, характер кашлю), так і загальноінфекційного процесу (астенія, інтоксикація, лихоманка), а також регіонарних набряково-ексудативних реакцій у верхніх дихальних шляхах.



**Середня тривалість клінічної симптоматики гострого бронхіту ( $M \pm m$ )**

Ознака	Тривалість (діб)		Величина p
	1-а група	3-я група	
Малопродуктивний кашель	6,1±0,5	3,8±0,3	p<0,05
Продуктивний кашель	13,9±1,1	9,4±0,7	p<0,05
Задишка	3,0±0,3	1,4±0,2	p<0,05
Лихоманка	4,1±0,3	2,7±0,3	p<0,05
Астенія	6,2±0,5	3,7±0,5	p<0,05
Порушення носового дихання	7,6±0,7	4,1±0,4	p<0,05

Діти з РБ впродовж гострого періоду хвороби отримували амброксол у вигляді пероральної або інгаляційної форм, що враховувалося в процесі дослідження У 184 дітей з РБ (41,6%) спостерігалися повторні (рекурентні) риносинусити. Ці діти регулярно отримували назальні іригації 0,9% раствором натрію хлориду, що також приймалося до уваги при обстеженні даного контингенту дітей.

Таким чином, особливості перебігу гострого бронхіту (тривалість, тяжкість, більш агресивний терапевтичний режим) у пацієнтів, хворих на РБ, створювали умови для формування порушень остеогенезу, в порівнянні з дітьми, що хворіють епізодично.

Одною з особливостей, зареєстрованих в даних групах, було більш часте використання імуноактивних препаратів у дітей, хворих на РБ, (в середньому 2,1 курси на рік на одну дитину) у порівнянні з дітьми 3-ї групи (в середньому 0,6 курси на рік на одну дитину) (p<0,05).

В якості додаткових медикаментозних засобів в процесі нагляду діти 1-ї групи отримували: препарат мукоактивної дії амброксол у вигляді пероральної або інгаляційної форм та назальні іригації 0,9% розчином натрію хлориду; діти 2-ї групи – інгаляційні кортикостероїдні препарати, інтраназальні кортикостероїдні препарати, інгаляційні  $\beta_2$ -адреноміметики

за необхідністю, назальні іригації 0,9% розчином натрію хлориду, антигістамінні засоби за наявності супутнього алергічного риніта або харчової алергії.

Кількість днів, коли діти груп спостереження хворіли на інфекційні та алергічні захворювання представлені на рисунку 2.2.

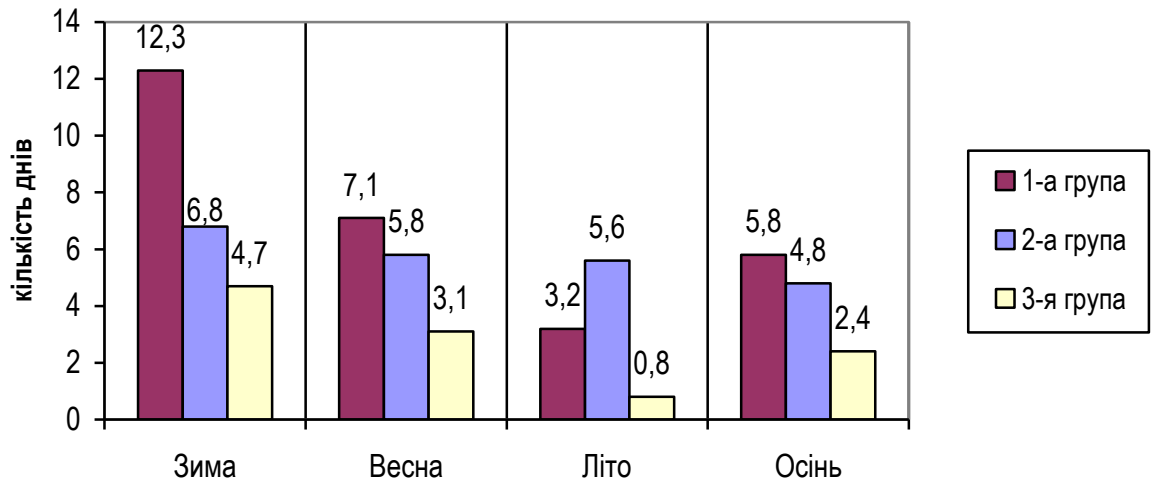


Рис. 2.2. Середня кількість днів хвороби за сезонами дітей 1-ї та 2-ї груп.

Як видно з представлених на рисунку даних, у дітей 1-ї та 2-ї груп мала місце більш часта захворюваність на ГРЗ з більш тривалим перебігом активного запального процесу у респіраторному тракті.

Це призводило до певної модифікації режиму і способу життя – меншої кількості днів знаходження на відкритому повітрі через хворобу, зниженні фізичної активності (у тому числі, через звільнення від уроків фізкультури у школі).

Кількість днів, коли діти, хворі на РБ або БА, пропускали уроки фізкультури, тобто мали обмеження фізичної активності, наведена на рисунку 2.3.

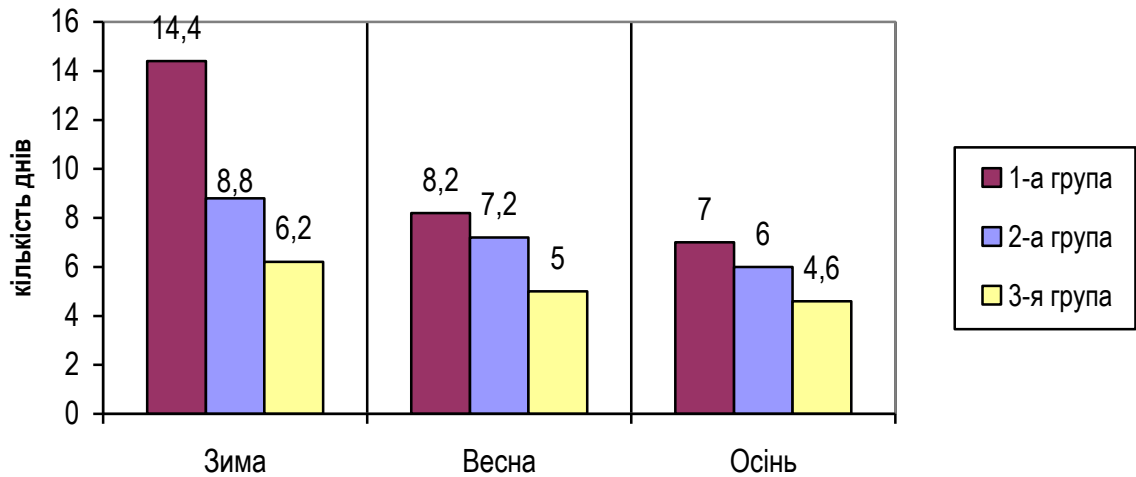


Рис. 2.3. Середня кількість пропусків уроків фізкультури в школі по сезонах дітьми груп спостереження.

У середньому, діти, хворі на РБ, частіше хворіли на ГРЗ і пропускали уроки фізкультури, тобто мали меншу фізичну активність. Однак діти, хворі на БА, більше хворіли в літній період, в тому числі й у вигляді загострення алергічної патології.

Таким чином, особливості захворюваності дітей 1-ї та 2-ї груп створювали умови для розвитку порушень остеогенезу. При цьому, незважаючи на зовнішню схожість цих умов, вони сформувалися в результаті різних процесів:

- у дітей, хворих на РБ – частого і тривалого інфекційного запального процесу, зниження фізичного навантаження;
- у дітей, хворих на БА – хронічного алергічного запального процесу, зниження фізичного навантаження, застосування остеотоксичних лікарських засобів (кортикостероїди,  $\beta_2$ -адреноміметики), зменшення часу знаходження влітку на сонячному світлі, дієтичних обмежень.

Наявність таких чинників обумовила подальше дослідження параметрів розвитку скелета, зокрема – антропометричних показників.

Оцінка антропометричних параметрів у дітей є важливим компонентом визначення темпів розвитку організму і, зокрема – кісткової тканини, а також показником ефективності метаболічних процесів.

Результати антропометричного дослідження дітей груп спостереження наведені в таблиці 2.6.

Таблиця 2.6

## Дані антропометричного дослідження дітей з груп спостереження

Діапазон	Досліджуваний критерій								
	Зріст			Маса тіла			Індекс маси тіла		
	Група			Група			Група		
	1 (n=442)	2 (n=205)	3 (n=500)	1 (n=442)	2 (n=205)	3 (n=500)	1 (n=442)	2 (n=205)	3 (n=500)
>2SD	73* (16,5%)	31* (15,1%)	50 (10,0%)	39 (8,8%)	24* (11,7%)	33 (6,6%)	51* (11,5%)	27* (13,2%)	33 (6,6%)
-2SD	349 (79,0%)	164 (80,0%)	434 (86,8%)	386 (87,3%)	164 (80,0%)	459 (91,8%)	323 (73,1%)	163 (79,5%)	459 (91,8%)
<-2SD	20 (4,5%)	10 (4,9%)	16 (3,2%)	17 (3,9%)	17* (8,3%)	8 (1,6%)	68* <sup>Δ</sup> (15,4%)	15* (7,3%)	8 (1,6%)

Примітки:

- \* – вірогідність відмінностей порівняно з 3-ю групою ( $p < 0,05$ );
- <sup>Δ</sup> – вірогідність відмінностей порівняно з 2-ю групою ( $p < 0,05$ ).

Як видно з даних, наведених у таблиці, у частини дітей, хворих на РБ або БА, показники зросту були статистично значуще більш високими, ніж у дітей 3-ї групи ( $p < 0,05$ ). При цьому не було значущої різниці в параметрах зросту між дітьми 1-ї та 2-ї груп.

Проте порівняно з дітьми, що епізодично хворіють, та пацієнтами, хворими на РБ, серед дітей, хворих на БА, було більше дітей з показниками маси тіла вище норми ( $p < 0,05$ ).

Така тенденція (нормальна маса тіла при високому зрості) серед дітей, хворих на РБ, призвела до того, що в даній групі у пацієнтів мало місце статистично значуще зниження ІМТ ( $p < 0,05$ ) і було майже в 2 рази частіше, ніж серед дітей, хворих на БА.

Враховуючи статеві особливості фізичного розвитку дітей, важливим було оцінити антропометричні параметри окремо у хлопчиків і дівчаток. Результати антропометричного дослідження хлопчиків з груп спостереження наведені в таблиці 2.7.

Таблиця 2.7

## Дані антропометричного дослідження хлопчиків з груп спостереження

Діапазон	Досліджуваний критерій								
	Зріст			Маса тіла			Індекс маси тіла		
	Група			Група			Група		
	1 (n=191)	2 (n=113)	3 (n=242)	1 (n=191)	2 (n=113)	3 (n=242)	1 (n=191)	2 (n=113)	3 (n=242)
>2SD	50* (26,2%)	18 (15,9%)	25 (10,3%)	24* (12,6%)	13* (11,5%)	15 (6,2%)	25* (13,1%)	15* (13,3%)	12 (5,0%)
-2SD	127 (66,5%)	88 (77,9%)	209 (86,4%)	157 (82,2%)	90 (79,7%)	222 (91,7%)	140 (73,3%)	93 (82,3%)	224 (92,6%)
<-2SD	14 (7,3%)	7 (6,2%)	8 (3,3%)	10 (5,2%)	10* (8,8%)	5 (2,1%)	26* <sup>Δ</sup> (13,6%)	5* (4,4%)	6 (2,4%)

Примітки:

1. \* – вірогідність відмінностей порівняно з 3-ю групою ( $p < 0,05$ );
2. <sup>Δ</sup> – вірогідність відмінностей порівняно з 2-ю групою ( $p < 0,05$ ).

Як свідчать наведені у таблиці дані, серед хлопчиків, хворих на РБ, мала місце тенденція до підвищених ростових параметрів, яка вірогідно не відрізнялася показниками у 2-й групі.

Збільшення маси тіла частіше реєструвалося серед дітей, хворих на РБ або БА, а зниження – тільки серед дітей з БА. Зниження ІМТ мали в 3 рази більше хлопчиків, хворих на РБ, ніж хворих на БА ( $p < 0,05$ ). Серед епізодично хворіючих дітей таких особливостей встановлено не було.

Результати антропометричного дослідження дівчаток груп спостереження наведені в таблиці 2.8.

## Дані антропометричного дослідження дівчаток з груп спостереження

Діапазон	Досліджуваний критерій								
	Зріст			Маса тіла			Індекс маси тіла		
	Група			Група			Група		
	1 (n=251)	2 (n=92)	3 (n=258)	1 (n=251)	2 (n=92)	3 (n=258)	1 (n=251)	2 (n=92)	3 (n=258)
>2SD	23 <sup>Δ</sup> (9,2%)	15* <sup>Δ</sup> (16,3%)	15 (5,8%)	15 <sup>Δ</sup> (6,0%)	11 (12,0%)	18 (7,0%)	26 (10,4%)	12 (13,0%)	21 (8,1%)
-2SD	222 (88,5%)	74 (80,4%)	235 (91,1%)	229 (91,2%)	74 (80,4%)	237 (91,9%)	183 (72,9%)	70 (76,1%)	235 (91,1%)
<-2SD	6 (2,4%)	3 (3,3%)	8 (3,1%)	7 <sup>Δ</sup> (2,8%)	7* (7,6%)	3 (1,1%)	42* (16,7%)	10* (10,9%)	2 (0,8%)

Примітки:

1. \* – вірогідність відмінностей порівняно з 3-ю групою ( $p < 0,05$ );
2. <sup>Δ</sup> – вірогідність відмінностей порівняно з 2-ю групою ( $p < 0,05$ ).

Дані, які представлені у таблиці, демонструють, що серед дівчаток, хворих на БА, відзначалася схильність до високого росту частіше за дівчаток 1-ї та 3-ї груп ( $p < 0,05$ ). Така ж тенденція зберігалася відносно величини маси тіла. Зниження ІМТ вірогідно частіше реєструвалося у дівчаток в 1-й та 2-й групах, ніж у 3-й ( $p < 0,05$ ).

Серед дітей, хворих на БА, зниження маси тіла мало місце у дівчаток майже в 2 рази частіше, ніж хлопчиків ( $p < 0,05$ ). Серед дітей, хворих на РБ, у дівчаток частіше реєструвалися нормальні параметри росту, ніж у хлопчиків. При цьому перевищення та зниження нормальних значень превалювало у хлопчиків. У більшості дівчаток 1-ї групи маса тіла переважно була в межах нормальних значень. Відповідно, у хлопчиків, хворих на РБ, мали місце більш значні, ніж у дівчаток, коливання показників ІМТ.

Отже, дослідженням встановлено, що захворюваність дітей на РБ була найбільш асоційована із змінами антропометричних показників

фізичного розвитку хлопчиків, а наявність БА більш значуще була пов'язана з фізичним розвитком дівчаток. Виявлені вірогідні відмінності (за статтю і характером захворювання) антропометричних даних, як маркерів нормального формування скелету, дозволяють виділити окремі угруповання досліджуваних дітей у вигляді контингенту ризику по розвитку порушень остеогенезу. Встановлені факти могли бути обумовлені взаємозв'язком генетичної статі, ендокринної та імунної систем у здійсненні регуляції процесів росту і розвитку дітей, а також реактивності і резистентності при наявності частих і / або тривалих запальних процесів.

Таким чином, аналіз клініко-анамнестичних особливостей дітей, хворих на РБ або БА, продемонстрував наявність цілої низки енто- та екзогенних факторів (рекурентне або хронічне запалення, географічне місце проживання, наявність рахіту в анамнезі, зниження часу перебування під сонячним світлом без додаткової медикаментозної або дієтичної корекції потрапляння вітаміну Д), здатних негативно впливати на стан кальцій-фосфорного обміну, зокрема на забезпеченність дітей вітаміном Д. Зважаючи на те, що останній має важливе значення для регуляції нормального функціонування імунних механізмів при РБ та БА, то для повного розуміння всіх патогенетичних компонентів досліджуваних захворювань у дітей було необхідне дослідження сироваткового вмісту 25(OH)D, деяких показників кісткового метаболізму та стану імунної системи.

## 2.2. Методи дослідження

Дослідження показників кальцій-фосфорного обміну та кісткового метаболізму виконувалися в біохімічній лабораторії КУ «Дитяча клінічна лікарня №1» м. Запоріжжя (свідоцтво про атестацію №004312 від 21.08.15). Визначення загального кальцію у сироватці крові проводили

титрометричним методом із застосуванням мурексиду за І. Б. Мойжесом (1973) (набір «Кальцій», АТ «Реагент» м. Дніпропетровськ) [115]. Рівень фосфору в сироватці крові визначали за уніфікованою методикою, яка заснована на відновленні фосфорно-молібденової кислоти (набір «Фосфор» АТ «Реагент» м. Дніпропетровськ). Активність ЛФ визначалася шляхом фотометрії розщепленого фенілфосфату до фенолу. Вітамін Д3 (25(OH)D), остеокальцин і ПТГ визначали в сироватці крові методом електрохемілюмінесцентного імуноаналізу «ECLIA» на автоматичному аналізаторі системи Elecsys 2100 (Roche Diagnostics GmbH, Німеччина, держреєстрація № 3555 / 2004 від 24.12.2004), атестат акредитації лабораторії № М 01-12 від 31.01.12. Вихідне дослідження сироваткового вмісту 25(OH)D проводилося у жовтні-листопаді, контрольне – за 4, 12 та 24 тижні.

Для одержання найбільш об'єктивної картини при оцінці вітамінного Д-статусу нами одночасно враховувалися кілька сучасних його варіантів, рекомендованих до застосування у світовій практиці. Так мінімальні цільові значення сироваткового вмісту 25(OH)D визначалися за 3 шкалами:

- «Норма 1» – за рекомендацією Американської Академії Педіатрії мінімальний цільовий рівень 25(OH)D: 20 нг/мл [75];
- «Норма 2» – за рекомендацією Міжнародного ендокринологічного товариства мінімальний цільовий рівень: 30 нг/мл [144];
- «Норма 3» – за рекомендацією А. С. Gomez та співавт. (2003) мінімальний цільовий рівень: 40 нг/мл [243].

В нашому дослідженні за рекомендаціями експертів Міжнародного ендокринологічного суспільства оптимальним рівнем циркулюючого 25(OH)D ми вважали більш 75 нмоль/л або 30 нг/мл, при цьому рівень 21-29 нг/мл визначався як «недостатність», менше 20 нг/мл – як «дефіцит» [144].

Для точного вимірювання стану МЩК дітям за показаннями, згідно з рекомендаціями Міжнародного товариства з клінічної денситометрії у дітей (2013) [160] проводилася DXA на апараті Lunar Prodigy Primo



Dual-Energy X-ray Absorptiometry System (analysis version: 11.40), виробництва General Electric Healthcare (США). Оцінка стану МЩК мала вікові обмеження і проводилася методом DXA поперекового відділу хребта у відділах L1-L4, шийки лівого і правого стегна у дітей у віці 6 років і старше. У зв'язку з технічними обмеженнями DXA пацієнтам віком молодше 6 років не проводилася.

Згідно рекомендацій Міжнародного товариства з клінічної денситометрії у дітей (2013) [160] прямими показаннями для кісткової денситометрії були: систематичний тривалий прийом кортикостероїдів, наявність хронічного запального захворювання, повторний перелом. Враховуючи наявність частих або хронічних запальних захворювань у дітей в 1-й і 2-й групах спостереження, даний вид дослідження використовувався цілком обґрунтовано. Серед епізодично хворіючих дітей обстежувалися за клінічної необхідності тільки ті з них, які мали клінічно значущу історію переломів.

Променеве навантаження при одному DXA-дослідженні становило 0,02-0,03 мЗв (сумарно). Середній час, витрачений на проведення DXA – 5 хвилин.

За даними денситометрії в розрахунок приймався тільки Z-критерій, як різниця між виміряною щільністю кісткової тканини і середньопопуляційною нормою для тієї ж статі і віку. Згідно позиції International Society for Clinical Densitometry Pediatric Official Position (2013) [160] рівень Z-критерію в діапазоні  $\leq -2,0$  розцінювався як «вікове зниження МЩК», більш  $-2,0$  – як «МЩК у межах вікової норми». Термін «остеопороз» використовувався за наявності вікового зниження МЩК і клінічно значущою історії переломів. Клінічно значуща історія переломів за відсутності компресійних переломів хребта визначалася як: 1) наявність двох або більше переломів довгих кісток у дітей віком до 10 років; 2) три або більше переломів довгих кісток у дітей віком до 19 років [160].

Діти, які брали участь у дослідженні, не отримували іншого променевого навантаження протягом попередніх 6 місяців.

Дослідження стану імунітету проводилося в динаміці: до і після лікування. Вивчення показників імунної системи проводилося методом прямого розеткоутворення з еритроцитами, вкритими моноклональними антитілами до CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD25+ (виробництво Вітебського медичного університету, м. Вітебськ, Білорусь), інформативність якого корелює з даними цитофлуориметричного і імуофлуоресцентного досліджень [31]; тестом відновлення нітросинього тетразолію (НСТ-тест) – спонтанного та стимульованого (антигеном *Staphylococcus*), розрахунком фагоцитарного числа, індексу завершеності фагоцитозу, визначення рівня IgA, IgG, IgM в плазмі крові методом радіальної імунодифузії в агарі за Mancini G. et al. (1965) [196]. Кількісне визначення ІФН- $\gamma$  і ФНП- $\alpha$  в сироватці крові, секреторного IgA в слині проводилося методом імуоферментного аналізу (ІФА) на фотометрі – аналізаторі SUNRISE ("TECAN" Австрія) з використанням ІФА тест-систем «гамма-ІФН-ІФА», «альфа-ФНП-ІФА» і «sIgA-ІФА» (ЗАТ «Вектор-Бест», Росія).

### 2.3. Методи статистичної обробки одержаних результатів

Результати роботи оброблено з використанням ліцензійного пакету програм Statistica for Windows 6.1.RU, серійний номер AXXR712D833214SAN5 із застосуванням варіаційного, кореляційного та непараметричних методів статистичного аналізу. При оцінці відмінності величин членів в не зв'язаних попарно вибірках використано непараметричний критерій U Манна-Уїтні. Для зіставлення двох вибірок по частоті ефекту використовувався кутовий критерій Фішера  $\phi$ . Для всіх видів аналізу відмінності вважалися достовірними при  $p < 0,05$ .

Для визначення сили і напрямку кореляційного зв'язку між двома ознаками або двома профілями ознак використовувався метод

рангової кореляції Спірмена (коефіцієнт кореляції Спірмена  $\rho$ ). Для встановлення ймовірностей  $p$  в якості критичних значень приймалися  $p < 0,05$  [6].

Значення граничних сум діагностичних коефіцієнтів при різних допустимих відсотках помилок першого і другого рядів проводилося за формулою А. Вальда для послідовного статистичного аналізу [6]. Послідовний аналіз А. Вальда і неоднорідна послідовна процедура дозволили при діагностиці або прогнозуванні отримувати рішення про віднесення хворого до того чи іншого класу безпосередньо після досягнення певного порогу, попередньо встановленого на навчальній вибірці з відомими результатами [6, 31].

Інформативність і діагностичні коефіцієнти обчислювалися за методом С. Кульбака [6].

Згідно з рекомендаціями Є. В. Гублера (1978) для подальшого аналізу та побудови діагностичної програми враховувалися тільки ознаки з інформативністю не менше 1 (одиниці), які в подальшому розглядалися вже як чіткі діагностичні критерії [6].

Отримані показники групувалися у вигляді діагностичної таблиці, в якій вони розташовувалися в порядку зменшення величини інформативності та діагностичної цінності. У процесі діагностики коефіцієнти кожного знайденого критерію підсумовувалися і при досягненні граничних значень, встановлювалася ймовірність наявності (ознаки зі знаком «+») або відсутності (ознаки зі знаком «-») кісткових порушень.

Значення граничних сум діагностичних коефіцієнтів (за А. Вальдом) [6] представлені в таблиці 2.9.

**Значення граничних сум діагностичних коефіцієнтів (за А. Вальдом)**

Величина діагностичного коефіцієнта	Ймовірність наявності / відсутності порушень кальцій-фосфорного обміну і формування кісткової тканини
+6 / -6	80% ймовірності;
+9,5 / -9,5	90% ймовірності;
+13 / -13	95% ймовірності;
+17 / -17	98% ймовірності;
+20 / -20	99% ймовірності;
+23 / -23	99,5% ймовірності;
+27 / -27	99,8% ймовірності;
+30 / -30	99,9% ймовірності.

Для прогнозування подальшого розвитку стану дитини використовувалися два статистичних інструменту: оцінка відношення ймовірності того, що певна подія відбудеться або не відбудеться – відношення шансів (ВШ), та оцінка відносного ризику формування досліджуваних порушень – відносний ризик (ВР) [1]. Значення ВШ від 0 до 1 відповідали зниженню ризику, більше 1 – його збільшенню, ВШ рівне 1 означало відсутність відмінностей. Отриманий показник ВР міг змінюватися від 0 (у випадку, коли хвороба зустрічається тільки в контрольній групі) до нескінченності (якщо хвороба виникає тільки в групі, яка підлягає впливу досліджуваного фактору) і дорівнював 1, якщо фактор не впливав на розвиток хвороби (тобто значення показників в основній (досліджуваній) і контрольній групах є рівними).

Розрахунок ВР показував силу зв'язку між наявністю захворювань органів дихання та порушеннями кісткової системи. При оцінці враховувалося, що:

- якщо відношення ризиків дорівнює 1, то значить, що різниці в ризику між двома групами не існує;

- якщо відношення ризиків  $< 1$ , то значить, що в експериментальній групі подія розвивається рідше, ніж у групі порівняння;
- якщо відношення ризиків  $> 1$  означає, що в експериментальній групі подія розвивається частіше, ніж у групі порівняння.

Матеріали даного розділу щодо клінічної характеристики дітей груп спостереження опубліковані в наступних роботах:

1. Вертегел А. А. Распространенность нарушений остеогенеза у детей с респираторной патологией / А. А. Вертегел // Актуальні питання мед. науки та практики : зб. наук. праць ЗМАПО. – Запоріжжя, 2010. – Вип. 77, т. 1, кн. 2. – С. 30–34.

2. Вертегел А. А. Антропометрические показатели как одни из маркеров костного здоровья у детей с рекуррентными формами заболеваний респираторного тракта / А. А. Вертегел, Л. С. Овчаренко // Перинатология и педиатрия. – 2009. – № 3. – С. 78–81.

3. Овчаренко Л. С. Рациональная муколитическая терапия острого обструктивного бронхита у детей / Л. С. Овчаренко, А. А. Вертегел, Т. Г. Андриенко [и др.] // Современная педиатрия. – 2006. - №4. – С.45-50.

4. Кряжев О.В. Значення анамнестичних даних у діагностиці порушень кальцій-фосфорного забезпечення у дітей раннього віку з проявами харчової алергії / О. В. Кряжев, Л. С. Овчаренко, А. О. Вертегел [та ін.] // Совр. педиатрия. – 2014. – № 3. – С. 78–82.

5. Вертегел А.А. Сравнительные клинико-анамнестические особенности детей с рекуррентными формами бронхитов и бронхиальной астмой / А. А. Вертегел // Актуальні питання медичної науки та практики / Збірник наукових праць ЗМАПО. – Запоріжжя, 2011, Випуск 78, Том 1, Книга 1. – С. 41-45.

6. Овчаренко Л.С. Антропометрические показатели как маркер физического развития детей с бронхиальной астмой / Л. С. Овчаренко, А. А. Вертегел, М. С. Витко // Актуальні питання медичної науки та

практики / Збірник наукових праць ЗМАПО. – Запоріжжя, 2010, Випуск 77, Том 2, Книга 2. – С. 193-198.

7. Овчаренко Л.С. Частота нарушений костной системы у детей с повторными острыми бронхитами и бронхиальной астмой / Л. С. Овчаренко, А. А.Вертегел, Т. Г. Андриенко [и др.] // Актуальні питання медичної науки та практики / Збірник наукових праць ЗМАПО. – Запоріжжя, 2015, Випуск 82, Том 1, Книга 1. - С.157-168.

8. Вертегел А.А. Распространенность нарушений костной системы в анамнезе у детей с частыми повторными эпизодами острых бронхитов / А. А. Вертегел, Л. С. Овчаренко // Материалы IV Конгресса Педиатров стран СНГ «Ребёнок и общество: проблемы здоровья, развития и питания», Львов, 25-26 апреля 2012. – С. 63.

9. Вертегел А.А. Частота встречаемости нарушений костной системы в анамнезе у детей с бронхиальной астмой / А. А. Вертегел, Л. С. Овчаренко // Материалы IV Конгресса Педиатров стран СНГ «Ребёнок и общество: проблемы здоровья, развития и питания», Львов, 25-26 апреля 2012. – С. 64.

10. Особенности состояния костной ткани у детей пре- и пубертатного возраста с вегетативными дисфункциями / Л.С. Овчаренко, А.А. Вертегел, Т.Г. Андриенко, И.В. Самохин // Тавр. Мед.-Биол. Вест. – 2009. – Т. 12, № 2. – С. 122.

### РОЗДІЛ 3

## ЗАБЕЗПЕЧЕНІСТЬ ВІТАМІНОМ Д ТА СТАН КАЛЬЦІЙ- ФОСФОРНОГО ОБМІНУ І МЕТАБОЛІЗМУ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ

Результати дослідження сироваткового рівня 25(OH)D у 180 дітей груп спостереження віком 4-10 років обох статей за трьома показниками норми представлені в таблиці 3.1.

Як видно з даних, представлених в таблицях, при аналізі вмісту 25(OH)D в сироватці крові дітей груп спостереження з урахуванням «Норми 1» у більшості дітей груп спостереження відзначався нормальний рівень забезпеченості даною речовиною.

Зниження рівню 25(OH)D в сироватці крові не було статистично значущим, не відрізнялося від показників епізодично хворіючих дітей і не мало істотних статевих відмінностей у всіх групах ( $p > 0,05$ ).

Відсутність у більшості випадків вираженого дефіциту вітаміну Д є позитивним фактом, який побічно може характеризувати достатнє екзо- та ендогенне потрапляння 25(OH)D до дітей досліджуваного регіону (місто Запоріжжя, південь України).

При аналізі вмісту 25(OH)D в сироватці крові дітей груп спостереження з урахуванням «Норми 2» встановлено, що у дітей 1-ї і 2-ї груп має місце статистично значуще зниження забезпеченості вітаміном Д ( $p < 0,05$ ).

Причому означена особливість мала місце у 60 пацієнтів (100%), хворих на РБ ( $p < 0,05$ ) і у 42 (70%) – хворих на БА ( $p < 0,05$ ). Фактично, використання такого діапазону нормального сироваткового рівня 25(OH)D свідчить про те, що наявність РБ у дитини супроводжується існуванням у неї недостатності вітаміну Д.

Таблиця 3.1

## Дані дослідження вмісту 25(OH)D (нг/мл) в сироватці крові дітей груп спостереження (M±m)

Діапазон коливань показника	Критерій, що досліджується					
	1-а група (n=60)		2-а група (n=60)		3-я група (n=60)	
	Кількість дітей	Середнє значення	Кількість дітей	Середнє значення	Кількість дітей	Середнє значення
Норма 1 (не менш 20 нг/мл)	51 (85,0%)	23,8±1,5*	53 (88,3%)	25,9±1,7	55 (91,7%)	27,7±3,0
Норма 2 (не менш 30 нг/мл)	–		18 (30,0%)		35 (58,3%)	
Норма 3 (не менш 40 нг/мл)	–		–		13 (21,7%)	
Нижче норми 1	9 (15,0%)		7 (11,7%)		5 (8,3%)	
Нижче норми 2	60 (100,0%)* <sup>Δ‡</sup>		42 (70,0%)* <sup>‡</sup>		25 (41,7%)	
Нижче норми 3	60 (100,0%)* <sup>‡</sup>		60 (100,0%)* <sup>‡</sup>		47 (78,3%) <sup>‡</sup>	

Примітки:

- \* – вірогідність відмінностей порівняно з 3-ю групою (p<0,05);
- <sup>Δ</sup> – вірогідність відмінностей порівняно з 2-ю групою (p<0,05);
- <sup>‡</sup> – вірогідність відмінностей порівняно з дітьми, що мають показники у діапазоні нормальних значень (p<0,05).



При дослідженні дітей груп спостереження з урахуванням діапазону 25(OH)D за «Нормою 3» недостатність вітаміну Д відзначалася у 100% пацієнтів, хворих на РБ або БА ( $p < 0,05$ ). Крім того, дефіцит вітаміну Д реєструвався у більш, ніж  $\frac{3}{4}$  епізодично хворіючих, тобто – умовно здорових дітей Запорізького регіону.

Результати дослідження сироваткового рівня 25(OH)D у хлопчиків наведені у таблиці 3.2.

За даними «Норми 1» у хлопчиків, хворих на РБ, недостатність 25(OH)D реєструвалася на 12,3% частіше, ніж у хлопчиків 3-ї групи ( $p < 0,05$ ). Серед хлопчиків, хворих на БА недостатність 25(OH)D визначалася на 5,2% частіше, ніж у хлопчиків 3-ї групи, що не було статистично вірогідним.

При аналізі з використанням діапазону «Норми 2» недостатність 25(OH)D у хлопчиків 1-ї групи реєструвався на 58,6% частіше, ніж у хлопчиків 3-ї групи. Серед у пацієнтів чоловічої статі, хворих на БА недостатність 25(OH)D зустрічалася на 31,3% частіше, ніж у хлопчиків 3-ї групи ( $p < 0,05$ ). Взагалі 100% хлопчиків, хворих на РБ, мали сироватковий рівень 25(OH)D нижче 30 нг/мл, що характеризує існування у них недостатньої забезпеченості вітаміном Д.

При аналізі кількості дітей чоловічої статі з недостатністю 25(OH)D з урахуванням «Норми 3» даний стан мав масце у хворих на РБ та БА хлопчиків на 24,1% частіше, ніж у тих, що хворіли епізодично ( $p < 0,05$ ). При цьому зниження 25(OH)D мали 100% хлопчиків 1-ї та 2-ї груп.

Таким чином, дослідження сироваткового вмісту 25(OH)D у дітей чоловічої статі за різними параметрами мінімальної норми суттєво змінює оцінку кісткових процесів у пацієнтів, хворих на РБ або БА, визначає їх як недостатні і потребує додаткової корекції навіть з урахуванням достатньої інсоляції в досліджуваному регіоні.

Таблиця 3.2

## Дані дослідження вмісту 25(OH)D (нг/мл) в сироватці крові хлопчиків (M±m)

Діапазон коливань показника	Критерій, що досліджується					
	1-а група (n=26)		2-а група (n=33)		3-я група (n=29)	
	Кількість дітей	Середнє значення	Кількість дітей	Середнє значення	Кількість дітей	Середнє значення
Норма 1 (не менш 20 нг/мл)	21 (80,8%)	24,3±1,6*	29 (87,9%)	25,2±1,9	27 (93,1%)	26,4±1,4
Норма 2 (не менш 30 нг/мл)	–		9 (27,3%)		17 (58,6%)	
Норма 3 (не менш 40 нг/мл)	–		–		7 (24,1%)	
Нижче норми 1	5 (19,2%)		4 (12,1%)		2 (6,9%)	
Нижче норми 2	26 (100,0%)* <sup>Δ‡</sup>		24 (72,7%)* <sup>‡</sup>		12 (41,4%)	
Нижче норми 3	26 (100,0%)* <sup>‡</sup>		33 (100,0%)* <sup>‡</sup>		22 (75,9%)	

Примітки:

- \* – вірогідність відмінностей порівняно з 3-ю групою (p<0,05);
- <sup>Δ</sup> – вірогідність відмінностей порівняно з 2-ю групою (p<0,05);
- <sup>‡</sup> – вірогідність відмінностей порівняно з дітьми, що мають показники у діапазоні нормальних значень (p<0,05).

Результати дослідження сироваткового рівня 25(OH)D у дівчаток наведені у таблиці 3.3.

У дівчаток, хворих на РБ, недостатність 25(OH)D за даними «Норми 1» реєструвалася на 2,1% частіше, ніж у дітей 3-ї групи, а у пацієток, хворих на БА – на 1,2% частіше, ніж у дітей 3-ї групи, що не було статистично вірогідним.

При використанні «Норми 2» недостатність 25(OH)D у дівчаток 1-ї групи реєструвався на 58,1% частіше, ніж у дівчаток 3-ї групи, а у пацієток жіночої статі, хворих на БА – на 23,8% частіше, ніж у дівчаток 3-ї групи ( $p < 0,05$ ). Взагалі зниження 25(OH)D нижче 30 нг/мл мали 100% дівчаток, хворих на РБ.

При аналізі кількості дітей жіночої статі з недостатністю 25(OH)D з урахуванням «Норми 3» даний стан мав місце у хворих на РБ та БА дівчаток на 19,4% частіше, ніж у тих, що хворіли епізодично ( $p < 0,05$ ). При цьому зниження 25(OH)D мали 100% дівчаток 1-ї та 2-ї груп.

В результаті аналізу було встановлено, що більш низький сироватковий рівень 25(OH)D реєструвався у пацієнтів, хворих на РБ, ніж серед пацієнтів, хворих на БА, незалежно від статі. За середнім рівнем вмісту 25(OH)D в сироватці крові показники дівчаток були меншими, ніж у хлопчиків, що вимагає більш уважного підходу при розрахунку майбутньої рекомендованої корекції. Ця особливість також мала місце при порівнянні середнього рівня 25(OH)D між пацієнтами 2-ї та 3-ї груп.

Таким чином, аналіз сироваткового вмісту 25(OH)D дітей з використанням різних параметрів мінімальної норми істотно змінює оцінку забезпеченості вітаміном Д пацієнтів, хворих на РБ або БА, визначає її як недостатню і потребує додаткової корекції в Запорізькому регіоні.

Таблиця 3.3

## Дані дослідження вмісту 25(OH)D (нг/мл) в сироватці крові дівчаток (M±m)

Діапазон коливань показника	Критерій, що досліджується					
	1-а група (n=34)		2-а група (n=27)		3-я група (n=31)	
	Кількість дітей	Середнє значення	Кількість дітей	Середнє значення	Кількість дітей	Середнє значення
Норма 1 (не менш 20 нг/мл)	30 (88,2%)	22,9±1,1*	24 (88,9%)	25,5±1,4	28 (80,3%)	28,9±1,5
Норма 2 (не менш 30 нг/мл)	–		9 (33,3%)		18 (58,1%)	
Норма 3 (не менш 40 нг/мл)	–		–		6 (19,4%)	
Нижче норми 1	4 (11,8%)		3 (11,1%)		3 (9,7%)	
Нижче норми 2	34 (100,0%)* <sup>Δ‡</sup>		18 (66,7%)* <sup>‡</sup>		13 (41,9%)	
Нижче норми 3	34 (100,0%)* <sup>‡</sup>		27 (100,0%)* <sup>‡</sup>		25 (80,6%)* <sup>‡</sup>	

Примітки:

- \* – вірогідність відмінностей порівняно з 3-ю групою (p<0,05);
- <sup>Δ</sup> – вірогідність відмінностей порівняно з 2-ю групою (p<0,05);
- <sup>‡</sup> – вірогідність відмінностей порівняно з дітьми, що мають показники у діапазоні нормальних значень (p<0,05).

Зважаючи на те, що за участі вітаміну Д здійснюється метаболічне забезпечення остеогенезу для виявлення відхилень процесів, що забезпечують нормальний остеогенез, та визначення переважаючого патогенетичного фактору встановлених змін було досліджено вміст маркерів кісткового метаболізму в сироватці крові дітей груп спостереження.

Результати дослідження біохімічних показників, що характеризують стан кальцій-фосфорного обміну та кісткового метаболізму у 180 дітей груп спостереження віком 4-10 років представлені в таблиці 3.4.

Як видно з таблиці, у більш значної частини пацієнтів, хворих на РБ, в порівнянні з епізодично хворіючими дітьми, реєструвалося збільшення числа пацієнтів з підвищенням активності ЛФ на 35,0%, вмісту остеокальцину на 66,7%, продуктів деградації колагену 1 типу на 15,0%, ПТГ на 13,3% ( $p < 0,05$ ).

Отримані результати вказували на те, що у дітей, хворих на РБ, мало місце посилення кісткової резорбції і відносно послаблення фізіологічних процесів утворення кісткової тканини на тлі підвищеної вікової потреби в субстратах для побудови скелету.

При порівнянні кількості дітей 1-ї групи, що мають зниження рівня загального кальцію в сироватці крові нижче показників епізодично хворіючих дітей, статистично вірогідної різниці встановлено не було. Тобто концентрація цього макроелементу у більшості пацієнтів підтримувалася на достатньому фізіологічному рівні.

Однак при оцінці показників середнього вмісту загального кальцію в сироватці крові було виявлено статистично значуще зниження рівня цього макроелементу у дітей 1-ї групи в порівнянні з дітьми 3-ї групи ( $p < 0,05$ ), хоча при цьому кількісні показники знаходилися в межах вікової норми, що не характеризувало рівень цього макроелементу як недостатній.

Таблиця 3.4

## Дані дослідження біохімічних маркерів кісткового метаболізму

Діапазон показника	Досліджуваний критерій					
	1-а група (n=60)		2-а група (n=60)		3-я група (n=60)	
	Кількість дітей	Середнє значення	Кількість дітей	Середнє значення	Кількість дітей	Середнє значення
1	2	3	4	5	6	7
Загальний кальцій сироватки крові						
2,25-2,87 ммоль/л	48 (80,0%)	2,27±0,09*	44 (73,3%)	2,31±0,13	57 (95,0%)	2,57±0,14
<2,25 ммоль/л	12 (20,0%)		16 (26,7%)		3 (5,0%)	
Фосфор сироватки крові						
>2,26 ммоль/л	–	1,49±0,12	–	1,40±0,10	1 (1,7%)	1,58±0,15
1,29-2,26 ммоль/л	58 (96,7%)		56 (93,3%)		57 (95,0%)	
<1,29 ммоль/л	2 (3,3%)		4 (6,7%)		2 (3,3%)	
Активність лужної фосфатази						
>348 ОД	24 (40,0%)*	340±16	20 (33,3%)*	338±20	3 (5,0%)	308±18
72-348 ОД	36 (60,0%)		40 (66,7%)		57 (95,0%)	

Продовження табл. 3.4

1	2	3	4	5	6	7
<b>Остеокальцин</b>						
>43 нг/мл	54 (90,0%)*	98,5±5,3*	55 (91,7%)*	103,3±6,7*	14 (23,3%)	28,2±1,7
11-43 нг/мл	6 (10,0%)		5 (8,3%)		46 (76,7%)	
<b>Паратгормон</b>						
>70 нг/мл	9 (15,0%)*	57,3±2,9	7 (11,7%)*	60,2±3,9	1 (1,7%)	30,8±2,5
15-70 нг/мл	51 (85,0%)		53 (88,3%)		59 (98,3%)	
<b>Продукти деградації колагену 1 типу</b>						
>0,584 нг/мл	14 (23,3%)*	0,525±0,018	16 (26,7%)*	0,534±0,025	5 (8,3%)	0,228±0,011
0-0,584 нг/мл	46 (76,7%)		44 (73,3%)		55 (91,7%)	
<b>Кальцій в сечі (проба Сулковича)</b>						
(++)	37 (61,7%)	–	32 (53,3%)	–	56 (93,3%)	–
Менше (++)	23 (38,3%)		28 (46,7%)		4 (6,7%)	

Примітка: \* – вірогідність відмінностей порівняно з 3-ю групою (p<0,05).

Таким чином, сироватковий рівень кальцію у дітей, хворих на РБ, підтримувався на фізіологічно належному рівні, але при цьому в середньому він був статистично значуще нижчим, ніж у епізодично хворіючих дітей.

Серед дітей, хворих на БА, порівняно з дітьми 3-ї групи, виявлено збільшення числа пацієнтів з підвищенням активності ЛФ на 28,3%, вмісту остеокальцину на 66,7%, продуктів деградації колагену 1 типу на 18,7% ( $p < 0,05$ ). Отримані результати свідчили про те, що у дітей, хворих на БА, мало місце посилення кісткової резорбції і відносно послаблення фізіологічних процесів утворення кісткової тканини на тлі підвищеної вікової потреби в субстратах для побудови скелету.

Статистично значущої різниці між показниками кісткового метаболізму у дітей 1-ї та 2-ї груп не було встановлено. Звертає на себе увагу той факт, що зниження рівня кальцію сироватки крові у дітей 1-ї і 2-ї груп не було статистично значущим та кількісно великим і коливалося в межах 10-15% від нижньої межі вікової норми після поправки на вміст альбуміну.

Кількість дітей 1-ї і 2-ї груп з підвищенням концентрації ПТГ у крові була меншою по відношенню до числа дітей, у яких була зареєстрована гіпокальціємія – 9 з 12 (75,0%) і 7 з 16 (43,8%) відповідно.

Серед дітей 1-ї і 2-ї груп реєструвалися епізоди підвищення вмісту продуктів деградації колагену 1 типу на 15,0% та 18,7% відповідно ( $p < 0,05$ ). Це є показником того, що відхилення остеогенезу у дітей, хворих на РБ або БА, виходять за рамки тільки кальцієво-фосфорних взаємовідносин та супроводжуються порушеннями колагенового матриксу кістки.

При вивченні особливостей процесів кісткового метаболізму у хлопчиків, хворих на РБ або БА, були отримані результати, які представлені в таблиці 3.5.



Таблиця 3.5

## Дані дослідження біохімічних маркерів кісткового метаболізму у хлопчиків

Діапазон показника	Досліджуваний критерій					
	1-а група (n=26)		2-а група (n=33)		3-я група (n=29)	
	Кількість дітей	Середнє значення	Кількість дітей	Середнє значення	Кількість дітей	Середнє значення
1	2	3	4	5	6	7
Загальний кальцій сироватки крові						
2,25-2,87 ммоль/л	19 (73,1%)	2,25±0,05*	23 (69,7%)	2,27±0,08	28 (96,5%)	2,52±0,12
<2,25 ммоль/л	7 (26,9%)*		10 (30,3%)*		1 (3,5%)	
Фосфор сироватки крові						
1,29-2,26 ммоль/л	25 (96,2%)	1,42±0,07	30 (90,9%)	1,36±0,04	28 (96,7%)	1,60±0,10
<1,29 ммоль/л	1 (3,8%)		3 (9,1%)		1 (3,4%)	
Активність лужної фосфатази						
>348 ОД	8 (30,7%)*	344±14*	10 (30,0%)*	326±18*	1 (3,4%)	299±13
72-348 ОД	18 (69,3%)		23 (70,0%)		28 (96,7%)	

Продовження табл. 3.5

1	2	3	4	5	6	7
<b>Остеокальцин</b>						
>43 нг/мл	24 (92,3%)*	102,7±7,1	30 (90,9%)*	105,2±7,1	6 (20,1%)	29,0±1,9
11-43 нг/мл	2 (7,7%)		3 (9,1%)		23 (79,9%)	
<b>Паратгормон</b>						
>70 нг/мл	6 (23,1%) <sup>Δ*</sup>	51,1±2,7 <sup>Δ</sup>	4 (12,1%)	63,1±2,7 <sup>Δ</sup>	1 (3,4%)	32,1±2,2
15-70 нг/мл	20 (76,9%)		29 (87,9%)		28 (96,7%)	
<b>Продукти деградації колагену 1 типу</b>						
>0,584 нг/мл	6 (23,1%)*	0,497±0,014	9 (27,3%)*	0,519±0,019	2 (6,9%)	0,241±0,017
0-0,584 нг/мл	20 (76,9%)		24 (76,7%)		27 (93,1%)	
<b>Кальцій сечі</b>						
(++)	13 (50,0%)	–	17 (51,5%)	–	27 (93,1%)	–
Менше (++)	13 (50,0%)*		16 (48,5%)*		2 (6,9%)	

Примітки:

1. \* – вірогідність відмінностей порівняно з 3-ю групою (p<0,05);

2. <sup>Δ</sup> – вірогідність відмінностей порівняно з 2-ю групою (p<0,05).

Звертає увагу, що серед хлопчиків, хворих на РБ або БА, мало місце вірогідне збільшення числа пацієнтів, що мають знижені показники середнього рівня загального кальцію в порівнянні з хлопчиками 3-ї групи на 23,4% та 26,8% відповідно ( $p < 0,05$ ). У хлопчиків, хворих на РБ, була виявлена тенденція до збільшення випадків реєстрації зниження середніх значень концентрації загального кальцію в сироватці крові (на 12,2%) ( $p > 0,05$ ).

Встановлено збільшення кількості випадків реєстрації високого сироваткового вмісту ПТГ серед хлопчиків 1-ї групи в порівнянні з хлопчиками 2-ї (на 11%) та 3-ї груп (на 19,7%) ( $p < 0,05$ ). Дана особливість пов'язана з більш частішою реєстрацією гіпокальціємії у хлопчиків, хворих на РБ, хоча не всі епізоди зниження концентрації загального кальцію в сироватці крові супроводжувалися підвищенням вмісту ПТГ у пацієнтів чоловічої статі. Відмінностей у вмісті фосфору в сироватці крові у хлопчиків, хворих на РБ, порівняно з дівчатками, не було встановлено – у дітей обох статей переважали нормальні показники.

Підвищення активності ЛФ у хлопчиків, хворих на РБ або БА, реєструвалося частіше, ніж серед хлопчиків 3-ї групи (на 27,4% та 26,7% відповідно) ( $p < 0,05$ ), що характеризує у них високу активність процесів кісткової резорбції. Збільшення вмісту остеокальцину у хлопчиків 1-ї та 2-ї груп спостерігалось частіше на 72,2% та 70,8% ( $p < 0,05$ ), ніж у дітей, що хворіють епізодично.

Підвищений сироватковий рівень продуктів деградації колагену 1 типу у хлопчиків, хворих на РБ або БА, відзначався на 16,2% та 20,4% частіше, ніж серед дітей 3-ї групи ( $p < 0,05$ ). Тобто зміни кісткового метаболізму у хлопчиків носили комплексний характер і супроводжувалося порушеннями мінерального і сполучнотканинного матриксу кісток скелету.

При вивченні особливостей перебігу процесів кісткового метаболізму у дівчаток, хворих на РБ або БА, були отримані результати, які представлені в таблиці 3.6.

Таблиця 3.6

## Дані дослідження біохімічних маркерів кісткового метаболізму у дівчаток

Діапазон показника	Досліджуваний критерій					
	1-а група, n=34		2-а група, n=27		3-я група, n=31	
	Кількість дітей	Середнє значення	Кількість дітей	Середнє значення	Кількість дітей	Середнє значення
1	2	3	4	5	6	7
Загальний кальцій сироватки крові						
2,25-2,87 ммоль/л	29 (85,3%)	2,32±0,06	21 (77,8%)	2,42±0,10	29 (93,5%)	2,59±0,12
<2,25 ммоль/л	5 (14,7%)		6 (22,2%)*		2 (6,5%)	
Фосфор сироватки крові						
>2,26 ммоль/л	–	1,55±0,06	–	1,43±0,08	1 (3,2%)	1,65±0,11
1,29-2,26 ммоль/л	33 (96,8%)		26 (96,3%)		29 (93,6%)	
<1,29 ммоль/л	1 (3,2%)		1 (3,7%)		1 (3,2%)	
Активність лужної фосфатази						
>348 ОД	16 (47,1%)*	338±13*	10 (37,0%)*	348±15*	2 (5,0%)	319±17
72-348 ОД	18 (52,9%)		17 (63,7%)		29 (95,0%)	

Продовження табл. 3.6

1	2	3	4	5	6	7
<b>Остеокальцин</b>						
>43 нг/мл	30 (88,2%)*	97,1±5,2*	25 (92,6%)*	101,4±6,6*	7 (23,3%)	28,8±1,6
11-43 нг/мл	4 (11,8%)		2 (7,4%)		24 (76,7%)	
<b>Паратгормон</b>						
>70 нг/мл	3 (8,8%)	60,4±2,4	3 (11,1%)	57,1±3,2	–	28,9±2,3
15-70 нг/мл	31 (91,2%)		24 (88,9%)		31 (100%)	
<b>Продукти деградації колагену 1 типу</b>						
>0,584 нг/мл	8 (23,5%)*	0,531±0,015	7 (25,9%)*	0,549±0,022	3 (9,7%)	0,217±0,014
0-0,584 нг/мл	26 (76,5%)		20 (74,1%)		28 (80,3%)	
<b>Кальцій сечі</b>						
(++)	24 (70,6%)	–	15 (55,6%)	–	29 (93,5%)	–
Менше (++)	10 (29,4%) <sup>Δ*</sup>		12 (44,4%) <sup>Δ*</sup>		2 (6,5%)	

Примітки:

- \* – вірогідність відмінностей порівняно з 3-ю групою (p<0,05);
- <sup>Δ</sup> – вірогідність відмінностей порівняно з 2-ю групою (p<0,05).

Важливою особливістю параметрів кісткового метаболізму у дівчаток був фізіологічний сироватковий рівень загального кальцію в 1-й та 2-й групах та ПТГ – в 2-й групі. Серед дітей, хворих на РБ, підвищення активності ЛФ частіше спостерігалось у дівчаток, ніж у хлопчиків (на 23,2%) ( $p < 0,05$ ). Кількість випадків збільшення сироваткового вмісту ПТГ у групі дітей, хворих на РБ, була більше у хлопчиків, ніж у дівчаток (на 14,3%) ( $p < 0,05$ ). Таким чином, серед дітей 1-ї групи відбувалися більш значні зсуви кісткового метаболізму у хлопчиків, хворих на РБ, ніж у дівчаток. У дітей, хворих на БА, не встановлено статевих відмінностей показників кісткового метаболізму.

Звертає увагу, що мало місце вірогідне збільшення числа хлопчиків, хворих на РБ або БА, що мають знижені показники сироваткового вмісту загального кальцію в порівнянні з хлопчиками 3-ї групи (на 23,4% та 26,8% відповідно,  $p < 0,05$ ). Серед дівчаток дана особливість відзначена тільки у пацієток 2-ї групи (на 15,7%,  $p < 0,05$ ). У хлопчиків, хворих на РБ, на відміну від дівчаток, мала місце тенденція до збільшення числа реєстрації зниження концентрації загального кальцію в сироватці крові (на 12,2%) ( $p > 0,05$ ).

Збільшення кількості випадків реєстрації високого сироваткового вмісту ПТГ серед хлопчиків, хворих на РБ, в порівнянні хлопчиками, хворими на БА на 11% ( $p < 0,05$ ) є негативним фактом. У дівчаток навпаки має місце більший відсоток підвищеного рівня ПТГ серед пацієток, хворих на БА, ніж хворих на РБ, на 2,3% хоча ці дані не були статистично значущі. Тобто важливою відмінністю біохімічних параметрів кісткового метаболізму у дівчаток є відсутність статистично вірогідного зниження сироваткової концентрації загального кальцію і підвищення рівня ПТГ як у 1-й, так і в 2-й групі. Наявність випадків підвищення сироваткового вмісту ПТГ в 1-й групі була вище у хлопчиків, ніж у дівчаток (на 61,9%) ( $p < 0,05$ ). Дана особливість пов'язана з більш частою реєстрацією гіпокальціємії у хлопчиків, хворих на РБ, хоча, як видно з представлених даних, не всі

епізоди зниження концентрації загального кальцію в сироватці крові супроводжувалися підвищенням вмісту ПТГ.

Відмінностей у вмісті фосфору в сироватці крові серед дітей різної статі, хворих на РБ, не було встановлено – переважали нормальні показники.

Підвищення активності ЛФ у дітей, хворих на РБ, частіше мало місце у дівчаток, ніж у хлопчиків (на 23,2%) ( $p < 0,05$ ), що характеризує у них велику активність процесів кісткової резорбції.

Відмінностей у вмісті остеокальцину, продуктів деградації колагену 1 типу в сироватці крові серед дітей різної статі, хворих на РБ, не було встановлено, при цьому мало місце вірогідне ( $p < 0,05$ ) підвищення числа випадків реєстрації підвищених значень. Тобто зміни кісткового метаболізму носили комплексний характер і супроводжувалися відхиленнями мінерального та сполучнотканинного матриксу кісток скелету.

Зниження вмісту кальцію в сечі більш часто реєструвалося серед хлопчиків, ніж серед дівчаток ( $p > 0,05$ ), що прямо корелювало з показниками загального кальцію сироватки крові ( $r = +0,69$ ;  $p < 0,05$ ) і зворотно – з сироватковим рівнем ПТГ ( $r = -0,50$ ;  $p < 0,05$ ).

Таким чином, серед дітей 1-ї групи були встановлені статеві особливості перебігу біохімічних процесів кісткового метаболізму. Вони характеризували більш значні метаболічні зсуви у хлопчиків, хворих на РБ, ніж у дівчаток. При цьому звертало на себе увагу саме посилення процесів кісткової резорбції у дітей обох статей, а не уповільнення утворення кістки, яке, ймовірно, може розвиватися вторинно, внаслідок відносного дефіциту субстратів.

Серед пацієнтів, хворих на БА, у хлопчиків частіше, ніж у дівчаток, мало місце зниження рівню загального кальцію у сироватці крові, але ця особливість не була статистично значущою. Як і серед дітей з РБ, статистично значущих статевих відмінностей у вмісті фосфору в сироватці крові у дітей з БА встановлено не було. Однак, мала місце незначна

тенденція до більш низьких показників у хлопчиків. Статистично значущих статевих відмінностей в активності ЛФ у дітей з БА встановлено не було, хоча, як і серед дітей, хворих на РБ, мала місце тенденція до більш високих показників серед дівчаток на 18,2%.

Статевих відмінностей у вмісті остеокальцину, ПТГ, продуктів деградації колагену в сироватці крові та кальцію сечі у дітей, хворих на БА, також як і у дітей, хворих на РБ, не було встановлено. При цьому у дітей обох статей мало місце достовірне підвищення числа випадків реєстрації підвищених значень.

Таким чином, у дітей, хворих на БА, на відміну від пацієнтів 1-ї групи, не встановлено істотних статевих відмінностей біохімічних показників кісткового метаболізму, хоча мала місце тенденція до більш негативних відхилень у хлопчиків, як і в групі дітей, хворих на РБ. Отримані результати свідчать про те, що у дітей, хворих на РБ або БА, мають місце зсуви показників кальцій-фосфорного обміну та кісткового метаболізму, що характеризують посилення кісткової резорбції та відносне послаблення фізіологічних процесів утворення кісткової тканини на тлі підвищеної вікової потреби в субстратах для побудови скелета.

Враховуючи те, що фізичний розвиток дитини і, відповідно, стан його скелету є інтегральними показниками соматичного здоров'я, проведена оцінка зв'язку між сироватковим рівнем маркерів кісткового метаболізму і антропометричними параметрами дітей груп спостереження.

У дітей 3-ї групи не виявлено статистично значущих кореляційних зв'язків між аналізованими параметрами. Тільки серед дівчаток був виявлений достовірний позитивний зв'язок між підвищенням рівня остеокальцину в сироватці крові та більш високими показниками росту і маси тіла ( $r=+0,54$ ;  $p<0,05$ ).

Виявлені зв'язки слід вважати фізіологічними, що віддзеркалюють вікові метаболічні процеси формування скелету. Зниження зросту не супроводжувалося статистично значущим паралельним зниженням рівня



остеокальцину, отже, вміст даного метаболіту в сироватці крові у епізодично хворіючих дітей не може бути використаний як прогностичний критерій темпів фізичного розвитку.

У дітей, хворих на РБ мала місце негативна кореляція між показниками зросту і вмістом загального кальцію в сироватці крові ( $r=-0,63$ ;  $p<0,05$ ). Однак, вона є характернішою для хлопчиків за рахунок більшого числа серед них дітей з високим зростом ( $r=-0,61$ ;  $p<0,05$ ), у дівчаток дана тенденція була відсутня. До даного ефекту могло призводити підвищене споживання кальцію кістковою системою високорослих хлопчиків для забезпечення підвищених показників лінійного росту.

Позитивна кореляція показників зросту встановлена для вмісту остеокальцину ( $r=+0,77$ ;  $p<0,05$ ), ПТГ ( $r=+0,62$ ;  $p<0,05$ ) та активності ЛФ ( $r=+0,58$ ;  $p<0,05$ ). При цьому, у хлопчиків високі показники мали місце тільки відносно сироваткового рівня остеокальцину ( $r=+0,70$ ;  $p<0,05$ ). В цілому, ростові показники серед дітей, хворих на РБ, більш пов'язані з відхиленнями в кістковому метаболізмі у хлопчиків. У дівчаток кореляційні зв'язки показників росту і маркерів кісткового метаболізму були незначні. Відносно показників маси тіла істотних кореляційних зв'язків з маркерами кісткового метаболізму не було виявлено у дітей обох статей в однаковій мірі.

Відношення параметрів ІМТ і показників кісткового метаболізму у дітей, хворих на РБ було виражено в кореляційному взаємозв'язку величини ІМТ з загальним кальцієм сироватки у хлопчиків ( $r=+0,51$ ;  $p<0,05$ ), активністю ЛФ у дітей двох статей ( $r=-0,54$ ;  $p<0,05$ ) і хлопчиків ( $r=-0,51$ ;  $p<0,05$ ), остеокальцином у хлопчиків ( $r=-0,50$ ;  $p<0,05$ ). Серед дівчаток значущих кореляційних зв'язків встановлено не було. В цілому слід зазначити, що у дітей 2-ї групи мав місце статистичний зв'язок між величинами антропометричних показників фізичного розвитку з рівнем маркерів кісткового метаболізму. Однак, ці взаємовідносини були

характерні переважно для хлопчиків, що вимагало більш уважного до них ставлення в процесі оцінки стану соматичного здоров'я.

У дітей обох статей, хворих на БА, був виявлений позитивний кореляційний зв'язок між зростом і показниками активності ЛФ ( $r=+0,61$ ;  $p<0,05$ ), сироватковим рівнем остеокальцину ( $r=+0,58$ ;  $p<0,05$ ); між масою тіла і сироватковим вмістом загального кальцію ( $r=+0,50$ ;  $p<0,05$ ), 25(OH)D ( $r=+0,55$ ;  $p<0,05$ ). Серед хлопчиків 2-ї групи встановлена тільки позитивна кореляція між активністю ЛФ і ростом ( $r=+0,55$ ;  $p<0,05$ ). У дівчаток, хворих на БА, виявлено більше взаємозв'язків між маркерами кісткового метаболізму і антропометричними показниками. Так, встановлена пряма кореляція зросту і сироваткового рівня загального кальцію ( $r=+0,68$ ;  $p<0,05$ ), фосфору ( $r=+0,54$ ;  $p<0,05$ ), активності ЛФ ( $r=+0,51$ ;  $p<0,05$ ), остеокальцину ( $r=+0,72$ ;  $p<0,05$ ), 25(OH)D ( $r=+0,52$ ;  $p<0,05$ ); зворотна кореляція зросту і сироваткового вмісту ПТГ ( $r=-0,52$ ;  $p<0,05$ ). З цих показників з величиною маси тіла у дівчаток позитивно сильно корелювали тільки концентрація кальцію ( $r=+0,57$ ;  $p<0,05$ ) і 25(OH)D ( $r=+0,61$ ;  $p<0,05$ ) в сироватці крові.

Встановлені зв'язки демонструють, що серед дітей, хворих на БА, параметри фізичного розвитку можуть служити показниками процесів формування скелета тільки у дівчаток, при цьому найбільш інформативними були зріст і маса тіла. При цьому зріст був пов'язаний як з показниками резорбції, так і показниками утворення кісткової тканини. Маса тіла корелювала тільки з маркерами утворення кістки. Величина ІМТ була достовірно пов'язана з рівнями маркерів кісткового метаболізму, як у хлопчиків, так і у дівчаток 2-ї групи.

Таким чином було встановлено, що метаболічні процеси остеогенезу у дітей, хворих на РБ або БА, характеризуються одночасною активацією механізмів остеорезорбції і кісткоутворення у вигляді:

- збільшення у сироватці крові активності ЛФ (у 40,0% та 33,3% дітей відповідно),

- збільшення у сироватці крові концентрації остеокальцину (у 90,0% та 91,7% дітей відповідно)
- збільшення у сироватці крові продуктів деградації колагену 1 типу (у 23,3% та 26,7% дітей відповідно) на фоні
- зниження у сироватці крові вмісту 25(OH)D (у 100,0% та 70,0% дітей відповідно), що характеризує недостатність вітаміну Д.

Матеріали даного розділу опубліковані в наступних роботах:

1. Вертегел А.А. Состояние биохимических процессов костного метаболизма у детей с респираторной патологией / А.А. Вертегел // Совр. педиатрия. – 2011. – № 5. – С. 86–88.
2. Вертегел А.А. Состояние костной ткани у детей с бронхиальной астмой, получавших ингаляционные глюкокортикостероиды / А. А. Вертегел // Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики. – 2013. – № 3 (13). – С. 15–18.
3. Вертегел А.А. Обеспеченность витамином D детей с рекуррентными бронхитами / А.А. Вертегел, Л. С. Овчаренко // Georgian Medical News. – 2014. - No 6 (231). – P. 55-59.
4. Вертегел А.А. Связь состояния метаболизма костной ткани с антропометрическими показателями детей с респираторной патологией / А. А. Вертегел // Актуальні питання медичної науки та практики / Збірник наукових праць ЗМАПО. – Запоріжжя, 2011, Випуск 78, Том 1, Книга 2. - С.147-151.
5. Вертегел А.А. Состояние костной ткани у детей с рекуррентными бронхитами, получавших иммуностимулирующие средства / А. А. Вертегел // Актуальні питання медичної науки та практики / Збірник наукових праць ЗМАПО. – Запоріжжя, 2012, Випуск 79, Том 2, Книга 2. – С. 34-41.
6. Вертегел А.А. Связь биохимических показателей костного метаболизма с минеральной плотностью костей скелета у детей с рекуррентным формами острых бронхитов / А. А. Вертегел // Актуальні

питання медичної науки та практики / Збірник наукових праць ЗМАПО. – Запоріжжя, 2012, Випуск 79, Том 1, Книга 1. – С. 37-41.

7. Вертегел А.А. Содержание витамина Д в сыворотке крови детей с рекуррентными бронхитами и бронхиальной астмой / А. А. Вертегел // Актуальні питання медичної науки та практики / Збірник наукових праць ЗМАПО. – Запоріжжя, 2013, Випуск 80, Том 2, Книга 1. – С. 15-22.

8. Вертегел А.А. Динамика биохимических показателей кальций-фосфорного обеспечения остеогенеза у детей с рекуррентными бронхитами в результате модификации режима питания и образа жизни / А. А. Вертегел // Актуальні питання медичної науки та практики / Збірник наукових праць ЗМАПО. – Запоріжжя, 2013, Випуск 80, Том 1, Книга 1. – С. 27-34.

**РОЗДІЛ 4**

**СТАН МІНЕРАЛЬНОЇ ЩІЛЬНОСТІ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ ЗА  
ДАНИМИ ДЕНСИТОМЕТРИЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ДІТЕЙ ГРУП  
СПОСТЕРЕЖЕННЯ**

Отримана і проаналізована в попередньому розділі інформація про процеси кісткового метаболізму у дітей не може бути використана ізольовано в якості критерію оцінки безпосередньо морфологічної структури кісток скелету. Для отримання повної картини про стан кісткової тканини обстеженого контингенту, крім отримання даних про метаболічне забезпечення остеогенезу, було проведене дослідження мінеральної щільності кісткових структур.

Результати порівняльного дослідження МЦК методом DXA у дітей віком 6 років обох статей, а також залежно від статі наведені в таблиці 4.1.

*Таблиця 4.1*

**Кількість дітей, хворих на РБ або БА, зі зниженням мінеральної  
щільності кісткової тканини**

Показник		1-а група		2-я група	
		п	абс. / %	п	абс. / %
1		2	3	4	5
Зниження МЦК хребта в L1	обидві статі	45	18 (40,0%)	47	15 (31,9%)
	хлопчики	20	10 (50,0%)	24	7 (29,2%)
	дівчатка	25	8 (32,0%)	23	8 (34,8%)
Зниження МЦК хребта в L2	обидві статі	45	19 (42,2%)	47	16 (34,0%)
	хлопчики	20	11 (55,0%)*	24	6 (25,0%)
	дівчатка	25	8 (32,0%)	23	10 (43,5%)
Зниження МЦК хребта в L3	обидві статі	45	18 (40,0%)	47	15 (31,9%)
	хлопчики	20	10 (50,0%)	24	7 (29,2%)
	дівчатка	25	8 (32,0%)	23	8 (34,8%)

1		2	3	4	5
Зниження МЦК хребта в L4	обидві статі	45	20 (44,4%)	47	21 (44,7%)
	хлопчики	20	12 (60,0%)	24	9 (37,5%)
	дівчатка	25	8 (32,0%)	23	12 (52,2%)
Зниження МЦК хребта шийки лівого стегна	обидві статі	45	21 (46,7%)	47	17 (36,2%)
	хлопчики	20	10 (50,0%)	24	8 (33,3%)
	дівчатка	25	11 (44,0%)	23	9 (39,1%)
Зниження МЦК хребта правого стегна	обидві статі	45	16 (35,6%)	47	16 (34,0%)
	хлопчики	20	8 (40,0%)	24	6 (25,0%)
	дівчатка	25	8 (32,0%)	23	10 (43,5%)
Середня кількість ділянок зниженої МЦК на 1 дитину	обидві статі	45	2,5±0,2	47	2,2±0,2
	хлопчики	20	3,1±0,2*	24	1,8±0,1
	дівчатка	25	2,0±0,2	23	2,5±0,2

Примітка: \* – вірогідність відмінностей порівняно з 2-ю групою ( $p < 0,05$ ).

Зниження МЦК поперекового відділу L1-4 хребта та шийки стегна мали від 31,9% до 46,7% дітей віком 6 років і старше, хворих на РБ або БА, з відсутністю статистично значущої різниці між ними. Середня кількість ділянок зниженої МЦК на 1 дитину була вищою серед хлопчиків 1-ї групи. Більш негативно впливала на МЦК наявність РБ, ніж БА, на що вказує більш високий показник. Серед хлопчиків 1-ї групи частіше реєструвалося зниження показників МЦК поперекового відділу хребта в L2, ніж серед хлопчиків 2-ї групи (на 30,0%,  $p < 0,05$ ). У дітей зі зниженням МЦК клінічні прояви кісткового дефіциту були відсутні.

Результати обстеження, які наведені в таблиці, демонструють що серед дівчаток 1-ї та 2-ї груп не було різниці щодо кількості знижених показників МЦК за аналізом окремих ділянок ( $p > 0,05$ ). У той же час,

середня кількість локусів зниженої МЩК на 1 дитину мала тенденцію до збільшення серед дівчаток, хворих на БА, ніж РБ.

Таким чином, мала місце певна статева особливість порушень остеогенезу у дітей – на зниження МЩК поперекового відділу хребта та шийки стегна у хлопчиків більш впливала захворюваність на РБ, а у дівчаток – БА.

Зіставлення даних МЩК за регіонами оцінки поперекової області хребта і шийки стегна в залежності від статі дітей 1-ї і 2-ї груп продемонструвало, що серед дітей зі зниженням МЩК в L1 відділі хребта переважають дівчатка, хворі на РБ ( $p < 0,05$ ); L2 відділі хребта – дівчатка, хворі на БА ( $p < 0,05$ ), хлопчики, хворі на РБ ( $p < 0,05$ ); L3 відділі хребта – хлопчики, хворі на РБ ( $p < 0,05$ ); L4 відділі хребта – дівчатка, хворі на БА ( $p < 0,05$ ), хлопчики, хворі на РБ ( $p < 0,05$ ); шийки правого стегна – дівчатка, хворі на БА ( $p < 0,05$ ). Середня кількість ділянок зниженої МЩК на 1 дитину статистично значуще більше у хлопчиків, хворих на РБ ( $p < 0,05$ ) та у дівчаток, хворих на БА ( $p < 0,05$ ). Отже, статеві відмінності в зниженні МЩК у дітей з РБ і БА відзначаються відносно як усіх досліджених ділянок скелета, так і середньої кількості ділянок зниженої МЩК на 1 дитину.

Окремий інтерес становило зіставлення результатів, які отримані DXA у дітей груп спостереження з наявністю клінічної історії переломів. У дане дослідження були включені також діти 3-ї групи, так як у них були показання для проведення DXA-дослідження.

Показники кісткової денситометрії методом DXA у дітей віком 6 років і старше, що мали клінічно значущу історію переломів, характеризувалися тим, кількість пацієнтів з РБ або БА зі зниженням МЩК хребта була більшою в L1 (88,9% та 77,8% відповідно), L2 (77,8% та 77,8% відповідно), L3 (88,9% та 77,8% відповідно), шийки лівого та правого стегон тільки при РБ (77,8% та 77,8% відповідно). Таким чином, у пацієнтів, хворих на РБ або БА, наявність клінічно значущої

історії переломів свідчила про зменшення показників МЦК.

Таким чином, незважаючи на те, що у дітей частота переломів не може завжди бути чітким критерієм порушення формування скелету, у пацієнтів, хворих на РБ або БА, наявність переломів в більшості випадків асоційована з кістковими порушеннями. Даний факт слід враховувати в діагностичному процесі у дітей з частою або хронічною респіраторною патологією як фактор ризику порушення формування скелета і розвитку повторних переломів у подальшому.

Висока частота у дітей, хворих на РБ або БА, такого показника як наявність клінічно значущої історії переломів створює помилкове враження про відсутність значущих проблем з боку кісткової системи. Водночас значимість даного показника у пацієнтів з рекурентною або хронічною бронхолегеневою патологією вельми велика, так як при її реєстрації є висока ймовірність зниження МЦК.

#### 4.1. Зв'язок стану мінеральної щільності кісткової тканини з антропометричними показниками

Для виявлення взаємозв'язку між антропометричними параметрами фізичного розвитку та станом МЦК був проведений кореляційний аналіз даних показників у дітей 1-ї і 2-ї груп спостереження.

Кореляційний зв'язок стану МЦК з показниками росту у дітей, хворих на РБ, був встановлений у L3 відділі хребта ( $r=+0,51$ ;  $p<0,05$ ; у хлопчиків –  $r=+0,62$ ;  $p<0,05$ ). Показники маси тіла у дітей 2-ї групи не корелювали з показниками МЦК. Показники ІМТ корелювали з показниками МЦК L1 відділу хребта ( $r=+0,57$ ;  $p<0,05$ ), у тому числі у хлопчиків ( $r=+0,69$ ;  $p<0,05$ ); L2 відділу хребта у хлопчиків ( $r=+0,55$ ;  $p<0,05$ ). Серед дівчаток, хворих на РБ, вірогідних взаємозв'язків антропометричних параметрів з показниками МЦК не було встановлено. При цьому у них відзначалися тенденції, подібні тим, що були виявлені у



хлопчиків. Отримані результати свідчать про важливість антропометричних параметрів для оцінки стану кісткової тканини у дітей, хворих на рекурентні форми респіраторної патології інфекційного генезу.

При аналізі взаємозв'язків між станом МЩК і антропометричними показниками у дітей, хворих на БА, встановлена кореляція між зростом та МЩК L1 ділянки хребта (у дівчаток –  $r=-0,51$ ;  $p<0,05$ ), шийки лівого стегна (у дівчаток –  $r=-0,55$ ;  $p<0,05$ ); масою тіла та МЩК L1 ділянки хребта (у дівчаток –  $r=-0,55$ ;  $p<0,05$ ), L2 ділянки хребта (у дівчаток –  $r=-0,55$ ;  $p<0,05$ ), шийки лівого стегна (у дівчаток –  $r=-0,57$ ;  $p<0,05$ ). У хлопчиків істотних кореляцій виявлено не було. Між величиною ІМТ і МЩК сильних кореляцій у дітей, хворих на БА, також не було встановлено.

Таким чином, встановлені статистичні зв'язки між показниками МЩК і антропометричними параметрами фізичного розвитку демонструють, що у дітей, хворих на респіраторну патологію, мають місце статеві особливості порушення формування скелету. Серед дітей, хворих на РБ, більш чіткі зміни відзначені у хлопчиків, серед дітей, хворих на БА – у дівчаток.

4.2. Зв'язок стану метаболізму кісткової системи з денситометричними показниками мінеральної щільності кісткової тканини

Для виявлення статистичного взаємозв'язку між станом метаболізму кісткової системи та денситометричними параметрами МЩК був проведений кореляційний аналіз отриманих показників у дітей 1-ї і 2-ї груп спостереження. Коефіцієнти кореляції між показниками сироваткового рівня маркерів метаболізму кісткової тканини і даними денситометричного дослідження МЩК у дітей з РБ представлені у таблиці 4.2.

Таблиця 4.2

**Кореляційний зв'язок (r) між маркерами метаболізму кісткової тканини і даними денситометричного дослідження МЦК у дітей обох статей, хворих на РБ (n=60)**

Мінеральна щільність кістки Маркери кісткового метаболізму	Хребет L1	Хребет L2	Хребет L3	Хребет L4	Шийка лівого стегна	Шийка правого стегна
Кальцій сироватки	+0,55*	+0,60*	+0,60*	+0,50*	+0,57*	+0,61*
Фосфор сироватки	+0,21	+0,34	+0,27	+0,30	+0,23	+0,40
Активність ЛФ	-0,62*	-0,66*	-0,61*	-0,44	-0,71*	-0,68*
Остеокальцин	-0,79*	-0,80*	-0,69*	-0,61*	-0,83*	-0,71*
ПТГ	-0,57*	-0,60*	-0,47	-0,46	-0,54*	-0,51*
25(OH)D	+0,22	+0,15	+0,17	+0,21	+0,26	+0,22
Продукти деградації колагену 1 типу	-0,27	-0,31	-0,28	-0,25	-0,17	-0,19

Примітка. \* – вірогідність кореляційного зв'язку ( $p < 0,05$ ).

Як видно з представлених даних, у дітей, хворих на РБ, має місце прямий кореляційний зв'язок між сироватковим рівнем загального кальцію і дослідженими показниками МЦК скелету. Отже у дітей зі зниженим вмістом кальцію МЦК була нижчою, а збільшення першого показника супроводжувалося збільшенням і другого. Подібна ж тенденція була встановлена і для рівня загального фосфору, але вона не була статистично значущою.

Сильний зворотний кореляційний зв'язок був встановлений між показниками МЦК і сироватковими рівнями остеокальцину, ПТГ та активності ЛФ.

При цьому найбільш істотний вплив мав остеокальцин, вміст якого корелював з МЦК всіх досліджуваних ділянок скелета, а, отже, даний маркер у хворих на РБ дітей обох статей може бути найбільш чітким показником порушення кісткової тканини.

Коефіцієнти кореляції між показниками сироваткового рівня маркерів метаболізму кісткової тканини і даними денситометричного дослідження МЦК у дітей з РБ залежності від статі представлені у таблиці 4.3.

Результати, що наведені у таблиці, свідчать про те, що у хлопчиків і у дівчаток, хворих на РБ, встановлені подібні тенденції. Однак, у хлопчиків сильних кореляційних зв'язків було виявлено більше, а величина коефіцієнтів кореляції в середньому вище, ніж у дівчаток, що характеризує наявність у пацієнтів чоловічої статі більшої кількості статистичних взаємовідносин між метаболізмом остеогенезу та його морфологічними проявами.

У дівчаток, хворих на РБ, на відміну від хлопчиків, не встановлено вірогідного статистичного взаємозв'язку між сироватковим рівнем загального кальцію і МЦК L3-L4 відділу хребта; сироватковим рівнем ПТГ та L1 відділу хребта.

Таблиця 4.3

**Кореляційний зв'язок (r) між маркерами метаболізму кісткової тканини і даними денситометричного дослідження МЦК у хлопчиків (n=26) та дівчаток (n=34), хворих на РБ**

Мінеральна щільність кістки Маркери кісткового метаболізму	Хребет L1		Хребет L2		Хребет L3		Хребет L4		Шийка лівого стегна		Шийка правого стегна	
	Х	Д	Х	Д	Х	Д	Х	Д	Х	Д	Х	Д
Кальцій	+0,62*	+0,51*	+0,63*	+0,54*	+0,57*	+0,46	+0,56*	+0,48	+0,51*	+0,57*	+0,42	+0,45
Фосфор	+0,07	+0,16	+0,12	+0,10	+0,06	+0,12	+0,09	+0,04	+0,17	+0,20	+0,13	+0,17
Активність ЛФ	-0,58*	-0,55*	-0,54*	-0,51*	-0,47	-0,40	-0,45	-0,41	-0,60*	-0,58*	-0,58*	-0,51*
Остеокальцин	-0,82*	-0,77*	-0,81*	-0,79*	-0,79*	-0,73*	-0,78*	-0,73*	-0,81*	-0,77*	-0,76*	-0,72*
ПТГ	-0,51*	-0,46	-0,48	-0,44	-0,47	-0,43	-0,47	-0,42	-0,54*	-0,44	-0,40	-0,37
25(ОН)D	+0,26	+0,16	+0,26	+0,17	+0,21	+0,20	+0,15	+0,12	+0,26	+0,11	+0,19	+0,10
Продукти деградації колагену 1 типу	-0,30	-0,24	-0,31	-0,25	-0,31	-0,27	-0,28	-0,25	-0,20	-0,17	-0,20	-0,20

Примітки:

1. \* – вірогідність кореляційного зв'язку ( $p < 0,05$ );
2. Х – хлопчики;
3. Д – дівчатка.

Таким чином, у дітей, хворих на РБ, мають місце статеві особливості метаболічних і морфологічних взаємовідносин, що характеризують порушення остеогенезу. При цьому, зв'язки процесів кісткоутворення та остеорезорбції з структурними змінами кісткової тканини були більш виражені серед хлопчиків, ніж серед дівчаток.

Коефіцієнти кореляції між показниками сироваткового рівня біохімічних маркерів метаболізму кісткової тканини і даними денситометричного дослідження МЦК у дітей, хворих на БА, представлені в таблиці 4.4.

Дані, які представлені в таблиці, демонструють, що у дітей, хворих на БА, має місце прямий кореляційний зв'язок між сироватковим рівнем загального кальцію і показниками МЦК скелету, причому менш виражена, ніж у дітей, хворих на РБ.

У дітей 2-ї групи відзначалася зворотна кореляція між показниками МЦК і сироватковими рівнями остеокальцину та активності ЛФ, що характеризує наявність у пацієнтів, хворих на РБ, більшої кількості статистичних взаємовідносин між метаболізмом остеогенезу та його морфологічними проявами.

Також, як і у дітей, хворих на РБ, остеокальцин мав вірогідні взаємозв'язки з показниками МЦК всіх досліджуваних ділянок скелету, тому даний маркер у дітей обох статей, хворих на БА, можна розглядати як найбільш чіткий показник інтенсивності кісткоутворення.

На відміну від дітей, хворих на РБ, статистично значущих кореляційних зв'язків між рівнем ПТГ і МЦК хребта і шийки стегна не було встановлено.

Таблиця 4.4

**Кореляційний зв'язок (r) між маркерами метаболізму кісткової тканини і даними денситометричного дослідження МЦК у дітей обох статей, хворих на БА (n=60)**

Мінеральна щільність кістки Маркери кісткового метаболізму	Хребет L1	Хребет L2	Хребет L3	Хребет L4	Шийка лівого стегна	Шийка правого стегна
Кальцій сироватки	+0,64*	+0,62*	+0,60*	+0,56*	+0,62*	+0,61*
Фосфор сироватки	+0,11	+0,17	+0,21	+0,15	+0,17	+0,21
Активність ЛФ	-0,57*	-0,51*	-0,41	-0,40	-0,52*	-0,48
Остеокальцин	-0,80*	-0,81*	-0,72*	-0,66*	-0,83*	-0,71*
ПТГ	-0,41	-0,39	-0,41	-0,40	-0,41	-0,46
25(OH)D	+0,18	+0,13	+0,15	+0,19	+0,21	+0,20
Продукти деградації колагену 1 типу	-0,23	-0,25	-0,22	-0,24	-0,20	-0,16

Примітка: \* – вірогідність кореляційного зв'язку ( $p < 0,05$ ).

Коефіцієнти кореляції між показниками сироваткового рівня біохімічних маркерів метаболізму кісткової тканини і даними денситометричного дослідження МЦК у дітей, хворих на БА, залежно від статі, представлені в таблиці 4.5.

Результати дослідження, які представлені у таблиці, демонструють, що тенденції кореляційних взаємовідносин, що характерні для дітей обох статей, встановлені у хлопчиків, при цьому у пацієнтів, хворих на БА, значущих кореляційних зв'язків було виявлено більше, ніж у дівчаток.

У дівчаток 2-ї групи, на відміну від хлопчиків, не встановлено суттєвого взаємозв'язку між сироватковим рівнем загального кальцію і МЦК L2-L4 відділу хребта, шийки лівого і правого стегна.

При цьому у дівчаток виявлена сильна зворотна кореляція між сироватковим рівнем ПТГ і МЦК шийки лівого стегна, чого не було у хлопчиків, що виділяє цей маркер (підвищення концентрації ПТГ) у вигляді фактора ризику порушення остеогенезу в даній ділянці скелета.

Звертає увагу, що у дівчаток, хворих на БА, зниження рівня загального кальцію в сироватці крові не мало такої сили кореляції зі зниженням МЦК, як у хлопчиків, що слід враховувати при оцінці стану остеогенезу у даного контингенту пацієнтів.

Кореляційні зв'язки між показниками МЦК різних ділянок скелета у дітей, хворих на РБ або БА, не були значущими.

Таким чином, дослідження МЦК деяких ділянок скелету у дітей 1-ї та 2-ї груп показало наявність у них негативних морфологічних змін кісткової тканини. Дана особливість стосувалася як дітей з наявністю клінічно значущої історії переломів, так і без наявних відхилень з боку кісткової системи. При цьому зміни кісткової щільності нерідко були статистично асоційовані з порушенням обмінних процесів остеогенезу, які характеризуються підвищенням його резорбтивної складової, а також з певними антропометричними параметрами.

Таблиця 4.5

**Кореляційний зв'язок (r) між маркерами метаболізму кісткової тканини і даними денситометричного дослідження МЦК у хлопчиків (n=27) та дівчаток (n=33), хворих на БА**

Мінеральна щільність кістки Маркери кісткового метаболізму	Хребет L1		Хребет L2		Хребет L3		Хребет L4		Шийка лівого стегна		Шийка правого стегна	
	Х	Д	Х	Д	Х	Д	Х	Д	Х	Д	Х	Д
Кальцій	+0,71*	+0,55*	+0,69*	+0,47	+0,58*	+0,43	+0,61*	+0,42	+0,56*	+0,41	+0,55*	+0,42
Фосфор	+0,11	+0,12	+0,09	+0,04	+0,10	+0,06	+0,11	+0,04	+0,07	+0,05	+0,07	+0,07
Активність ЛФ	-0,53*	-0,53*	-0,46	-0,48	-0,39	-0,41	-0,41	-0,36	-0,42	-0,54*	-0,40	-0,40
Остеокальцин	-0,77*	-0,80*	-0,77*	-0,81*	-0,69*	-0,79*	-0,71*	-0,75*	-0,71*	-0,76*	-0,71*	-0,77*
ПТГ	-0,33	-0,33	-0,35	-0,37	-0,45	-0,32	-0,38	-0,33	-0,32	-0,37	-0,32	-0,29
25(ОН)D	+0,13	+0,13	+0,17	+0,12	+0,20	+0,17	+0,19	+0,16	+0,19	+0,19	+0,15	+0,11
Продукти деградації колагену 1 типу	-0,28	-0,20	-0,27	-0,26	-0,28	-0,22	-0,27	-0,21	-0,19	-0,18	-0,16	-0,18

Примітки:

1. \* – вірогідність кореляційного зв'язку ( $p < 0,05$ );
2. Х – хлопчики;
3. Д – дівчатка.



Важливо, що частіше дефіцит МЩК відзначався у дітей, хворих на РБ, ніж на БА, при цьому у перших він був і більш вираженим.

Необхідно відзначити, що всі вивчені та проаналізовані результати дослідження МЩК як у дітей 1-ї, так і у дітей 2-ї групи мали статеві особливості, що характеризувалися більш негативними відхиленнями у хлопчиків, які хворіють на РБ, і у дівчаток з БА, що слід враховувати при диспансеризації даного контингенту дітей.

Таким чином за даними DXA дослідження встановлено:

- зниження МЩК L1 - L4 відділів хребта та шийки правого та лівого стегон мало місце у 45,0% дітей, хворих на РБ;
- зниження МЩК L1 - L4 відділів хребта та шийки правого та лівого стегон мало місце у 40,0% дітей, хворих на БА;
- серед хворих на РБ більшу частину ділянок зниженої МЩК мали хлопчики (L1 - L4 відділи хребта);
- серед хворих на РБ більшу частину ділянок зниженої МЩК мали дівчатка (L2, L4, шийка правого стегна);
- параметри МЩК у дітей, хворих на РБ або БА, мали сильні кореляційні зв'язки з маркерами кісткового метаболізму.

Матеріали даного розділу опубліковані в наступних роботах:

1. Вертегел А.А. Состояние минеральной плотности костной ткани у детей с респираторной патологией / А. А. Вертегел // Совр. педиатрия. – 2010. – № 1. – С. 113–115.
2. Вертегел А.А. Половые особенности минеральной плотности костной ткани у детей с рекуррентным формами бронхитов и бронхиальной астмой / А. А. Вертегел // Совр. педиатрия. – 2012. – № 2. – С. 73-76.
3. Вертегел А.А. Состояние костной ткани у детей с бронхиальной астмой, получавших ингаляционные глюкокортикостероиды /

А. А. Вертегел // Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики. – 2013. – № 3 (13). – С. 15–18.

4. Вертегел А.А. Состояние костной ткани у детей с рекуррентными бронхитами, получавших иммуностимулирующие средства / А. А. Вертегел // Актуальні питання медичної науки та практики / Збірник наукових праць ЗМАПО. – Запоріжжя, 2012, Випуск 79, Том 2, Книга 2. – С. 34-41.

5. Вертегел А.А. Связь биохимических показателей костного метаболизма с минеральной плотностью костей скелета у детей с рекуррентным формами острых бронхитов / А. А. Вертегел // Актуальні питання медичної науки та практики / Збірник наукових праць ЗМАПО. – Запоріжжя, 2012, Випуск 79, Том 1, Книга 1. – С. 37-41.

6. Вертегел А.А. Состояние минеральной плотности костной ткани у детей в зависимости от индекса массы тела / А. А. Вертегел, Л. С. Овчаренко, Т. А. Нефедова // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2009. - № 5. – С. 40.

**РОЗДІЛ 5**  
**ОСОБЛИВОСТІ ВРОДЖЕНОГО І АДАПТИВНОГО ІМУНІТЕТУ У**  
**ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА РЕКУРЕНТНИЙ БРОНХІТ АБО**  
**БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ**

Зв'язок процесів osteo- і імуногенезу [135] обумовив необхідність контролю обох систем за наявності будь-яких відхилень у функціонуванні однієї з них. У дітей, хворих на РБ або БА, які мають клінічні прояви імуних дисфункцій (часті повторні бронхіти, наявність хронічного алергічного запалення), є важливим дослідження їх особливостей з оцінкою впливу виявлених порушень на формування скелету.

5.1. Результати дослідження вродженого і адаптивного імунітету у дітей, хворих на рекурентний бронхіт, у періоді соматичного благополуччя

Показники вродженого імунітету у дітей, хворих на РБ, представлені в таблиці 5.1.

*Таблиця 5.1*

**Показники вродженого імунітету у дітей, хворих на рекурентний  
бронхіт (M±m)**

Показник	Вміст			
	1-а група			Референтні значення
	Обидві статі (n=60)	Хлопчики (n=26)	Дівчатка (n=34)	
1	2	3	4	5
Фагоцитарний індекс	58,6±3,8	56,8±2,9	60,5±3,1	62,7±3,1
Фагоцитарне число	5,8±0,2	5,6±0,2	5,9±0,2	6,0±0,2
Індекс завершеності фагоцитозу	1,0±0,1	0,9±0,1	1,0±0,1	1,2±0,1

1	2	3	4	5
НСТ-тест (спонтанний)	31,2±2,1*	32,7±2,5*	29,9±2,4*	24,2±2,6
Індекс НСТ-тесту (спонтанного)	0,9±0,1	1,2±0,1 <sup>Δ</sup>	0,7±0,1	0,5±0,1
CD16 <sup>+</sup> (x10 <sup>9</sup> )	0,70±0,11*	0,74±0,17*	0,68±0,08*	0,47±0,07

Примітки:

1. \* – вірогідність відмінностей порівняно з референтними значеннями ( $p < 0,05$ );

2. <sup>Δ</sup> – вірогідність відмінностей порівняно з дівчатками ( $p < 0,05$ ).

Як видно з даних, представлених в таблиці, показники вродженого імунітету у дітей, хворих на РБ, у періоді соматичного благополуччя характеризуються підвищенням фагоцитарної активності нейтрофілів за даними НСТ-тесту та його індексу зі збільшенням кількості CD16.

Кількість дітей, хворих на РБ, з відхиленнями показників вродженого імунітету, представлені в таблиці 5.2.

Таблиця 5.2

**Кількість дітей, хворих на рекурентний бронхіт, з відхиленнями показників вродженого імунітету**

Діапазон величини показника	Обидві статі, n=60	Хлопчики, n=26	Дівчатка, n=34
	Фагоцитарний індекс		
1	2	3	4
У межах норми	56 (93,3%)	22 (84,7%)	34 (100,0%)
Нижче норми	4 (6,7%)	4 (15,3%)	–
Фагоцитарне число			
У межах норми	58 (96,7%)	24 (92,3%)	34 (100,0%)
Нижче норми	2 (3,3%)	2 (7,7%)	–

1	2	3	4
	Індекс завершеності фагоцитозу		
У межах норми	47 (78,3%)	20 (76,9%)	27 (79,4%)
Нижче норми	13 (21,7%)	6 (23,1%)	7 (20,6%)
	НСТ-тест (спонтанний)		
Вище норми	43 (71,7%)*	19 (73,1%)*	24 (70,6%)*
В межах норми	17 (29,3%)	7 (26,9%)	10 (29,4%)
	Індекс НСТ-тесту (спонтанного)		
Вище норми	17 (29,3%)	13 (50,0%) <sup>Δ</sup>	4 (11,8%)
В межах норми	43 (71,7%)	13 (50,0%)	30 (88,2%)
	CD16		
Вище норми	52 (86,7%)*	23 (88,5%)*	29 (85,2%)*
В межах норми	8 (13,3%)	3 (11,5%)	5 (14,8%)

Примітки:

1. \* – вірогідність відмінностей порівняно з референтними значеннями ( $p < 0,05$ );

2. <sup>Δ</sup> – вірогідність відмінностей порівняно з дівчатками ( $p < 0,05$ ).

За результатами дослідження показників вродженого імунітету у дітей 1-ї групи встановлено, що підвищення фагоцитарної активності нейтрофілів за даними НСТ-тесту (на 28,9%,  $p < 0,05$ ) і збільшенням кількості CD16 (на 48,9%,  $p < 0,05$ ).

Збільшення серед контингенту пацієнтів, хворих на РБ, числа дітей з підвищенням кількості клітин, що експресують рецептор до CD16, до числа яких входять натуральні кілери і низькоафінні фагоцитуючі гранулоцити, не мало статистично значущих статевоїх відмінностей.

Дані, які були отримані в результаті дослідження адаптивного імунітету у дітей, хворих на РБ, у періоді соматичного благополуччя, представлені в таблиці 5.3.

**Показники адаптивного імунітету у дітей, хворих на рекурентний  
бронхіт (M±m)**

Показник	Вміст			Референтні значення
	Група 1			
	Обидві статі (n=60)	Хлопчики (n=26)	Дівчатка (n=34)	
CD3 <sup>+</sup> (x10 <sup>9</sup> )	1,71±0,12	1,78±0,11*	1,67±0,10	1,43±0,20
CD4 <sup>+</sup> (x10 <sup>9</sup> )	1,24±0,12	1,28±0,16	1,21±0,15	0,93±0,19
CD8 <sup>+</sup> (x10 <sup>9</sup> )	1,01±0,15	1,05±0,14	0,94±0,16	0,73±0,14
CD19 <sup>+</sup> (x10 <sup>9</sup> )	1,1±0,13	1,02±0,10	0,95±0,12	0,83±0,17
CD25 <sup>+</sup> (x10 <sup>9</sup> )	0,69±0,14*	0,71±0,12*	0,68±0,13*	0,41±0,09
IgG, (г\л)	9,33±0,35	8,88±0,45	9,62±0,49*	8,40±0,56
IgA, (г\л)	0,69±0,11	0,66±0,09	0,73±0,12	1,05±0,08
sIgA, (г\л)	1,37±0,11*	1,22±0,12*	1,41±0,10*	1,91±0,10
IgM, (г\л)	1,39±0,26	1,24±0,17	1,49±0,18	0,99±0,21
IgE, (г\л)	0,67±0,12	0,70±0,15	0,61±0,13	0,56±0,11

Примітка: \* – вірогідність відмінностей порівняно з референтними значеннями (p<0,05).

Показники, які представлені в таблиці, демонструють, що показники адаптивного імунітету характеризувалися збільшенням кількості CD25 (на 68,3%, p<0,05), CD3 у хлопчиків (на 37,5%, p<0,05), зниженням концентрації sIgA у слині (на 29,7%, p<0,05), у тому числі у хлопчиків (на 36,8%, p<0,05) та дівчаток (на 25,1%, p<0,05). Тобто. у дітей, хворих на РБ, має місце тенденція до збільшення показників клітинної та гуморальної ланки адаптивного імунітету, що свідчить про підвищення її активності. Кількість дітей, хворих на РБ, з відхиленнями показників клітинної ланки адаптивного імунітету у періоді соматичного благополуччя, представлені в таблиці 5.4.

**Кількість дітей, хворих на рекурентний бронхіт, з відхиленнями показників клітинної ланки адаптивного імунітету**

Діапазон величини показника	Обидві статі, n=60	Хлопчики, n=26	Дівчатка, n=34
		CD3	
Вище норми	19 (31,7%)	9 (34,7%)	10 (29,4%)
В межах норми	41 (68,3%)	17 (65,3%)	24 (70,6%)
	CD4		
Вище норми	17 (28,3%)	7 (26,9%)	10 (29,4%)
В межах норми	43 (71,7%)	19 (73,1%)	24 (70,6%)
	CD8		
Вище норми	15 (25,0%)	8 (30,8%)	7 (20,6%)
В межах норми	45 (75,0%)	18 (69,2%)	27 (79,4%)
	CD19		
Вище норми	32 (53,3%)	14 (53,9%)	18 (52,9%)
В межах норми	28 (46,7%)	12 (46,1%)	16 (47,1%)
	CD25		
Вище норми	59 (98,3%)*	25 (96,2%)*	34 (100,0%)*
В межах норми	1 (1,7%)	1 (3,8%)	–

Примітка: \* – вірогідність відмінностей порівняно з референтними значеннями ( $p < 0,05$ ).

Статистично значущі відмінності зареєстровані стосовно числа дітей, з підвищенням кількості CD25 ( $p < 0,05$ ) без різниці між дітьми різних статей. Це свідчить про залучення до імунного процесу при РБ саме активованих клітин та менший вплив кількісного збільшення різних субкласів лімфоцитів. Кількість дітей, хворих на рекурентний бронхіт, з відхиленнями показників гуморальної ланки адаптивного імунітету у періоді соматичного благополуччя, представлені в таблиці 5.5.

**Кількість дітей, хворих на рекурентний бронхіт, з відхиленнями показників гуморальної ланки адаптивного імунітету**

Діапазон величини показників	Обидві статі, n=60	Хлопчики, n=26	Дівчатка, n=34
	<b>IgG</b>		
Вище норми	41 (68,3%)*	10 (38,5%)* <sup>Δ</sup>	31 (91,1%)*
В межах норми	13 (21,7%)	10 (38,5%)	3 (8,9%)
Нижче норми	6 (10,0%)	6 (23,0%)	–
<b>IgA</b>			
Вище норми	11 (18,3%)	4 (15,4%)	7 (20,6%)
В межах норми	30 (50,0%)	13 (50,0%)	17 (50,0%)
Нижче норми	19 (32,7%)	9 (34,6%)	10 (29,4%)
<b>sIgA</b>			
Вище норми	2 (3,3%)	1 (3,9%)	1 (2,9%)
В межах норми	10 (16,7%)	3 (11,5%)	7 (20,6%)
Нижче норми	48 (80,0%)*	22 (84,6%)*	26 (76,5%)*
<b>IgM</b>			
Вище норми	50 (83,4%)*	18 (69,2%)* <sup>Δ</sup>	32 (94,2%)*
В межах норми	5 (8,3%)	4 (15,4%)	1 (2,9%)
Нижче норми	5 (8,3%)	4 (15,4%)	1 (2,9%)
<b>IgE</b>			
Вище норми	22 (36,7%)	12 (46,2%)	10 (29,4%)
В межах норми	38 (63,3%)	14 (53,8%)	24 (70,6%)

Примітки:

1. \* – вірогідність відмінностей порівняно з референтними значеннями ( $p < 0,05$ );

2. <sup>Δ</sup> – вірогідність відмінностей порівняно з дівчатками ( $p < 0,05$ ).

Як видно з таблиці, показники гуморальної ланки імунітету мали статистично достовірні статеві особливості. Так у хлопчиків переважала



тенденція до більш частого зниження концентрації IgG, IgA, sIgA і підвищенню IgE. У дівчаток, навпаки, більш часто реєструвалося підвищення рівня IgG і IgM. В цілому у дівчаток, параметри гуморального імунітету мали більш високі показники, ніж у хлопчиків, що могло відображати вектор імунних реакцій з переважанням цитокінів Th2 спрямованості, а хлопчиків – Th1 спрямованості, що могло впливати на процеси остеогенезу. Для оцінки цих параметрів було проведено дослідження сироваткового вмісту деяких цитокінів, результати якого представлені в наступному підрозділі.

Дані, які були отримані в результаті дослідження рівня ІЛ-6, ІЛ-10, а також ФНП- $\alpha$  і ІФН- $\gamma$  в сироватці крові дітей 1-ї групи спостереження у періоді соматичного благополуччя, представлені в таблицях 5.6.

Таблиця 5.6

**Середні показники вмісту ІЛ-6, ІЛ-10, ФНП- $\alpha$  і ІФН- $\gamma$  в сироватці крові дітей, хворих на рекурентний бронхіт**

Показник	1-а група			Референтні значення
	Обидві статі, n=60	Хлопчики n=26	Дівчатка, n=34	
ІЛ-6, пг/мл	0,26 $\pm$ 0,05	0,29 $\pm$ 0,02*	0,25 $\pm$ 0,03	0,24 $\pm$ 0,02
ІЛ-10, пг/мл	0,96 $\pm$ 0,04*	0,92 $\pm$ 0,03* <sup>Δ</sup>	1,00 $\pm$ 0,04*	1,12 $\pm$ 0,05
ФНП- $\alpha$ , пг/мл	2,88 $\pm$ 0,07*	3,01 $\pm$ 0,08* <sup>Δ</sup>	2,85 $\pm$ 0,06*	2,61 $\pm$ 0,07
ІФН- $\gamma$ , пг/мл	3,75 $\pm$ 0,07*	3,83 $\pm$ 0,08* <sup>Δ</sup>	3,56 $\pm$ 0,07	3,40 $\pm$ 0,10

Примітки:

1. \* – вірогідність відмінностей порівняно з референтними значеннями ( $p < 0,05$ );

2. <sup>Δ</sup> – вірогідність відмінностей порівняно з дівчатками ( $p < 0,05$ ).

Як видно з представлених в таблицях даних, у дітей, хворих на РБ, у періоді соматичного благополуччя встановлена активація прозапальних імунних реакцій, що проявилось збільшенням сироваткового вмісту ФНП- $\alpha$  (на 13,3%,  $p < 0,05$ ), ІЛ-6 (на 11,2%,  $p < 0,05$ ) і зменшенням ІЛ-10 (на 16,1%,  $p < 0,05$ ), ІФН- $\gamma$  (на 11,2%,  $p < 0,05$ ).

Кількість дітей, хворих на рекурентний бронхіт, з відхиленнями показників вмісту ІЛ-6, ІЛ-10, ФНП- $\alpha$  та ІФН- $\gamma$  у сироватці крові представлена у таблиці 5.7.

Таблиця 5.7

**Кількість дітей, хворих на рекурентний бронхіт, з відхиленнями показників вмісту ІЛ-6, ІЛ-10, ФНП- $\alpha$  та ІФН- $\gamma$  у сироватці крові**

Діапазон показника	Обидві статі, n=60	Хлопчики, n=26	Дівчатка, n=34
	<b>ІЛ-6</b>		
Вище норми	20 (33,3%)	12 (46,2%) <sup>Δ</sup>	8 (23,5%)
В межах норми	31 (51,7%)	11 (42,3%)	20 (58,8%)
Нижче норми	9 (15,0%)	3 (11,5%)	6 (17,7%)
<b>ІЛ-10</b>			
Вище норми	1 (1,7%)	1 (3,8%)	–
В межах норми	14 (23,3%)	5 (19,2%)	9 (26,4%)
Нижче норми	45 (75,0%)*	20 (77,0%)*	25 (73,6%)*
<b>ФНП-<math>\alpha</math></b>			
Вище норми	47 (78,3%)*	21 (80,8%)*	26 (76,5%)*
В межах норми	11 (18,3%)	4 (15,4%)	7 (20,6%)
Нижче норми	2 (3,4%)	1 (3,8%)	1 (2,9%)
<b>ІФН-<math>\gamma</math></b>			
Вище норми	42 (70,0%)*	19 (73,1%)*	23 (67,6%)*
В межах норми	12 (20,0%)	5 (19,2%)	7 (20,6%)
Нижче норми	6 (10,0%)	2 (7,7%)	4 (11,8%)

Примітки:

1. \* – вірогідність відмінностей порівняно з референтними значеннями ( $p < 0,05$ );

2. <sup>Δ</sup> – вірогідність відмінностей порівняно з дівчатками ( $p < 0,05$ ).

При цьому звертає на себе увагу, що в статевому аспекті відхилення по всіх досліджуваних параметрах переважають у хлопчиків.

5.2. Результати дослідження вродженого та адаптивного імунітету у дітей, хворих на БА, у періоді ремісії

Дані, які були отримані в результаті дослідження вродженого імунітету у дітей 2-ї групи у періоді ремісії представлені в таблиці 5.8.

Таблиця 5.8

**Показники вродженого імунітету у дітей, хворих на бронхіальну астму**

Показник	Значення вмісту у сироватці крові			
	2-а група			Референтні значення
	Обидві статі, n=60	Хлопчики, n=33	Дівчатка, n=27	
Фагоцитарний індекс	61,3±4,4	59,9±5,2	63,4±5,5	62,7±5,1
Фагоцитарне число	5,9±0,3	5,8±0,3	6,0±0,3	6,0±0,3
Індекс завершеності фагоцитозу	1,1±0,1	0,9±0,2	1,2±0,1	1,2±0,1
НСТ-тест (спонтанний)	30,5±1,6*	28,8±1,3* <sup>Δ</sup>	34,1±1,5* <sup>Δ</sup>	24,2±2,6
Індекс НСТ-теста (спонтанного)	0,7±0,1*	0,4±0,1 <sup>Δ</sup>	0,9±0,2* <sup>Δ</sup>	0,5±0,1
CD16 <sup>+</sup> (x10 <sup>9</sup> )	0,67±0,07*	0,55±0,09 <sup>Δ</sup>	0,75±0,08* <sup>Δ</sup>	0,47±0,11

Примітки:

1. \* – вірогідність відмінностей порівняно з референтними значеннями (p<0,05);

2. <sup>Δ</sup> – вірогідність відмінностей порівняно з дівчатками (p<0,05).

Дані, які наведені в таблиці, демонструють, що у дітей з БА має місце посилення показників фагоцитозу: підвищення величини НСТ-тесту

(на 26,0%,  $p < 0,05$ ), індексу спонтанного НСТ-тесту у дівчаток (на 36,5%,  $p < 0,05$ ).

Кількість дітей, хворих на БА, з відхиленнями показників вродженого імунітету представлена у таблиці 5.9.

Таблиця 5.9

**Кількість дітей, хворих на бронхіальну астму, з відхиленнями показників вродженого імунітету**

Величина показника	Обидві статі, n=60	Хлопчики, n=33	Дівчатка, n=27
	<b>Фагоцитарний індекс</b>		
1	2	3	4
В межах норми	58 (96,7%)	33 (100,0%)	25 (92,6%)
Нижче норми	2 (3,3%)	–	2 (7,4%)
<b>Фагоцитарне число</b>			
Вище норми	6 (10,0%)	1 (3,0%) <sup>Δ</sup>	5 (18,5%) <sup>Δ</sup>
В межах норми	54 (90,0%)	32 (97,0%)	22 (81,5%)
<b>Індекс завершеності фагоцитозу</b>			
В межах норми	54 (90,0%)	27 (81,8%)	27 (100,0%)
Нижче норми	6 (10,0%)	6 (18,2%) <sup>Δ</sup>	–
<b>НСТ-тест (спонтанний)</b>			
Вище норми	34 (56,7%)*	14 (42,4%) <sup>Δ</sup>	20 (74,1%)*
В межах норми	23 (38,3%)	16 (48,5%)	7 (25,9%)
Нижче норми	3 (5,0%)	3 (9,1%)	–
<b>Індекс НСТ-теста (спонтанного)</b>			
Вище норми	14 (23,3%)	–	14 (51,9%)
В межах норми	40 (66,7%)	27 (81,8%)	13 (48,1%)
Нижче норми	6 (10,0%)	6 (12,2%)	–

1	2	3	4
	CD16		
Вище норми	40 (66,7%)*	20 (60,6%)*	20 (74,1%)*
В межах норми	20 (33,3%)	13 (39,4%)	7 (25,9%)

Примітки:

1. \* – вірогідність відмінностей порівняно з референтними значеннями ( $p < 0,05$ );

2. <sup>Δ</sup> – вірогідність відмінностей порівняно з дівчатками ( $p < 0,05$ ).

Серед дівчаток частіше, ніж у хлопчиків, зустрічалися епізоди збільшення фагоцитарного числа та фагоцитарної активності нейтрофілів за даними спонтанного НСТ-тесту.

Дані, які були отримані в результаті дослідження клітинної та гуморальної ланок адаптивного імунітету у дітей 2-ї групи спостереження у періоді ремісії, представлені у таблиці 5.10.

Таблиця 5.10

**Показники адаптивного імунітету у дітей, хворих на бронхіальну астму**

Показник	Значення вмісту у сироватці крові			
	2-а група			Референтні значення
	Обидві статі, n=60	Хлопчики, n=33	Дівчатка, n=27	
1	2	3	4	5
CD3 <sup>+</sup> (x10 <sup>9</sup> )	1,62±0,10	1,74±0,11* <sup>Δ</sup>	1,48±0,11	1,43±0,18
CD4 <sup>+</sup> (x10 <sup>9</sup> )	1,17±0,12	1,22±0,10*	1,18±0,11	0,93±0,09
CD8 <sup>+</sup> (x10 <sup>9</sup> )	0,93±0,11	0,95±0,11	0,92±0,10	0,73±0,14
CD19 <sup>+</sup> (x10 <sup>9</sup> )	1,02±0,11	1,13±0,10*	0,98±0,11	0,83±0,17
CD25 <sup>+</sup> (x10 <sup>9</sup> )	0,57±0,08	0,60±0,07	0,55±0,05	0,41±0,09

1	2	3	4	5
IgG, (г\л)	9,47±0,40*	8,92±0,50	9,70±0,52*	8,40±0,66
IgA, (г\л)	1,00±0,10	0,97±0,10	1,02±0,11	1,05±0,08
sIgA, (г\л)	1,44±0,13*	1,48±0,14*	1,39±0,13*	1,91±0,10
IgM, (г\л)	1,35±0,12	1,31±0,14	1,56±0,10*	0,99±0,21
IgE, (г\л)	0,89±0,10*	0,94±0,11*	0,76±0,10*	0,56±0,11

Примітки:

1. \* – вірогідність відмінностей порівняно з референтними значеннями ( $p < 0,05$ );

2. <sup>Δ</sup> – вірогідність відмінностей порівняно з дівчатками ( $p < 0,05$ ).

Представлені в таблиці дані демонструють, що саме серед хлопчиків, хворих на БА, на відміну від дівчаток, у періоді ремісії відзначається збільшення середніх показників числа CD3, CD4, CD19. Встановлене підвищення вмісту у сироватці крові загальних IgE (на 58,9%,  $p < 0,05$ ) на фоні зниженої концентрації sIgA у слині (на 24,6%,  $p < 0,05$ ) у дітей обох статей. Кількість дітей, хворих на БА, з відхиленнями показників вродженого імунітету представлена у таблиці 5.11.

Таблиця 5.11

**Кількість дітей, хворих на бронхіальну астму, з відхиленнями показників клітинної ланки адаптивного імунітету**

Величина показника	Обидві статі, n=60	Хлопчики, n=33	Дівчатка, n=27
	CD3		
1	2	3	4
Вище норми	26 (43,3%)	19 (57,6%) <sup>Δ</sup>	7 (25,9%)
В межах норми	33 (55,0%)	13 (39,4%)	20 (74,1%)
Нижче норми	1 (1,7%)	1 (3,0%)	–

1	2	3	4
	CD4		
Вище норми	25 (41,6%)	18 (54,6%) <sup>Δ</sup>	7 (25,9%)
В межах норми	34 (56,7%)	14 (42,4%)	20 (74,1%)
Нижче норми	1 (1,7%)	1 (3,0%)	–
	CD8		
Вище норми	35 (58,3%)*	20 (60,6%)*	15 (55,6%)
В межах норми	22 (36,7%)	10 (30,3%)	12 (44,4%)
Нижче норми	3 (5,0%)	3 (9,1%)	–
	CD19		
Вище норми	33 (55,0%)	21 (63,7%)*	12 (44,4%)
В межах норми	26 (43,3%)	11 (33,3%)	15 (55,6%)
Нижче норми	1 (1,7%)	1 (3,0%)	–
	CD25		
Вище норми	37 (61,7%)*	22 (66,7%)*	15 (55,6%)
В межах норми	21 (35,0%)	11 (33,3%)	10 (37,0%)
Нижче норми	2 (3,3%)	–	2 (7,4%)

Примітки:

1. \* – вірогідність відмінностей порівняно з референтними значеннями ( $p < 0,05$ );

2. <sup>Δ</sup> – вірогідність відмінностей порівняно з дівчатками ( $p < 0,05$ ).

Представлені в таблиці дані демонструють, що серед дітей, хворих на БА, у періоді ремісії відзначається збільшення числа пацієнтів з підвищеною кількістю CD3, CD4, CD8, CD19, CD25, що характеризує активацію клітинної ланки адаптивного імунітету. Найбільш вираженою ця тенденція є у хлопчиків, особливо стосовно CD3, CD4.

Кількість дітей та діапазон відхилень показників гуморальної ланки адаптивного імунітету у дітей, хворих на БА, представлені у таблиці 5.12.

**Кількість дітей, хворих на бронхіальну астму, з відхиленнями показників гуморальної ланки адаптивного імунітету**

Величина показника	Обидві статі, n=60	Хлопчики, n=33	Дівчатка, n=27
	<b>IgG</b>		
Вище норми	32 (53,3%)	15 (45,4%)	17 (63,0%)*
В межах норми	19 (31,7%)	9 (27,3%)	10 (37,0%)
Нижче норми	9 (15,0%)	9 (27,3%)	–
<b>IgA</b>			
Вище норми	14 (23,3%)	7 (21,2%)	7 (25,9%)
В межах норми	29 (48,3%)	17 (51,5%)	12 (45,4%)
Нижче норми	17 (28,3%)	9 (27,3%)	8 (28,7%)
<b>sIgA</b>			
Вище норми	2 (3,3%)	1 (3,0%)	1 (3,7%)
В межах норми	14 (23,3%)	8 (24,2%)	6 (22,2%)
Нижче норми	44 (73,4%)*	24 (72,8%)*	20 (74,1%)*
<b>IgM</b>			
Вище норми	48 (80,0%)*	21 (63,6%)* <sup>Δ</sup>	27 (100,0%)*
В межах норми	4 (6,7%)	4 (12,1%)	–
Нижче норми	8 (13,3%)	8 (24,3%)	–
<b>IgE</b>			
Вище норми	53 (88,3%)*	31 (93,9%)*	22 (81,5%)*
В межах норми	7 (11,7%)	2 (6,1%)	5 (18,5%)

Примітки:

- \* – вірогідність відмінностей порівняно з референтними значеннями ( $p < 0,05$ );
- <sup>Δ</sup> – вірогідність відмінностей порівняно з дівчатками ( $p < 0,05$ ).

Дані, щодо кількості дітей з відхиленнями показників гуморальної ланки адаптивного імунітету, вказують на збільшення числа пацієнтів з



підвищеним вмістом в сироватці крові IgG, IgM і загальних IgE на фоні зниженої концентрації sIgA в слині.

Таким чином, у дітей, хворих на БА, у періоді ремісії має місце збільшення показників адаптивного імунітету, що має статистично значущі статеві особливості (посилення клітинної ланки у хлопчиків і гуморальної – у дівчаток), які відображають спрямованість імунних реакцій і є більш негативними для дівчаток, ніж для хлопчиків. Для оцінки даних тенденцій було проведено аналіз рівнів деяких цитокінів у дітей 2-ї групи спостереження.

Дані, які були отримані в результаті дослідження рівня ІЛ-6, ІЛ-10, ФНП-α та ІФН-γ у сироватці крові дітей 2-ї групи спостереження, представлені у таблиці 5.13.

Таблиця 5.13

**Показники вмісту ІЛ-6, ІЛ-10, ФНП-α і ІФН-γ в сироватці крові дітей, хворих на бронхіальну астму**

Показник	Значення вмісту у сироватці крові			
	Група 2			Референтні значення
	Обидві статі, n=60	Хлопчики, n=33	Дівчатка, n=27	
ІЛ-6, пг/мл	0,28±0,02	0,27±0,02	0,29±0,02*	0,24±0,02
ІЛ-10, пг/мл	1,01±0,03*	1,07±0,04	0,98±0,04*	1,12±0,05
ФНП-α, пг/мл	2,80±0,14	2,71±0,12	2,85±0,11*	2,61±0,09
ІФН-γ, пг/мл	3,42±0,18	3,48±0,20	3,37±0,19	3,40±0,10

Примітки:

1. \* – вірогідність відмінностей порівняно з референтними значеннями ( $p < 0,05$ );

2. <sup>Δ</sup> – вірогідність відмінностей порівняно з дівчатками ( $p < 0,05$ ).

Як видно з представлених у таблиці даних, у дітей, хворих на БА, у періоді ремісії мало місце збільшення вмісту у сироватці крові ФНП-α

(на 8,5%,  $p<0,05$ ), ІЛ-6 (на 17,3%,  $p<0,05$ ) і зменшенням ІЛ-10 (на 12,5%,  $p<0,05$ ).

Кількість дітей, хворих на бронхіальну астму, з відхиленнями показників вмісту ІЛ-6, ІЛ-10, ФНП- $\alpha$  і ІФН- $\gamma$  в сироватці крові представлені у таблиці 5.14.

Таблиця 5.14

**Кількість дітей, хворих на бронхіальну астму, з відхиленнями показників вмісту ІЛ-6, ІЛ-10, ФНП- $\alpha$  і ІФН- $\gamma$  в сироватці крові**

Діапазон показника	Обидві статі, n=60	Хлопчики, n=33	Дівчатка, n=27
	ІЛ-6		
Вище норми	33 (55,0%)	16 (48,5%)	17 (62,9%)*
В межах норми	20 (33,3%)	13 (39,4%)	7 (25,9%)
Нижче норми	7 (11,7%)	4 (12,1%)	3 (11,1%)
ІЛ-10			
Вище норми	3 (5,0%)	2 (6,1%)	1 (3,7%)
В межах норми	18 (30,0%)	11 (33,3%)	7 (25,9%)
Нижче норми	39 (65,0%)*	20 (60,6%)	19 (70,4%)*
ФНП- $\alpha$			
Вище норми	42 (70,0%)*	23 (69,6%)*	19 (70,4%)*
В межах норми	16 (26,7%)	9 (27,3%)	7 (25,9%)
Нижче норми	2 (3,3%)	1 (3,1%)	1 (3,7%)
ІФН- $\gamma$			
Вище норми	21 (35,0%)	14 (42,4%)	7 (25,9%)
В межах норми	28 (46,7%)	15 (45,5%)	13 (48,1%)
Нижче норми	11 (18,3%)	4 (12,1%) <sup>Δ</sup>	7 (25,9%)

Примітки:

- \* – вірогідність відмінностей порівняно з референтними значеннями ( $p<0,05$ );
- <sup>Δ</sup> – вірогідність відмінностей порівняно з дівчатками ( $p<0,05$ ).

При розгляді статевих особливостей рівнів досліджуваних цитокінів було встановлено, що найбільш суттєві зсуви спостерігаються у дівчаток у вигляді статистично достовірного підвищення сироваткового вмісту ІЛ-6 і ФНП- $\alpha$ , зниження ІЛ-10. Відносно концентрації ІФН- $\gamma$  має місце дисоціація між показниками у хлопчиків (підвищення) і у дівчаток (зниження).

Дані, які представлені у таблиці 5.14, демонструють, що серед дітей, хворих на БА, у періоді ремісії має місце статистично значуще збільшення числа пацієнтів з підвищеним рівнем ФНП- $\alpha$  (хлопчиків та дівчаток), ІЛ-6 (дівчатка), зниженим рівнем ІЛ-10 (діти обох статей та дівчатка). Дівчаток зі зниженням концентрації ІФН- $\gamma$  статистично значуще більше ніж хлопчиків.

5.3. Результати дослідження імунної системи у дітей, хворих на рекурентний бронхіт або бронхіальну астму, з наявністю клінічно значущої історії переломів

Для оцінки можливого зв'язку відхилень показників імунної системи з кількістю переломів кісток скелета у пацієнтів, хворих на РБ або БА, нами окремо були проаналізовані імунні параметри у дітей, що мають клінічно значиму історію переломів.

Враховуючи, що генетична стать дитини визначає різну динаміку фізіологічних процесів імунно-ендокринного дорослішання у хлопчиків і дівчаток, досліджувані процеси у них розглядалися окремо. Статистично достовірно оцінити показники у дівчаток було неможливо, внаслідок обмеження співвідношення в чисельності вибірки – 4, хлопчиків було – 8.

Дані, які були отримані в результаті дослідження вродженого імунітету у дітей 1-ї групи спостереження і наявністю клінічно значущої історії переломів, продемонстрували, що показники вродженого імунітету у дітей, хворих на РБ, і наявністю клінічної історії переломів майже в

рівній мірі, як і у пацієнтів без неї, характеризувався нормальними параметрами фагоцитозу, підвищенням фагоцитарної активності нейтрофілів за даними НСТ-тесту у дітей обох статей у діапазоні  $32,4 \pm 2,7$  та хлопчиків –  $33,1 \pm 2,0$ , індексу НСТ-тесту у хлопчиків –  $0,8 \pm 0,1$ , збільшенням кількості CD16 у дітей обох статей –  $0,82 \pm 0,09 \times 10^9/\text{л}$  та хлопчиків –  $0,76 \pm 0,09 \times 10^9/\text{л}$  ( $p < 0,05$ ). Також статистично значуща кількість дітей обох статей та хлопчиків мали підвищені показники НСТ-тесту – 9 (75,0%) та 6 (75,0%) осіб відповідно, та кількості CD16 – 11 (91,7%) та 7 (87,5%) осіб відповідно ( $p < 0,05$ ).

В результаті дослідження клітинної ланки адаптивного імунітету у дітей 1-ї групи спостереження з клінічно значущою історією переломів встановлено збільшення числа CD4 у хлопчиків у межах  $1,25 \pm 0,08 \times 10^9/\text{л}$ , CD19 –  $1,19 \pm 0,08 \times 10^9/\text{л}$  та дітей обох статей –  $1,14 \pm 0,07 \times 10^9/\text{л}$ , CD25 – у хлопчиків  $0,74 \pm 0,09 \times 10^9/\text{л}$  та дітей обох статей –  $0,72 \pm 0,10 \times 10^9/\text{л}$  ( $p < 0,05$ ). Слід зазначити, що середні величини імунних показників у хворих на РБ дітей, що мають клінічно значиму історію переломів є більшими, ніж у дітей без переломів.

Показники гуморальної ланки імунітету у дітей, хворих на РБ, що мали клінічно значиму історію переломів характеризувалися подібними тенденціями, як і у дітей без переломів – у дітей обох статей та хлопчиків переважало підвищення концентрації IgG у межах  $9,42 \pm 0,81$  г/л та  $8,91 \pm 0,74$  г/л, відповідно; IgM –  $1,44 \pm 0,14$  г/л та  $1,37 \pm 0,14$  г/л відповідно; зниження sIgA –  $1,23 \pm 0,12$  г/л та  $1,15 \pm 0,11$  г/л відповідно ( $p < 0,05$ ). При цьому відхилення середніх величин показників у дітей з переломами були більш виражені, ніж у дітей без переломів.

При аналізі рівнів ІЛ-6, ІЛ-10, ФНП- $\alpha$  та ІФН- $\gamma$  у сироватці крові дітей 1-ї групи спостереження, що мають клінічно значиму історію переломів, встановлена така ж прозапальна спрямованість імунних реакцій, як і у дітей без переломів, але з більш високими середніми

величинами досліджуваних показників. Вона характеризується як у хлопчиків, так і у дітей обох статей підвищенням сироваткового вмісту ФНП- $\alpha$  у межах  $3,04 \pm 0,11$  пг/мл та  $2,96 \pm 0,12$  пг/мл відповідно; ІФН- $\gamma$  –  $3,90 \pm 0,16$  пг/мл та  $3,82 \pm 0,15$  пг/мл відповідно, і зниженням вмісту ІЛ-10 –  $0,91 \pm 0,07$  пг/мл та  $0,93 \pm 0,08$  пг/мл відповідно ( $p < 0,05$ ). Тільки у хлопчиків був підвищений рівень ІЛ-6 у діапазоні  $0,28 \pm 0,02$  пг/мл ( $p < 0,05$ ).

В цілому, слід зазначити, що аналіз імунної системи у дітей, хворих на РБ, які мають клінічно значиму історію переломів, показав, що вектори зрушень досліджуваних параметрів не мають істотних відмінностей від показників дітей без клінічно значущої історії переломів при більш значних відхиленнях середніх значень.

Дані, які були отримані в результаті дослідження вродженого імунітету у дітей, хворих на БА, які мають клінічно значиму історію переломів, продемонстрували підвищення показників НСТ-тесту у хлопчиків та дітей обох статей у межах  $31,8 \pm 2,5$  та  $28,5 \pm 2,2$  відповідно ( $p < 0,05$ ), як і у дітей без переломів.

При аналізі показників клітинної ланки адаптивного імунітету у дітей 2-ї групи спостереження, що мають клінічно значиму історію переломів, у дітей обох статей та хлопчиків було виявлено підвищення середніх значень кількості CD19 у межах  $1,11 \pm 0,06 \times 10^9$ /л та  $1,18 \pm 0,07 \times 10^9$ /л відповідно, CD25 –  $0,67 \pm 0,07 \times 10^9$ /л та  $0,71 \pm 0,08 \times 10^9$ /л відповідно ( $p < 0,05$ ).

Гуморальна ланка адаптивного імунітету у дітей обох статей та хлопчиків 2-ї групи спостереження, що мають клінічно значиму історію переломів, характеризується підвищенням концентрації IgG у межах  $9,46 \pm 0,45$  г/л та  $9,39 \pm 0,42$  г/л відповідно, IgM –  $1,38 \pm 0,11$  г/л та  $1,33 \pm 0,10$  г/л відповідно, зниженням вмісту sIgA –  $1,35 \pm 0,07$  г/л та  $1,31 \pm 0,08$  г/л відповідно ( $p < 0,05$ ). При цьому відхилення середніх величин показників у дітей з переломами були більш виражені, ніж у дітей без переломів.

Результати дослідження рівня деяких цитокінів у сироватці крові дітей 2-ї групи спостереження, які мають клінічно значиму історію переломів, продемонстрували зниження сироваткового вмісту ІЛ-10 у дітей обох статей у межах  $1,05 \pm 0,05$  пг/мл, підвищення – ФНП- $\alpha$  у дітей обох статей та хлопчиків –  $2,88 \pm 0,16$  пг/мл та  $2,78 \pm 0,18$  пг/мл відповідно ( $p < 0,05$ ).

Отже, у дітей, хворих на БА, які мають клінічно значиму історію переломів, має місце така ж прозапальна спрямованість імунних реакцій, як і у дітей без переломів. Відмінністю є наявність статистично значимого збільшення вмісту ФНП- $\alpha$  у хлопчиків і відсутність у них достовірного зниження ІЛ-6 і збільшення ІФН- $\gamma$ .

Таким чином, аналіз показників імунної системи у дітей 1-ї і 2-ї груп спостереження, з або без клінічно значимої історії переломів, показав, що досліджувані параметри не мають істотних відмінностей, що вказує на існування зв'язку імунних зсувів у дітей, хворих на РБ і БА, з частотою виникнення у них переломів кісток скелету.

5.4. Зв'язок статистично значущих показників імунної системи зі станом метаболізму кісткової тканини і денситометричними показниками мінеральної щільності кісткової тканини

Для виявлення взаємозв'язку між статистично значущими показниками імунної системи, станом метаболізму кісткової системи та денситометричними показниками МЦК тканини був проведений кореляційний аналіз даних, отриманих при обстеженні дітей 1-ї і 2-ї груп спостереження. Коефіцієнти кореляції між статистично значущими показниками імунної системи, сироватковим рівнем біохімічних маркерів метаболізму кісткової тканини і даними денситометричного дослідження МЦК у хлопчиків, хворих на РБ, представлені у таблиці 5.15, а у дівчаток – у таблиці 5.16.

Таблиця 5.15

**Кореляційний зв'язок (r) між статистично значущими показниками імунної системи, сироватковим рівнем біохімічних маркерів метаболізму кісткової тканини і даними денситометричного дослідження мінеральної щільності кісткової тканини у хлопчиків, хворих на рекурентний бронхіт**

Кісткова система \ Імунна система	НСТ-тест	CD16	CD19	CD25	sIgA	IgM	ІЛ-6	ІЛ-10	ФНП- $\alpha$	ІФН- $\gamma$
Кальцій сироватки	-0,45	-0,41	-0,31	-0,57*	+0,67*	-0,41	-0,52*	+0,56*	-0,62*	-0,58*
Активність ЛФ	+0,58*	+0,54*	+0,33	+0,61*	-0,63*	+0,50	+0,57*	-0,51*	+0,55*	+0,61*
Остеокальцин	+0,73*	+0,78*	+0,56*	+0,80*	-0,76*	+0,52*	+0,69*	-0,62*	+0,64*	+0,70*
25(OH)D	-0,35	-0,36	-0,30	-0,31	+0,25	-0,26	-0,47	+0,28	-0,30	-0,35
МЦК хребця L1	-0,55*	-0,53*	-0,37	-0,62*	+0,56*	-0,41	-0,53*	+0,53*	-0,55*	-0,58*
МЦК хребця L2	-0,56*	-0,51*	-0,35	-0,59*	+0,59*	-0,43	-0,56*	+0,55*	-0,57*	-0,58*
МЦК хребця L3	-0,54*	-0,51*	-0,32	-0,60*	+0,54*	-0,42	-0,49	+0,47	-0,54*	-0,57*
МЦК хребця L4	-0,64*	-0,53*	-0,31	-0,67*	+0,60*	-0,61*	-0,79*	+0,54*	-0,64*	-0,50*
МЦК шийки лівого стегна	-0,61*	-0,57*	-0,23	-0,61*	+0,55*	-0,63*	-0,68*	+0,58*	-0,64*	-0,51*
МЦК шийки правого стегна	-0,63*	-0,57*	-0,28	-0,57*	+0,59*	-0,47	-0,61*	+0,47	-0,56*	-0,56*

Примітка: \* – вірогідність кореляційного зв'язку ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 5.16

**Кореляційний зв'язок (r) між статистично значущими показниками імунної системи, сироватковим рівнем біохімічних маркерів метаболізму кісткової тканини і даними денситометричного дослідження мінеральної щільності кісткової тканини у дівчаток, хворих на рекурентний бронхіт**

Кісткова система \ Імунна система	НСТ-тест	CD16	CD19	CD25	sIgA	IgM	ІЛ-6	ІЛ-10	ФНП-α	ІФН-γ
Кальцій сироватки	-0,47	-0,46	-0,31	-0,53*	+0,61*	-0,39	-0,52*	+0,55*	-0,61*	-0,55*
Активність ЛФ	+0,57*	+0,52*	+0,28	+0,52*	-0,58*	+0,45	+0,56*	-0,51*	+0,53*	+0,59*
Остеокальцин	+0,67*	+0,70*	+0,53*	+0,71*	-0,69*	+0,52*	+0,58*	-0,61*	+0,63*	+0,65*
МЦК хребця L1	-0,53*	-0,52*	-0,32	-0,53*	+0,53*	-0,39	-0,52*	+0,50	-0,52*	-0,56*
МЦК хребця L2	-0,54*	-0,49	-0,32	-0,56*	+0,57*	-0,42	-0,53*	+0,53*	-0,54*	-0,56*
МЦК хребця L3	-0,53*	-0,50*	-0,31	-0,52*	+0,52*	-0,41	-0,47	+0,45	-0,53*	-0,55*
МЦК хребця L4	-0,64*	-0,52*	-0,31	-0,63*	+0,60*	-0,59*	-0,69*	+0,53*	-0,52*	-0,49
МЦК шийки лівого стегна	-0,59*	-0,57*	-0,22	-0,57*	+0,54*	-0,61*	-0,66*	+0,56*	-0,60*	-0,51*
МЦК шийки правого стегна	-0,61*	-0,56*	-0,26	-0,55*	+0,56*	-0,45	-0,53*	+0,45	0,56*	-0,52*

Примітка: \* – вірогідність кореляційного зв'язку ( $p < 0,05$ ).



Як видно з даних, які представлені у таблицях, імунологічні особливості дітей 1-ї групи тісно пов'язані зі статистично значущими відхиленнями в параметрах остеогенезу. Причому це стосується дітей обох статей.

Основним об'єднуючим фактором всіх виявлених кореляційних взаємин є зв'язок показників підвищеної активності запального процесу у дітей, які хворіють на РБ, з біохімічними і денситометричними проявами порушень кісткоутворення.

Коефіцієнти кореляції між показниками імунної системи, сироватковим рівнем біохімічних маркерів метаболізму кісткової тканини і даними денситометричного дослідження МЦК у хлопчиків, хворих на БА, представлені у таблиці 5.17, а у дівчаток – в таблиці 5.18.

Як видно з даних, які представлені у таблицях, імунологічні особливості у дітей, хворих на БА, мають сильну і середню кореляцію з біохімічними і денситометричними показниками стану кісткової системи.

Незважаючи на те, що виявлені взаємини не дозволяють вибудовувати чіткі причинно-наслідкові зв'язки, їх численність і різноманітність дає підставу припускати взаємну участь досліджуваних систем у розвитку наявних клініко-параклінічних патологічних відхилень.

Встановлені взаємозв'язки між показниками кісткового метаболізму, величиною МЦК та імунними параметрами у дітей хворих на РБ або БА демонструють, що встановлені зсуви стану вродженого та адаптивного імунітету у вигляді частого гострого або тривалого алергічного запального процесу у бронхах з активацією неспецифічних та специфічних прозапальних імунних реакцій, як клітинних так і гуморальних, чинять негативний вплив:

- на стан процесів кальцій-фосфорного обміну та остеогенезу з одночасним посиленням процесів остеорезорбції та остеосинтезу та ураженням мінерального та колагеновий матрикс кісток скелету;

Таблиця 5.17

**Кореляційний зв'язок (r) між статистично значущими показниками імунної системи, сироватковим рівнем біохімічних маркерів метаболізму кісткової тканини і даними денситометричного дослідження мінеральної щільності кісток у хлопчиків, хворих на бронхіальну астму**

Кісткова система \ Імунна система	НСТ-тест	CD16	CD19	CD25	sIgA	IgM	IgE	ІЛ-6	ІЛ-10	ФНП-α
Кальцій сироватки	-0,43	-0,42	-0,33	-0,58*	+0,51*	-0,38	-0,61*	-0,69*	+0,58*	-0,48
Активність ЛФ	+0,56*	+0,53*	+0,36	+0,51*	-0,51*	+0,38	+0,50	+0,60*	-0,55*	+0,44
Остеокальцин	+0,59*	+0,61*	+0,53*	+0,59*	-0,55*	+0,42	+0,56*	+0,73*	-0,61*	+0,51*
МЦК хребця L1	-0,42	-0,40	-0,49	-0,59*	+0,57*	-0,43	-0,52*	-0,55*	+0,56*	-0,43
МЦК хребця L2	-0,52*	-0,42	-0,56*	-0,52*	+0,55*	-0,38	-0,53*	-0,57*	+0,60*	-0,48
МЦК хребця L3	-0,55*	-0,47	-0,52*	-0,54*	+0,55*	-0,30	-0,56*	-0,57*	+0,54*	-0,48
МЦК хребця L4	-0,58*	-0,38	-0,55*	-0,57*	+0,56*	-0,41	-0,52*	-0,56*	+0,48	-0,54*
МЦК шийки лівого стегна	-0,51*	-0,57*	-0,55*	-0,59*	+0,54*	-0,52*	-0,56*	-0,53*	+0,60*	-0,59*
МЦК шийки правого стегна	-0,56*	-0,57*	-0,52*	-0,58*	+0,57*	-0,52*	-0,56*	-0,54*	+0,52*	-0,52*

Примітка: \* – вірогідність кореляційного зв'язку ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 5.18

**Кореляційний зв'язок (r) між статистично значущими показниками імунної системи, сироватковим рівнем біохімічних маркерів метаболізму кісткової тканини і даними денситометричного дослідження мінеральної щільності кісток у дівчаток, хворих на бронхіальну астму**

Кісткова система \ Імунна система	НСТ-тест	CD16	CD19	CD25	sIgA	IgM	IgE	ІЛ-6	ІЛ-10	ФНП- $\alpha$
Кальцій сироватки	-0,46	-0,44	-0,35	-0,60*	+0,53*	-0,36	-0,62*	-0,71*	+0,59*	-0,51*
Активність ЛФ	+0,57*	+0,57*	+0,38	+0,52*	-0,53*	+0,41	+0,52*	+0,60*	-0,56*	+0,51*
Остеокальцин	+0,61*	+0,63*	+0,54*	+0,61*	-0,57*	+0,42	+0,57*	+0,76*	-0,64*	+0,53*
Продукти деградації колагену 1 типа	+0,40	+0,36	+0,38	+0,36	-0,42	+0,35	+0,47	+0,50*	-0,40	+0,30
МЦК хребця L1	-0,42	-0,42	-0,50*	-0,61*	+0,58*	-0,43	-0,53*	-0,58*	+0,56*	-0,52*
МЦК хребця L2	-0,54*	-0,42	-0,57*	-0,54*	+0,56*	-0,41	-0,56*	-0,57*	+0,53*	-0,52*
МЦК хребця L3	-0,56*	-0,48	-0,54*	-0,54*	+0,57*	-0,31	-0,58*	-0,58*	+0,55*	-0,51*
МЦК хребця L4	-0,59*	-0,41	-0,54*	-0,59*	+0,59*	-0,42	-0,53*	-0,59*	+0,51*	-0,57*
МЦК шийки лівого стегна	-0,52*	-0,58*	-0,59*	-0,61*	+0,55*	-0,53*	-0,59*	-0,53*	+0,60*	-0,60*
МЦК шийки правого стегна	-0,56*	-0,58*	-0,53*	-0,59*	+0,57*	-0,52*	-0,59*	-0,56*	+0,53*	-0,52*

Примітка: \* – вірогідність кореляційного зв'язку ( $p < 0,05$ ).

- на мінеральну щільність кісткової тканини поперекового відділу хребта та шийок стегон у вигляді зменшення її денситометричних параметрів.

Взаємозв'язки показників функціонування імунної системи з рівнем маркерів місткого метаболізму та морфоструктурною будовою кістки демонструють, що захворюваність на РБ або БА здатна чинити негативний вплив на процеси остеогенезу хворих дітей.

Таким чином, при дослідженні показників імунної системи було встановлено, що:

- у дітей з РБ мало місце збільшення середніх показників чисельності клітинної ланки адаптивного імунітету, величин вмісту ФНП- $\alpha$ , ІФН- $\gamma$  і ІЛ-6 у сироватці крові і зменшення ІЛ-10;

- у дітей з БА мало місце збільшення величини НСТ-тесту, індексу спонтанного НСТ-тесту; числа пацієнтів з підвищеною кількістю CD3, CD4, CD8, CD19, CD25; підвищеним вмістом у сироватці крові IgG, IgM і загальних IgE, ФНП- $\alpha$  на тлі зниженої концентрації ІЛ-10 та sIgA у слині.

Матеріали даного розділу опубліковані в наступних роботах:

1. Овчаренко Л.С. Оптимизация программы иммунореабилитации детей с частыми инфекционными заболеваниями органов дыхания / Л. С. Овчаренко, А. А. Вертегел, Т. Г. Андриенко [и др.] // Современная педиатрия. – 2005. - №1 (6). – С.72-77.

2. Овчаренко Л.С. Профілактика гострих респіраторних інфекцій у дітей шляхом використання мукозальних вакцин / Л. С. Овчаренко, А. О. Вертегел, Т.Г. Андрієнко [та ін.] // Перинатологія та педіатрія.-2006.- №1 (25).-С.69-72.

3. Овчаренко Л.С. Поиск универсального средства терапии заболеваний органов дыхания у детей: иммунная и противовоспалительная составляющие как важный компонент комплексного действия /

Л. С. Овчаренко, А. А. Вертегел, Т. Г. Андриенко [и др.] // Совр. педиатрия. – 2008. – № 2. – С. 44–48.

4. Овчаренко Л.С. Иммунорегулирующий потенциал омега-3 полиненасыщенных жирных кислот: использование для профилактики частой инфекционной заболеваемости у детей / Л. С. Овчаренко, А. А. Вертегел, Т.Г. Андриенко [и др.] // Здоровье ребенка. – 2015. - № 2. – С.48-57.

5. Вертегел А.А. Половые особенности иммунных отклонений у детей с рекуррентным бронхитом и клинически значимой историей переломов / А. А. Вертегел // Актуальні питання медичної науки та практики / Збірник наукових праць ЗМАПО. – Запоріжжя, 2011, Випуск 78, Том 2, Книга 2. – С. 52-57.

6. Вертегел А.О. Особливості імунологічних показників у дітей з рекуррентним перебігом бронхітів та розладами остеогенезу / А. О. Вертегел // Современная педиатрия. – 2010. - № 4. – С. 214.

7. Овчаренко Л.С. Нові підходи до імуномодуляції у дітей з частими інфекційними захворюваннями органів дихання / Л. С. Овчаренко, А. О. Вертегел // Матеріали VI Всеукраїнської науково-практичної конференції „Питання імунології в педіатрії – сучасні підходи до імунопрофілактики та імунотерапії у дітей”, Київ, 2006. – С.25.

8. Удосконалення імунореабілітації дітей з рецидивуючою патологією респіраторного тракту / Л. С. Овчаренко, А. А. Вертегел, Т. Г. Андрієнко, Л.Б. Прочан // Перинатологія та педіатрія. – 2005. - №1/2, часть 2. – С. 32.

9. Овчаренко Л. С. Оптимизация иммунореабилитации детей с очагами хронической инфекции в респираторном тракте / Л. С. Овчаренко, А. А. Вертегел, Т. Г. Андриенко [и др.] // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції (12–14 квітня 2005 р., Одеса) “Актуальні питання медичної реабілітації дітей та підлітків”, Одеса, 2005. – С. 77.

10.Вертегел А.О. Вміст фактора некрозу пухлини у дітей із рекурентними формами обструктивних бронхітів та зниженням мінеральної щільності кісткової тканини / А. О. Вертегел, Л. С. Овчаренко, І.В. Шамрай [та ін.] // Перинатология и педиатрия. – 2009. – № 3. – С. 128–129.

## РОЗДІЛ 6

### СТАН КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ У ДІТЕЙ, ЯКІ ОТРИМУВАЛИ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА ФУНКЦІОНУВАННЯ ІМУННОЇ СИСТЕМИ

6.1. Стан кісткової системи у дітей, хворих на рекурентний бронхіт, які отримували імуностимулюючі лікарські засоби

Була проведена порівняльна оцінка стану кісткової тканини у дітей, хворих на РБ, які отримували і не отримували імуноактивні лікарські засоби. На підставі даного критерію пацієнти, хворі на РБ, були розділені на дві умовні підгрупи:

2А) діти, хворі на РБ, які одержували імуностимулятори – 38 дітей,

2Б) діти, хворі на РБ, які не отримували імуностимулятори – 22 дитини.

В якості відмітних параметрів між даними підгрупами були – наявність (відсутність) 2-х і більше курсів використання будь-якого імуностимулятора протягом 1 року з сумарною тривалістю курсів не менше 3-х місяців.

До числа імунотропних засобів були включені препарати, що входять у категорію L03 «Імуностимулятори», виходячи із запропонованої ВООЗ (2005) класифікаційної системи АТС [78], зокрема:

L03A V Інтерферони;

L03A X14 Ехінацея;

L03A X15 Інші препарати (у тому числі – природні та штучні індуктори інтерферону, бактеріальні імуномодулятори, препарати вилючкової залози та їх синтетичні аналоги, а також інші лікарські засоби згідно класифікації Ю. І. Феценка (2013) [50]).

Порівняльні дані стану кісткового метаболізму серед пацієнтів, хворих на РБ, які отримували або не отримували імунотропні засоби, представлені в таблиці 6.1.

**Кількість дітей обох статей з відхиленнями рівня маркерів кісткового метаболізму серед пацієнтів, хворих на рекурентний бронхіт, залежно від використання імунотропних засобів (абс / %)**

Показник	Діти, хворі на РБ, що отримували імуностимулятори, n=38		Діти, хворі на РБ, що не отримували імуностимулятори, n=22	
	з показником вище норми	з показником нижче норми	з показником вище норми	з показником нижче норми
Загальний кальцій, ммоль/л	–	10 (26,3%)*	–	2 (9,1%)
Фосфор, ммоль/л	–	2 (5,3%)	–	–
Активність ЛФ, ОД	18 (47,4%)	–	6 (27,3%)	–
Остеокальцин, нг/мл	36 (94,7%)	–	18 (81,8%)	–
ПТГ, нг/мл	7 (18,4%)	–	2 (9,1%)	–
Продукти деградації колагену 1 типу, нг/мл	12 (31,6%)*	–	2 (9,1%)	–
25(ОН)D, <20 нг/мл	–	6 (15,8%)	–	3 (13,6%)
25(ОН)D, <30 нг/мл	–	38 (100,0%)	–	22 (100,0%)
25(ОН)D, <40 нг/мл	–	38 (100,0%)	–	22 (100,0%)

Примітка: – вірогідність відмінностей порівняно з дітьми, що не отримували імуностимулятори (p<0,05).

Дані, які представлені у таблиці, демонструють, що діти, які отримували імуностимулюючі препарати, мали більш негативні метаболічні показники остеогенезу – зниження сироваткового вмісту загального кальцію і збільшення – продуктів деградації колагену 1 типу. Проте майже всі випадки підвищення концентрації ПТГ у сироватці крові були зареєстровані у дітей, які отримували імуностимулятори.



Серед хлопчиків 1-ї групи, які отримували імуностимулятори (17 осіб), на відміну від хлопчиків 1-ї групи, які не отримували імунотропні засоби (9 осіб), мало місце збільшення числа пацієнтів з посиленням активності ЛФ (41,2% проти 11,1%,  $p < 0,05$ ), збільшенням сироваткового вмісту продуктів деградації колагену 1 типу (41,2% проти 11,1%,  $p < 0,05$ ). Це вказує на наявність підвищеної резорбції як мінерального, так і колагенового матриксу кістки у хлопчиків, що отримували імуностимулятори.

У дівчаток статистично значущих відхилень в рівнях маркерів кісткового метаболізму встановлено не було, що вказує на велику небезпеку розвитку остеотоксичних ефектів імуностимулюючої терапії саме у пацієнтів чоловічої статі, які хворіють на РБ. Статистично значущих відмінностей в сироватковому рівні 25(OH)D в залежності від використання імуних стимуляторів встановлено не було.

Результати порівняльного дослідження МЦК методом DXA у дітей, хворих на РБ, у віці 6 років і старше наведені в таблиці 6.2.

*Таблиця 6.2*

**Показники кісткової денситометрії методом DXA у дітей обох статей, хворих на рекурентний бронхіт, віком 6 років і старше, залежно від використання імуностимуляторів**

Показник	Діти, хворі на РБ, що отримували імуностимулятори, n=28	Діти, хворі на РБ, що не отримували імуностимулятори, n=17
1	2	3
Кількість дітей зі зниженням МЦК хребта в L1 (Z-критерій $< -2,0$ SD)	13 (46,4%)	5 (29,4%)
Кількість дітей зі зниженням МЦК хребта в L2 (Z-критерій $< -2,0$ SD)	15 (53,6%)*	4 (23,5%)
Кількість дітей зі зниженням МЦК хребта в L3 (Z-критерій $< -2,0$ SD)	14 (50,0%)*	4 (23,5%)

1	2	3
Кількість дітей зі зниженням МЦК хребта в L4 (Z-критерій < -2,0 SD)	16 (57,1%)*	4 (23,5%)
Кількість дітей зі зниженням МЦК шийки лівого стегна (Z-критерій < -2,0 SD)	16 (57,1%)*	5 (29,4%)
Кількість дітей зі зниженням МЦК шийки правого стегна (Z-критерій < -2,0 SD)	13 (46,4%)*	3 (17,7%)
Середня кількість ділянок зниженої МЦК на 1 дитину	3,1	1,5

Примітка: \* – вірогідність відмінностей порівняно з дітьми, що не отримували імуностимулятори ( $p < 0,05$ ).

Як видно з представлених у таблиці даних, у дітей, хворих на РБ, які отримували імуностимулюючі лікарські препарати, виявлено більшу кількість випадків зниженої МЦК в порівнянні з дітьми, які не отримували лікарські засоби подібної дії. Отримані результати аналізу демонструють, що використання медикаментозної імунної стимуляції у хворих на РБ дітей має бути суворо обґрунтованим і контрольованим щодо безпеки формування скелету.

6.2. Стан кісткової системи у дітей, хворих на бронхіальну астму, які отримували інгаляційні кортикостероїди

Виходячи з сучасних позицій з лікування БА у дітей, у даної групи пацієнтів як засобів першої лінії терапії (у тому числі – підтримуючої) використовуються ІГКС [28, 43, 156, 159]. І якщо остеотоксична дія системної глюкокортикоїдної терапії доведена, то відносно використання ІГКС відомості про їх негативний ефект суперечливі, вплив

недостатньо з'ясованим.

Для оцінки впливу ІГКС на стан кісткової системи у дітей, хворих на БА, був проведений аналіз даних, отриманих при дослідженні стану кісткової тканини у пацієнтів, які отримували ІГКС в дозах не вище середньої рекомендованої протягом як мінімум 6 місяців. Такими еквіпотентними добовими дозами для різних препаратів ІГКС були визначені: для бекламетазону діпропіонату, будесоніду – 200-400 мкг / добу, флутіказону – 200-500 мкг / добу [48].

На підставі даного критерію пацієнти, хворі на БА, сформували дві підгрупи:

ЗА – діти, хворі на БА, що отримували ІГКС (n=19);

ЗБ – діти, хворі на БА, які не отримували ІГКС (n=41).

Порівняльні дані щодо кількості дітей з відхиленнями рівня маркерів кісткового метаболізму серед пацієнтів, хворих на БА, в залежності від терапії з використанням або без використання ІГКС представлені в таблиці 6.3.

Таблиця 6.3

**Кількість дітей обох статей з відхиленнями рівня маркерів кісткового метаболізму серед пацієнтів, хворих на БА, залежно від використання ІГКС (абс / %)**

Показник	Діти з БА, які отримували ІГКС, n=19		Діти з БА, які не отримували ІГКС, n=41	
	з показником вище норми	з показником нижче норми	з показником вище норми	з показником нижче норми
1	2	3	4	5
Загальний кальцій, ммоль/л	–	6 (31,6%)	1	10 (24,4%)
Фосфор, ммоль/л	–	2 (10,5%)	–	2 (4,9%)
Активність ЛФ, ОД	10 (52,6%)*	–	10 (24,4%)	–
Остеокальцин, нг/мл	17 (89,5%)	–	38 (92,7%)	–

1	2	3	4	5
ПТГ, нг/мл	3 (15,8%)	–	4 (9,8%)	–
Продукти деградації колагену 1 типу, нг/мл	6 (31,6%)	–	10 (24,4%)	–
25(ОН)D, <20 нг/мл	–	4 (21,1%)	–	3 (7,3%)
25(ОН)D, <30 нг/мл	–	14 (73,7%)	–	28 (68,3%)
25(ОН)D, <40 нг/мл	–	19 (100,0%)	–	41 (100,0%)

Примітка: \* – вірогідність відмінностей порівняно з дітьми, що не отримували ІГКС ( $p < 0,05$ ).

Представлені в таблиці дані вказують на відсутність статистичних достовірних даних про зміни більшості показників кісткового метаболізму у дітей, хворих на БА, в залежності від використання середніх доз ІГКС. Реєстрація підвищення активності ЛФ ( $p < 0,05$ ) при використанні ІГКС, опосередковано може вказувати на посилення кісткової резорбції і є чинником, що визначає необхідність моніторингу даного показника для з'ясування його діагностичної суті в кожному конкретному клінічному випадку.

При аналізі особливостей кісткового метаболізму залежно від статі встановлено, що хлопчики та дівчатка, які отримували ІГКС, не мали статистично значущих відмінностей біохімічних маркерів остеогенезу. Не виключено, що даний факт опосередковано може бути обумовлений невеликим числом спостережень.

Таким чином, аналіз результатів дослідження біохімічних показників, які характеризують процеси кісткового метаболізму у дітей, хворих на БА, продемонстрував, що використання ІГКС в середніх рекомендованих дозах протягом як мінімум 6 місяців не супроводжується

порушенням кальцій-фосфорного обміну і формування кісткової тканини. Виявлені статистично значущі відхилення досліджуваних параметрів характеризують загальний негативний вплив БА на мінеральне забезпечення остеогенезу. Статистично значущої різниці в стані МЩК у дітей, хворих на БА, залежно від використання ІГКС і статі не виявлено.

Отже, аналіз результатів дослідження впливу терапевтичних заходів на стан кісткової системи дітей, хворих на РБ, показав, що використання імунної стимуляції, заснованої на посиленні гранулоцитрно-макрофагальної і клітинної ланки вродженого та адаптивного імунітету негативно відбивається на деяких параметрах кальцій-фосфорного обміну і метаболічного забезпечення остеогенезу, а також асоційоване з меншими показниками МЩК кісток скелета.

Застосування хворими на БА пацієнтами ІГКС в дозах не вище середньої терапевтичної не супроводжувалося негативними змінами параметрів кальцій-фосфорного обміну і метаболічного забезпечення остеогенезу та структури кісткової тканини.

Таким чином, як видно з представлених у попередніх розділах досліджень, на стан кісткової системи дітей, хворих на РБ або БА, впливає безліч різних чинників, одночасне урахування яких дозволяє обґрунтувати алгоритм ранньої діагностики наявних та / або ймовірних відхилень остеогенезу.

Матеріали даного розділу опубліковані в наступних роботах:

1. Вертегел А.А. Состояние костной ткани у детей с бронхиальной астмой, получавших ингаляционные глюкокортикостероиды / А. А. Вертегел // Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики. – 2013. – № 3 (13). – С. 15–18.
2. Овчаренко Л.С. Профілактика гострих респіраторних інфекцій у дітей шляхом використання мукозальних вакцин / Л. С. Овчаренко,

А. О. Вертегел, Т.Г. Андрієнко [та ін.] // Перинатологія та педіатрія.-2006.- №1 (25).-С.69-72.

3. Овчаренко Л.С. Поиск универсального средства терапии заболеваний органов дыхания у детей: иммунная и противовоспалительная составляющие как важный компонент комплексного действия / Л. С. Овчаренко, А. А. Вертегел, Т. Г. Андриенко [и др.] // Совр. педиатрия. – 2008. – № 2. – С. 44–48.

4. Вертегел А.А. Состояние костной ткани у детей с рекуррентными бронхитами, получавших иммуностимулирующие средства / А. А. Вертегел // Актуальні питання медичної науки та практики / Збірник наукових праць ЗМАПО. – Запоріжжя, 2012, Випуск 79, Том 2, Книга 2. – С. 34-41.

5. Овчаренко Л.С. Нові підходи до імуномодуляції у дітей з частими інфекційними захворюваннями органів дихання / Л. С. Овчаренко, А. О. Вертегел // Матеріали VI Всеукраїнської науково-практичної конференції „Питання імунології в педіатрії – сучасні підходи до імунопрофілактики та імунотерапії у дітей”, Київ, 2006. – С.25.

6. Вертегел А.А. Влияние приема иммуностимуляторов на состояние костной ткани у детей / А. А. Вертегел, Л. С. Овчаренко // Совр. педиатрия. – 2013. - №5. – С. 214.

7. Удосконалення імунореабілітації дітей з рецидивуючою патологією респіраторного тракту / Л. С. Овчаренко, А. А. Вертегел, Т. Г. Андрієнко, Л. Б. Прочан // Перинатологія та педіатрія. – 2005. - №1/2, часть 2. – С. 32.

## РОЗДІЛ 7

### УДОСКОНАЛЕННЯ ДІАГНОСТИКИ І ДИНАМІЧНОЇ ОЦІНКИ СТАНУ ОСТЕОГЕНЕЗУ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА РЕКУРЕНТНИЙ БРОНХІТ АБО БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ

Через виявлені у пацієнтів, хворих на РБ або БА, відхилення в фізіологічному перебігу остеогенезу, асоційовані як з впливом генетично-середовищних факторів, так і безпосередньо залежних від стану здоров'я дітей (наявність захворювання, тяжкість та тривалість його перебігу, вибір проведеної терапії тощо), виникла необхідність у розробці інформативного діагностичного інструменту для первинного виявлення можливих відхилень і подальшого динамічного контролю ефективності використовуваних лікувально-профілактичних та реабілітаційних програм.

Виконання цих завдань здійснювалося шляхом створення математично-статистичної схеми прийняття рішень, побудованої за результатами, отриманими в процесі проведеного дослідження. Етапи побудови діагностичної програми включали використання наявних статистичних розрахунків, інтерпретацію математично-статистичних даних стосовно реальної клінічної ситуації, формування висновків у рамках ймовірнісної моделі з наступним прийняттям відповідного практичного вирішення у вигляді діагностичних таблиць.

Найбільш інформативним і діагностично значущим методом визначення стану кісткової тканини у дітей обох статей було проведення DXA, результаті якого мали найвищий діагностичний коефіцієнт (12,0), що чітко вказує на наявність зниження МЩК. Тому даний критерій не був введений у таблицю, адже сама його наявність є прямим підтвердженням наявності порушення остеогенезу. На жаль, технічні та вікові обмеження даного методу звужують діапазон його застосування, що диктує необхідність використання інших діагностичних критеріїв, для чого і були розроблені дані таблиці.

Враховуючи наявність статевих особливостей остеогенезу, виявлених у дітей груп спостереження, всі діагностичні таблиці будувалися окремо для хлопчиків і для дівчаток. Для зручності використання критерії в таблицях були згруповані за видами діагностичних процедур – клініко-анамнестичні, біохімічні, денситометричні та імунологічні. Можливість їх роздільного використання дозволяє застосовувати дані таблиці на первинному та вторинному етапах надання медичної допомоги.

7.1. Діагностичні критерії наявності порушень кальцій-фосфорного обміну і формування кісткової тканини у дітей, хворих на рекурентний бронхіт

Діагностичні критерії наявності / відсутності порушень кальцій-фосфорного обміну і формування кісткової тканини у хлопчиків, хворих на РБ, на первинному рівні медичної допомоги, представлені в таблиці 7.1.

*Таблиця 7.1*

**Діагностичні критерії ймовірності наявності / відсутності порушень кальцій-фосфорного обміну і формування кісткової тканини у хлопчиків, хворих на РБ, на первинному рівні медичної допомоги**

Назва ознаки		ДК	Ю
1		2	3
Клініко-анамнестичні критерії			
1.	Середня захворюваність на гостру ЛОР-патологію більше 3 разів на рік	+2,2	1,202
2.	Середня захворюваність на ГРЗ в віці від 1 року 6 та більше разів на рік	+2,9	1,191
3.	Середня захворюваність на ГРЗ в віці до 1 року 2 та більше разів на рік	+2,4	1,178
4.	Маса тіла у межах $2\sigma$ от показників вікової норми	-1,5	1,129
5.	Наявність клінічно значущої історії переломів	+1,6	1,119



	1	2	3
6.	Зріст вище $2\sigma$ від показників вікової норми	+1,5	1,114
7.	Наявність 2-х та більше курсів використання імуностимуляторів протягом 1 року з сумарною тривалістю курсів не менше 3-х місяців	+2,5	1,107
8.	ІМТ нижче $2\sigma$ від показників вікової норми	+1,4	1,074
9.	Порушення постави	+2,0	1,067
10.	Середня захворюваність на ГРЗ в віці від 1 року менше 3 разів на рік	-1,0	1,035
11.	ІМТ вище $2\sigma$ від показників вікової норми	+1,0	1,012

Для хлопчиків, хворих на РБ, вельми інформативними були ознаки, що свідчать про високу захворюваність на гостру інфекційну респіраторну патологію.

Це потребує уважного ставлення лікарів до аналізу даних анамнезу життя пацієнтів, у тому числі, на першому році життя, навіть якщо дитина перебуває у препубертатному віці.

Інформативними були клініко-анамнестичні критерії, що тісно пов'язані з патологією кісткової системи – наявність клінічно значущої історії переломів і порушень постави.

Звертають на себе увагу і інформативність антропометричних показників у дітей, хворих на РБ.

У хлопчиків маркерами наявності кісткових порушень були збільшення зросту, а також будь-які коливання ІМТ – як у бік збільшення, так і у бік зменшення.

Діагностичні критерії наявності / відсутності порушень кальцій-фосфорного обміну і формування кісткової тканини у хлопчиків, хворих на РБ, на вторинному рівні медичної допомоги, представлені в таблиці 7.2.

**Діагностичні критерії ймовірності наявності / відсутності порушень  
кальцій-фосфорного обміну і формування кісткової тканини у  
хлопчиків, хворих на РБ, на вторинному рівні медичної допомоги**

	Назва ознаки	ДК	Ю
<b>Біохімічні критерії</b>			
1.	Активність ЛФ в сироватці крові вище 348 ОД	+2,0	1,322
2.	Концентрація 25(ОН)D в сироватці крові нижче 20 нг/мл	+6,0	1,291
3.	Концентрація остеокальцину в сироватці крові вище 43 нг/мл	+2,0	1,256
4.	Концентрація загального кальцію в сироватці крові (з поправкою на вміст альбуміну) нижче 2,25 ммоль/л	+2,0	1,207
5.	Концентрація остеокальцину в сироватці крові в діапазоні 11-43 нг/мл	-1,6	1,120
6.	Концентрація 25(ОН)D в сироватці крові нижче 30 нг/мл	+1,5	1,115
7.	Концентрація продуктів деградації колагену 1 типу в сироватці крові вище 0,584 нг/мл	+1,5	1,028
8.	Концентрація ПТГ в сироватці крові вище 70 нг/мл	+2,0	1,011
<b>Імунологічні критерії</b>			
9.	Кількість CD25 <sup>+</sup> в крові нижче 0,41 x 10 <sup>9</sup> /л	-2,7	1,214
10.	Концентрація ФНП-α в сироватці крові вище 2,85 пг/мл	+2,2	1,212
11.	Концентрація ІЛ-6 в сироватці крові вище 0,26 пг/мл	+2,0	1,195
12.	Концентрація ІФН-γ в сироватці крові вище 3,67 пг/мл	+1,9	1,185
13.	Кількість CD16 <sup>+</sup> в крові нижче 0,45 x 10 <sup>9</sup> /л	-1,8	1,155
14.	Концентрація sIgA в слині вище 1,8 г\л	-1,5	1,119
15.	Величина спонтанного НСТ-тесту вище 29	+1,0	1,110
16.	Концентрація sIgA в слині нижче 1,2 г\л	+1,2	1,071
17.	Кількість CD25 <sup>+</sup> в крові вище 0,55 x 10 <sup>9</sup> /л	+1,3	1,051
18.	Кількість CD3 <sup>+</sup> в крові вище 1,71 x 10 <sup>9</sup> /л	+1,1	1,017
19.	Кількість CD16 <sup>+</sup> в крові вище 0,65 x 10 <sup>9</sup> /л	+1,5	1,005
20.	Концентрація ІЛ-10 в сироватці крові нижче 0,95 пг/мл	+1,8	1,001

Інформативність біохімічних ознак у хлопчиків 1-ї групи чітко характеризує наявність порушень процесів кальцій-фосфорного обміну та метаболічного забезпечення остеогенезу та є вірогідними діагностичними критеріями. Інформативні імунологічні критерії, які представлені в таблиці, є відображенням негативного впливу високої активності імунних процесів при рекурентному характері запалення на формування кісткової тканини.

Діагностичні критерії наявності / відсутності порушень кальцій-фосфорного обміну і формування кісткової тканини у дівчаток, хворих на РБ, на первинному етапі медичної допомоги, представлені в таблиці 7.3.

Таблиця 7.3

**Діагностичні критерії ймовірності наявності / відсутності порушень кальцій-фосфорного обміну і формування кісткової тканини у дівчаток, хворих на РБ, на первинному етапі медичної допомоги**

	Назва ознаки	ДК	ІО
Клініко-анамнестичні критерії			
1.	Середня захворюваність на ГРЗ в віці від 1 року 6 та більше разів на рік	+2,0	1,220
2.	Наявність 2-х та більше курсів використання імуностимуляторів протягом 1 року з сумарною тривалістю курсів не менше 3-х місяців	+3,0	1,217
3.	Наявність хронічних і / або рекурентних запальних захворювань у родичів 1 лінії споріднення	+1,1	1,175
4.	Маса тіла в межах $2\sigma$ від показників вікової норми	-1,6	1,145
5.	Середня захворюваність на гостру ЛОР-патологію більше 5 раз на рік	+2,8	1,141
6.	ІМТ нижче $2\sigma$ от показників вікової норми	+1,0	1,132
7.	Середня захворюваність на ГРЗ в віці до 1 року 2 і більше разів на рік	+2,2	1,118
8.	Середня захворюваність на ГРЗ в віці від 1 року менше 3 разів на рік	-1,2	1,044
9.	Зріст в межах $2\sigma$ от показників вікової норми	-1,2	1,037
10.	ІМТ вище $2\sigma$ от показників вікової норми	+1,0	1,020
11.	Наявність супутніх захворювань збоку ССС	+1,2	1,017

З даних, наведених у таблиці видно, що тільки для дівчат були інформативними такі анамнестичні ознаки як наявність рекурентних або хронічних запальних захворювань в сімейному анамнезі і комбінація РБ із супутніми захворюваннями з боку серцево-судинної системи.

Взагалі інформативні клініко-анамнестичні критерії, які характеризують вплив частотої захворюваності на розвиток порушень остеогенезу демонструють, що часті повторні епізоди інфекційної запальної патології респіраторного тракту і ЛОР-органів у дітей, хворих на РБ, є фактором, який негативно впливає на кісткову тканину.

Статеві відмінності в даному випадку були не істотні і стосувалися тільки цифрових величин інформативності та діагностичних коефіцієнтів, але не впливали на кінцеву значимість ознак.

За даними особливостями тісно перетинався такий більш складний критерій як використання імуностимулюючих засобів, який включає в себе наявність у дитини частотої захворюваності (як вихідної причини призначення імунотропних препаратів) і додатковий ятрогенний остеотоксичний вплив медикаментозного лікування на кісткову тканину, що формується.

У дівчаток, хворих на РБ, до інформативних антропометричних показників відносилися тільки коливання ІМТ, при цьому нормальні параметри росту і маси тіла були значущими діагностичним критерієм відсутності кісткових порушень.

Діагностичні критерії наявності або відсутності порушень кальцій-фосфорного обміну і формування кісткової тканини у дівчаток, хворих на РБ, на вторинному рівні надання медичної допомоги, представлені в таблиці 7.4.

**Діагностичні критерії ймовірності наявності / відсутності порушень  
кальцій-фосфорного обміну і формування кісткової тканини у  
дівчаток, хворих на РБ, на вторинному рівні медичної допомоги**

	Назва ознаки	ДК	Ю
<b>Біохімічні критерії</b>			
1.	Концентрація 25(OH)D в сироватці крові нижче 20 нг/мл	+6,0	1,502
2.	Концентрація 25(OH)D в сироватці крові нижче 30 нг/мл	+2,0	1,387
3.	Концентрація остеокальцину в сироватці крові вище 43 нг/мл	+2,0	1,247
4.	Активність ЛФ в сироватці крові вище 348 ОД	+2,1	1,216
5.	Концентрація продуктів деградації колагену 1 типу в сироватці крові вище 0,584 нг/мл	+1,7	1,110
6.	Концентрація остеокальцину в сироватці крові в діапазоні 11-43 нг/мл	-1,2	1,051
<b>Імунологічні критерії</b>			
7.	Кількість CD25 <sup>+</sup> в крові нижче 0,41 x 10 <sup>9</sup> /л	-3,5	1,430
8.	Величина спонтанного НСТ-тесту вище 29	+1,9	1,207
9.	Кількість CD3 <sup>+</sup> в крові вище 1,71 x 10 <sup>9</sup> /л	+1,0	1,177
10.	Кількість CD16 <sup>+</sup> в крові нижче 0,45 x 10 <sup>9</sup> /л	-1,6	1,163
11.	Кількість CD16 <sup>+</sup> в крові вище 0,65 x 10 <sup>9</sup> /л	+1,1	1,152
12.	Концентрація sIgA в слині вище 1,8 г\л	-1,5	1,117
13.	Концентрація ФНП-α в сироватці крові вище 2,85 пг/мл	+1,8	1,110
14.	Концентрація ІФН-γ в сироватці крові вище 3,67 пг/мл	+1,5	1,094
15.	Концентрація ІЛ-10 в сироватці крові нижче 0,95 пг/мл	+1,0	1,079
16.	Концентрація IgG в сироватці крові вище 9,5 г\л	+1,0	1,055
17.	Кількість CD25 <sup>+</sup> в крові вище 0,55 x 10 <sup>9</sup> /л	+1,2	1,037
18.	Концентрація sIgA в слині нижче 1,4 г\л	+1,0	1,033

При порівняльному аналізі діагностичних таблиць у хлопчиків і дівчаток, хворих на РБ, встановлено, що у пацієнтів чоловічої статі кількість інформативних критеріїв була більшою за рахунок біохімічних

показників, що необхідно враховувати при формуванні діагностичної програми обстеження кожної конкретної дитини.

При аналізі біохімічних критеріїв, слід зауважити, що у дівчаток, хворих на РБ, було встановлено 6 інформативних ознак, а у хлопчиків – 8 (за рахунок інформативності зниження сироваткової концентрації загального кальцію і підвищення концентрації ПТГ).

Інформативні імунологічні критерії у дівчаток, як і у хлопчиків, хворих на РБ, є відображенням негативного впливу високої активності імунних процесів при рекурентному характері запалення на формування кісткової тканини.

Таким чином, представлені в таблицях інформативні діагностичні критерії наявності порушень кісткоутворення демонструють важливість комплексного обстеження дітей, хворих на РБ, з обов'язковим урахуванням статі пацієнта, його клініко-анамнестичних особливостей, даних доступних додаткових досліджень, що характеризують стан кальцій-фосфорного обміну, імунної системи і морфології кісток скелету.

7.2. Діагностичні критерії наявності порушень кальцій-фосфорного обміну і формування кісткової тканини у дітей, хворих на бронхіальну астму

Діагностичні критерії наявності / відсутності порушень кальцій-фосфорного обміну і формування кісткової тканини у хлопчиків, хворих на БА, на первинному рівні надання медичної допомоги, представлені в таблиці 7.5.

**Діагностичні критерії ймовірності наявності / відсутності порушень кальцій-фосфорного обміну і формування кісткової тканини у хлопчиків, хворих на БА, на первинному рівні медичної допомоги**

Назва ознаки		ДК	ІО
Клініко-анамнестичні критерії			
1.	Середня захворюваність на гостру ЛОР-патологію більше 5 разів на рік	+2,8	1,287
2.	Середня захворюваність на ГРЗ в віці до 1 року більше 3 разів на рік	+2,3	1,214
3.	Середня захворюваність на ГРЗ в віці від 1 року більше 8 разів на рік	+2,5	1,148
4.	ІМТ вище $2\sigma$ от показників вікової норми	+1,1	1,119
5.	Маса тіла вище $2\sigma$ від показників вікової норми	+1,0	1,087
6.	Зріст нижче $2\sigma$ від показників вікової норми	+0,8	1,065
7.	ІМТ нижче $2\sigma$ від показників вікової норми	+0,9	1,055
8.	Маса тіла нижче $2\sigma$ від показників вікової норми	+0,7	1,034
9.	Зріст вище $2\sigma$ від показників вікової норми	+1,2	1,013
10.	Маса тіла в межах $2\sigma$ від показників вікової норми	-1,0	1,007

Для хлопчиків, хворих на БА, як і на РБ, найбільш інформативними були ознаки, що свідчать про високу захворюваність на гостру інфекційну респіраторну патологію.

Суттєвою є інформативність антропометричних показників у дітей, хворих на РБ, хоча діагностична значущість даних ознак невелика. У хлопчиків маркерами наявності кісткових порушень були збільшення зросту, а також будь-які коливання ІМТ – як у бік збільшення, так і у бік зменшення.

Діагностичні критерії наявності / відсутності порушень кальцій-фосфорного обміну і формування кісткової тканини у хлопчиків, хворих на БА, на вторинному рівні надання медичної допомоги, представлені в таблиці 7.6.

**Діагностичні критерії ймовірності наявності / відсутності порушень  
кальцій-фосфорного обміну і формування кісткової тканини у  
хлопчиків, хворих на БА, на вторинному рівні медичної допомоги**

	Назва ознаки	ДК	Ю
<b>Біохімічні критерії</b>			
1.	Концентрація 25(OH)D в сироватці крові нижче 20 нг/мл	+6,0	1,640
2.	Концентрація 25(OH)D в сироватці крові нижче 30 нг/мл	+2,5	1,530
3.	Концентрація продуктів деградації колагену 1 типа в сироватці крові вище 0,584 нг/мл	+2,2	1,329
4.	Концентрація остеокальцину в сироватці крові вище 43 нг/мл	+1,6	1,298
5.	Концентрація загального кальцію в сироватці крові (з поправкою на вміст альбуміну) нижче 2,25 ммоль/л	+2,1	1,278
6.	Концентрація ПТГ в сироватці крові вище 70 нг/мл	+1,7	1,230
7.	Активність ЛФ в сироватці крові вище 348 ОД	+2,1	1,156
8.	Концентрація остеокальцину в сироватці крові в діапазоні 11-43 нг/мл	-1,3	1,085
<b>Імунологічні критерії</b>			
9.	Величина спонтанного НСТ-теста вище 28,8	+2,4	1,219
10.	Кількість CD16 <sup>+</sup> в крові вище 0,55 x 10 <sup>9</sup> /л	+2,7	1,163
11.	Кількість CD19 <sup>+</sup> в крові вище 1,13 x 10 <sup>9</sup> /л	+2,8	1,116
12.	Кількість CD4 <sup>+</sup> в крові вище 1,22 x 10 <sup>9</sup> /л	+2,5	1,077
13.	Концентрація sIgA в слині вище 1,8 г\л	-1,0	1,056
14.	Концентрація ФНП-α нижче 2,45 пг/мл	-1,1	1,041
15.	Концентрація IgE в плазмі крові нижче 0,5 г\л	-1,1	1,018
16.	Кількість CD3 <sup>+</sup> в крові вище 1,74 x 10 <sup>9</sup> /л	+2,3	1,012

Інформативність біохімічних ознак у хлопчиків 2-ї групи (як і в 1-й) характеризує наявність порушень процесів кальцій-фосфорного обміну та метаболічного забезпечення остеогенезу та мають значущий діагностичний коефіцієнт.



Інформативних імунологічних критеріїв у хлопчиків, хворих на БА, менше, ніж у хлопчиків, хворих на РБ, що є відображенням більш значного впливу імунних процесів при рекурентному характері запалення на формування кісткової тканини, ніж при хронічному алергічному.

Діагностичні критерії наявності / відсутності порушень кальцій-фосфорного обміну і формування кісткової тканини у дівчаток, хворих на БА, на первинному рівні надання медичної допомоги, представлені в таблиці 7.7.

Таблиця 7.7

**Діагностичні критерії ймовірності наявності / відсутності порушень кальцій-фосфорного обміну і формування кісткової тканини у дівчаток, хворих на БА, на первинному рівні медичної допомоги**

Назва ознаки		ДК	Ю
Клініко-анамнестичні критерії			
1.	Середня захворюваність на гостру ЛОР-патологію більше 3 разів на рік	+2,5	1,289
2.	Середня захворюваність на ГРЗ в віці до 1 року більше 2 разів на рік	+2,0	1,237
3.	Середня захворюваність на ГРЗ в віці від 1 року більше 6 разів на рік	+1,7	1,175
4.	Зріст вище 2 $\sigma$ від показників вікової норми	+1,0	1,142
5.	Наявність супутніх захворювань з боку ССС	+1,5	1,101
6.	Маса тіла нижче 2 $\sigma$ от показників вікової норми	+0,7	1,028

Клініко-анамнестичні ознаки свідчать, що часта захворюваність на гостру інфекційну патологію респіраторного тракту однаковою мірою несприятлива для кісткової системи хлопчиків і дівчаток, хворих на БА. При цьому, особливістю анамнестичних критеріїв у дівчаток 2-ї групи, як і у пацієток 1-ї групи, є наявність супутніх захворювань з боку серцево-судинної системи, що слід враховувати при диспансеризації даної групи дітей.

Суттєвою є різниця в кількості інформативних антропометричних

критеріїв. Так у хлопчиків їх 7, а у дівчаток – 2, що свідчить про більшу значимість контролю фізичного розвитку серед пацієнтів чоловічої статі. При цьому у хлопчиків, хворих на БА, будь-яке відхилення маси тіла, зросту або ІМТ від нормативних показників у бік їх збільшення або зменшення може бути маркером порушень остеогенезу. У дівчаток же діагностичне значення має тільки підвищення росту і зниження маси тіла.

У дітей обох статей, хворих на БА, також як у хлопчиків 1-ї групи, високий зріст є критерієм ризику розвитку кісткових порушень. Таким чином, для пацієнтів, хворих на БА, як для хлопчиків, хворих на РБ, високий зріст не є проявом нормального остеогенезу, а може бути одним з відображень його порушення.

Діагностичні критерії наявності / відсутності порушень кальцій-фосфорного обміну і формування кісткової тканини у дівчаток, хворих на БА, на вторинному рівні надання медичної допомоги, представлені в таблиці 7.8.

*Таблиця 7.8*

**Діагностичні критерії ймовірності наявності / відсутності порушень кальцій-фосфорного обміну і формування кісткової тканини у дівчаток, хворих на БА, на вторинному рівні медичної допомоги**

Назва ознаки		ДК	Ю
1		2	3
Біохімічні критерії			
1.	Концентрація 25(ОН)D3 в сироватці крові нижче 20 нг/мл	+9,0	1,422
2.	Концентрація остеокальцину в сироватці крові вище 43 нг/мл	+2,0	1,382
3.	Концентрація продуктів деградації колагену 1 типу в сироватці крові вище 0,584 нг/мл	+2,5	1,315
4.	Активність ЛФ в сироватці крові вище 348 ОД	+2,4	1,284
5.	Концентрація загального кальцію в сироватці крові (з поправкою на вміст альбуміну) нижче 2,25 ммоль/л	+1,2	1,211

	1	2	3
6.	Концентрація 25(OH)D3 в сироватці крові нижче 30 нг/мл	+1,8	1,044
7.	Концентрація остеокальцину в сироватці крові в діапазоні 11-43 нг/мл	-1,1	1,041
Імунологічні критерії			
8.	Концентрація ФНП-α вище 2,85 пг/мл	+3,0	1,292
9.	Концентрація ІЛ-6 в сироватці крові вище 0,29 пг/мл	+3,3	1,251
10.	Концентрація ІЛ-10 в сироватці крові нижче 0,98 пг/мл	+1,8	1,220
11.	Концентрація ІgG в плазмі крові вище 9,7 г/л	+2,2	1,207
12.	Концентрація ІgM в плазмі крові вище 1,56 г/л	+1,7	1,105
13.	Кількість CD16 <sup>+</sup> в крові нижче 0,55 x 10 <sup>9</sup>	-1,1	1,094
14.	Кількість CD16 <sup>+</sup> в крові вище 0,75 x 10 <sup>9</sup>	+1,0	1,088
15.	Величина спонтанного НСТ-тесту вище 34,1	+1,2	1,071
16.	Концентрація sIgA в слині вище 1,8 г/л	-1,0	1,032
17.	Концентрація ФНП-α нижче 2,45 пг/мл	-1,0	1,030
18.	Концентрація ІgE в плазмі крові нижче 0,5 г/л	-1,0	1,002

Серед статевих відмінностей біохімічних критеріїв слід звернути увагу на інформативність у хлопчиків 2-ї групи (як і з 1-ї) такого показника як підвищення сироваткової концентрації ПТГ (див. табл. 7.6). У дівчаток даний показник не був інформативним серед пацієнток, хворих на РБ або БА. При цьому у дівчаток з 2-ї групи, на відміну від пацієнток з 1-ї групи, інформативним було зниження сироваткового вмісту загального кальцію.

Імунологічні критерії, що відображають активність хронічного алергічного запалення у хворих на БА дітей були інформативними ознаками негативного впливу запального процесу на кісткову тканину у дітей 2-ї групи, але у дівчаток в набагато більшому ступені та включають більш різноманітні показники – і клітинні, і гуморальні.

Інформативних критеріїв у хлопчиків, хворих на БА – 26, у дівчаток –

24. При цьому у хлопчиків більше клініко-анамнестичних і біохімічних ознак, а у дівчаток – імунологічних. Таким чином, у дітей, хворих на БА, використання представлених критеріїв дає можливість згрупувати найбільш інформативні результати клінічних та параклінічних досліджень і за необхідності визначити напрямок подальшого діагностичного пошуку.

В цілому, слід зазначити, що у дітей, хворих на БА, кількість інформативних діагностичних критеріїв є меншою, ніж у дітей, хворих на РБ. При цьому у хлопчиків 2-ї групи таких ознак більше, ніж у дівчаток. У хлопчиків, хворих на БА, більш діагностично значущими є клініко-анамнестичні показники, особливо – антропометричні дані, а у дівчаток – імунологічні. Для наочної ілюстрації методики практичного використання діагностичних таблиць нижче наведено кілька клінічних прикладів.

Пацієнт А., 6 років 7 місяців. Знаходиться на диспансерному обліку в поліклініці з діагнозом: «Рецидивуючий бронхіт». Поставлений на облік 2 роки тому. З анамнезу життя: протягом останніх 2 років хворіє на гострі бронхіти 3-4 рази на рік, ГРЗ з фебрильною лихоманкою – 7 разів на рік. У віці до 1 року ГРЗ переніс тричі. Кожен епізод захворювань супроводжувався тривалим кашлем, вираженою нежиттю і закладеністю носу, що ЛОР-лікарем трактувалося як «Гострий риносинусит» і згодом трансформувалося в діагноз «Рецидивуючий риносинусит». Дитина протягом останніх 3-х років регулярно 2 рази на рік з імунопрофілактичною метою отримує препарати ехінацеї, а в період гострого захворювання – системні препарати інтерферону або його індуктори. При оцінці антропометричних даних пацієнта: зріст – 130 см (вище  $2\sigma$  від показників вікової норми), маса тіла – 22 кг 100 г (в межах  $2\sigma$  від показників вікової норми), ІМТ – 13 (нижче  $2\sigma$  від показників вікової норми). Огляд ЛОР-лікаря: рецидивуючий риносинусит, хронічний аденоїдит. Дані імунологічного обстеження 1-го і 2-го рівнів – величина спонтанного НСТ-тесту 34, кількість CD25<sup>+</sup> в крові  $0,65 \times 10^9$  / л, кількість CD16<sup>+</sup> в крові  $0,69 \times 10^9$  / л, кількість CD3<sup>+</sup> в крові  $1,93 \times 10^9$  / л.

Враховуючи наявність у дитини частих повторних епізодів гострих бронхітів, що є чинником підвищеного ризику розвитку порушень формування кісток скелета, за допомогою діагностичних таблиць було проведено математичне визначення ступеня ймовірності виникнення даної патології. По таблиці були встановлені наступні ознаки: захворюваність на ГРЗ у віці старше 1 року 7 раз на рік (+2,9 бали), захворюваність на ГРЗ у віці до 1 року 3 рази (+2,4 бали), захворюваність на ЛОР-патологію більше 3 разів за рік (+2,2 бали), використання імуностимуляторів більше 2 разів на рік (+2,5 бали), зріст вище  $2\sigma$  від показників вікової норми (+1,5 бали), маса тіла в межах  $2\sigma$  від показників вікової норми (-1,5 бала), ІМТ нижче  $2\sigma$  від показників вікової норми (+1,4 бали), величина спонтанного НСТ-тесту вище 29 (+1,0 бал), кількість CD25+ в крові вище  $0,55 \times 10^9 / \text{л}$  (+1,3 бали), кількість CD16+ в крові вище  $0,65 \times 10^9 / \text{л}$  (+1,5 бали), кількість CD3+ в крові вище  $1,71 \times 10^9 / \text{л}$  (+1,1 бали). Після підрахунку суми балів (всього +16,4 бала) ймовірність формування кісткових порушень по таблиці Вальда склала більше 95%.

З метою подальшого виявлення можливих порушень кальцій-фосфорного обміну та остеогенезу дитині були призначені додаткові біохімічні обстеження (відразу після результату виставлені кількість балів за Вальдом): активність ЛФ в сироватці крові 351 ОД (+2,0 бали), концентрація 25(OH)D3 в сироватці крові 27 нг/мл (+1,5 бали), концентрація остеокальцину в сироватці крові 48 нг/мл (+2,0 бали), концентрація загального кальцію в сироватці крові з поправкою на вміст альбуміну 2,32 ммоль / л (неінформативна ознака), концентрація продуктів деградації колагену 1 типу в сироватці крові 0,544 нг/мл (неінформативна ознака), концентрація ПТГ в сироватці крові 62 нг/мл (неінформативна ознака). Після підрахунку суми балів (всього +21,9 бала) ймовірність формування кісткових порушень по таблиці Вальда склала більше 99%. Загалом цього клінічному випадку даного обсягу досліджень було достатньо для виявлення кісткових порушень. Однак з метою

встановлення морфологічного стану кісток скелета було призначено DXA-обстеження і виявлено зниження Z-критерію МЦК L3 відділу хребта  $-2,3$  SD, L4 відділу хребта  $-2,2$  SD, що підтвердило наявність передбачуваних раніше порушень кісткової системи. У такій клінічній ситуації даній дитині необхідно проведення комплексу лікувально-профілактичних заходів, спрямованих на відновлення метаболічних та структурних компонентів остеогенезу.

Пацієнтка О., 5 років 8 місяців. Знаходиться на диспансерному обліку з діагнозом: «Бронхіальна астма, атопічна, персистуючий перебіг, середнього ступеня тяжкості». Поставлена на облік 1 рік тому. З анамнезу життя: впродовж останнього року хворіла на ГРЗ 4 рази. На тлі чергового ГРЗ дитині був виставлений супутній діагноз «Вторинна кардіоміопатія», з приводу якого пацієнтка протягом 3 років перебуває на диспансерному обліку у кардіолога. У віці до 1 року ГРЗ перенесла 3 рази. Системні кортикостероїди не отримувала. Інгаляційні кортикостероїди (флутиказон 200 мкг / добу) отримувала протягом 3 місяців, закінчення курсу більше 6 місяців тому. Періодично на тлі ГРЗ використовує сальбутамол за потребою не більше 2 разів на добу в середньому не більше 4 -х днів. При оцінці антропометричних даних: зріст – 114 см (в межах  $2\sigma$  від показників вікової норми), маса тіла – 17 кг (в межах  $2\sigma$  від показників вікової норми), ІМТ – 13,1 (в межах  $2\sigma$  від показників вікової норми). Дані імунологічного обстеження – величина спонтанного НСТ-тесту 36, кількість CD16<sup>+</sup> в крові  $0,77 \times 10^9$  / л, концентрація IgG в плазмі крові 10,1 г / л, концентрація IgM в плазмі крові 1,78 г / л.

Враховуючи наявність у дитини БА – хронічного запального захворювання бронхів, що є чинником підвищеного ризику розвитку порушень формування кісток скелету, за допомогою діагностичних таблиць було проведено математичне визначення ступеня ймовірності цього ризику. По таблиці були встановлені наступні ознаки: захворюваність на ГРЗ у віці старше 1 року 4 рази на рік (неінформативна

ознака), захворюваність на ГРЗ у віці до 1 року 3 рази (+2,0 бали), наявність супутніх захворювань з боку ССС (+1,5 бали), зріст в межах  $2\sigma$  від показників вікової норми (неінформативне ознака), маса тіла в межах  $2\sigma$  від показників вікової норми (неінформативне ознака), ІМТ в межах  $2\sigma$  від показників вікової норми (неінформативне ознака), величина спонтанного НСТ-тесту вище 34,1 (+1,2 бали), кількість CD16+ в крові вище  $0,75 \times 10^9 / \text{л}$  (+1,0 бал), концентрація IgG в плазмі крові вище 9,7 г / л (+2,2 бали), концентрація IgM в плазмі крові вище 1,56 г / л (+1,7 бали). Після підрахунку суми балів (всього +9,6 бали) ймовірність формування кісткових порушень по таблиці Вальда склала більше 90%.

З метою подальшого виявлення можливих порушень кальцій-фосфорного обміну та остеогенезу дитині були призначено додатковий біохімічне обстеження (відразу після результату виставлені кількість балів за Вальдом): активність ЛФ в сироватці крові 366 ОД (+2,4 бали), концентрація 25(OH)D3 в сироватці крові 25 нг/мл (+1,8 бали), концентрація остеокальцину в сироватці крові 49 нг/мл (+2,0 бали), концентрація загального кальцію в сироватці крові з поправкою на вміст альбуміну 2,22 ммоль / л (+1,2 бали), концентрація продуктів деградації колагену 1 типу в сироватці крові 0,605 нг/мл (+2,5 бали), концентрація ПТГ в сироватці крові 54 нг/мл (неінформативна ознака). Після підрахунку суми балів (всього +19,5 балів) ймовірність формування кісткових порушень по таблиці Вальда склала більше 98%.

У цьому випадку даного обсягу досліджень було мало для підтвердження наявності кісткових порушень. Даній дитині з метою подальшого обстеження було призначено DXA і виявлено зниження Z-критерію МЩК L1 відділу хребта -2,1 SD, шийки лівого стегна -2,4 SD, що підтвердило наявність передбачуваних раніше порушень кісткової системи. У такій клінічній ситуації даній дитині необхідно проведення комплексу лікувально-профілактичних заходів, спрямованих на відновлення метаболічних та структурних компонентів остеогенезу.

При проведенні випробувань представлених математичних моделей діагностичних таблиць [7], були отримані такі значення показників її ефективності: відновлення – 75,6%, чутливості – 82,1%, специфічності – 81,8%, індексу концентрації – 7,78, тесту прогнозування позитивного результату – 82,7%, тесту прогнозування негативного результату – 82,0%.

Таким чином, математично-статистичний аналіз виявлених у попередніх розділах клініко-анамнестичних, лабораторних та денситометричних особливостей кісткової системи у дітей, хворих на РБ або БА, показав, що вони є інформативними і діагностично значущими критеріями можливого ризику розвитку кісткових порушень. Практичне використання цих критеріїв у вигляді розроблених діагностичних таблиць дає можливість швидко оцінити ризик ймовірності розвитку порушень кальцій-фосфорного обміну та остеогенезу у дітей, хворих на РБ або БА, з урахуванням статевих відмінностей. Крім того, динамічний контроль виявлених показників дає можливість своєчасно оцінювати ефективність проведених лікувально-профілактичних і реабілітаційних заходів. Рекомендований обсяг і алгоритм здійснення даних підходів представлений в наступному розділі.

Матеріали даного розділу опубліковані в наступних роботах:

1. Пат. України на корисну модель № 53425, МІЦК (2009): А61В 10/00, G01N 33/48 (2006.01). Спосіб ранньої оцінки стану кісткової системи у дітей з алергічними захворюваннями / Овчаренко Л. С., Вертегел А. О., Кряжев О. В. ; заявник та патентовласник ДЗ "ЗМАПО МОЗ України". – № u 2010 02998 ; заявл. 16.03.2010; опубл. 11.10.2010, Бюл. № 19.

2. Пат. України на корисну модель № 72270, МІЦК (2012.01) G01N 33/00. Спосіб визначення ступеня тяжкості перебігу частих повторних гострих бронхітів у дітей / Овчаренко Л. С., Вертегел А. О., Шамрай І. В., Самохін І. В. ; заявник та патентовласник ДЗ "ЗМАПО МОЗ України". – № u 2012 01610 ; заявл. 14.02.12; опубл. 10.08.2012, Бюл. № 15.



## РОЗДІЛ 8

### ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНІ ЗАХОДИ ТА ЇХ ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАЛЕЖНО ВІД ХАРАКТЕРУ ОСНОВНОЇ ПАТОЛОГІЇ

Багатофакторність генезу формування кісткових порушень у дітей, хворих на РБ або БА, а також їх неоднорідність залежно від генетичної статі пацієнтів на тлі недостатності вітаміну Д, визначила необхідність розробки комбінованої лікувально-профілактичної стратегії, яка одночасно включала б у себе комплексний вплив на етіопатогенетичні компоненти обох патологічних процесів (респіраторної патології та порушень остеогенезу) з урахуванням індивідуальних характеристик зростаючого організму пацієнтів і обмеження надлишкового ятрогенного медикаментозного навантаження на метаболічні системи дитини. Обґрунтування необхідних тактичних напрямів лікувально-профілактичного впливу:

1) у зв'язку з встановленим зменшенням часу перебування дітей, хворих на РБ та БА, на відкритому повітрі та зменшенням сироваткового рівню 25(ОН)D для достатнього синтезу вітаміну Д необхідне забезпечення природної інсоляції 40 хвилин на добу з травня по вересень під прямими сонячними променями до 10 години ранку або після 17 години вечора;

2) для посилення ефекту інсоляції на рівень забезпеченості вітаміном Д3 у дітей, хворих на РБ або БА, необхідне збільшення у складі добового раціону дітей, хворих на РБ або БА, продуктів харчування з високим вмістом кальцію і вітаміну Д (зокрема, молочних продуктів);

3) для корекції сироваткового рівню 25(ОН)D не нижче 30 нг/мл у дітей, хворих на РБ та БА, необхідне застосування розчину вітаміну Д3 у дозі 2000 МО / добу протягом 4 тижнів з подальшою підтримуючою терапією 1000 МО / добу протягом 8 тижнів, з повторенням цього курсу, що в цілому складає 24 тижні на рік (з листопаду по квітень) з контролем в сироватці крові рівня 25(ОН)D через 4, 12 і 24 тижні від початку прийому препарату;

4) для забезпечення остеотропного ефекту вітаміну Д доцільно застосування комплексу карбонату та цитрату кальцію в кількості 1000 мг елементарного кальцію щодня протягом 4 тижнів з подальшою підтримуючою терапією 500 мг елементарного кальцію / добу протягом 20 тижнів (з листопаду по квітень) з контролем в сироваткового рівня кальцію і ПТГ через 4, 12 і 24 тижні від початку прийому препарату.

В якості додаткових медикаментозних засобів в процесі нагляду діти 1-ї групи отримували: препарат мукоактивної дії амброксол у вигляді пероральної або інгаляційної форм та назальні іригації 0,9% розчином натрію хлориду; діти 2-ї групи – інгаляційні кортикостероїдні препарати, інтраназальні кортикостероїдні препарати, інгаляційні  $\beta_2$ -адреноміметики за необхідністю, назальні іригації 0,9% розчином натрію хлориду, антигістамінні засоби за наявності супутнього алергічного риніту або харчової алергії. У всіх випадках контролювався можливий негативний ефект даних препаратів на стан остеогенезу.

8.1. Динаміка досліджуваних показників остеогенезу в процесі проведеної терапії у дітей, хворих на рекурентний бронхіт.

Для раннього моніторингу стану процесів остеогенезу, як відображення ефективності проведених лікувально-профілактичних заходів, було проведене дослідження біохімічних маркерів кісткового метаболізму через 4 і 12 тижнів після початку терапії. В якості цільового сироваткового рівня 25(OH)D був використаний вміст циркулюючого 25(OH)D є більше 75 нмоль/л або 30 нг/мл, а рівень 21-29 нг/мл визначався як недостатність, менше 20 нг/мл – як дефіцит [181]. Так як повне відновлення кісткової тканини могло зайняти кілька місяців, то DXA проводилася лише через 24 тижні. Дані про рівень біохімічних маркерів кісткового метаболізму через 4, 12 та 24 тижні після початку терапії у дітей, хворих на РБ, наведені в таблиці 8.1.

Таблиця 8.1

**Динаміка біохімічних маркерів кісткового метаболізму через 4, 12 та 24 тижні після початку терапії у дітей,  
хворих на РБ**

Діапазон показника	Досліджуваний критерій							
	До терапії, n=60		Через 4 тижні терапії, n=60		Через 12 тижнів терапії, n=60		Через 24 тижні терапії, n=60	
	Кількість дітей	Середнє значення	Кількість дітей	Середнє значення	Кількість дітей	Середнє значення	Кількість дітей	Середнє значення
1	2	3	4	5	6	7	8	9
<b>Загальний кальцій сироватки крові</b>								
2,25-2,87 ммоль/л	48 (80,0%)	2,27±0,09	50 (83,3%)	2,31±0,04	58 (96,7%)	2,42±0,08	60 (100,0%)	2,55±0,06
<2,25 ммоль/л	12 (20,0%)		10 (16,7%)		2 (3,3%)*		–	
<b>Фосфор сироватки крові</b>								
1,29-2,26 ммоль/л	58 (96,7%)	1,49±0,12	60 (100,0%)	1,56±0,10	60 (100,0%)	1,58±0,11	60 (100,0%)	1,64±0,12
<1,29 ммоль/л	2 (3,3%)		–		–		–	
<b>Активність лужної фосфатази</b>								
>348 ОД	24 (40,0%)	340±16	15 (25,0%)*	324±14	4 (6,7%)*	315±15	1 (1,7%)*	295±14*
72-348 ОД	36 (60,0%)		45 (75,0%)		56 (93,3%)		59 (98,3%)	

Продовження табл. 8.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9
<b>Остеокальцин</b>								
>43 нг/мл	54 (90,0%)	98,5±5,3	44 (73,3%)*	78,1±7,3	12 (20,0%)*	40,1±5,3	7 (11,7%)*	38,1±3,9*
11-43 нг/мл	6 (10,0%)		16 (26,7%)		48 (80,0%)		53 (88,3%)	
<b>Паратгормон</b>								
>70 нг/мл	9 (15,0%)	57,3±2,9	7 (11,7%)	58,9±5,2	–	61,3±4,2	–	52,7±4,5
15-70 нг/мл	51 (85,0%)		53 (88,3%)		60 (100,0%)		60 (100,0%)	
<b>Продукти деградації колагену 1 типу</b>								
>0,584 нг/мл	14 (23,3%)	0,525±0,018	13 (21,7%)	0,572±0,027	2 (3,3%)*	0,510±0,052	2 (3,3%)*	0,502±0,042
0-0,584 нг/мл	46 (76,7%)		47 (78,3%)		58 (96,7%)		58 (96,7%)	
<b>25(OH)D</b>								
30-100 нг/мл	–	23,8±2,0	17 (28,3%)	27,9±2,9	55 (91,7%)	34,2±4,3*	60 (100,0%)	34,7±3,2*
<30 нг/мл	60 (100,0%)		43 (71,7%)*		5 (8,3%)*		–	
<b>Кальцій сечі (проба Сулковича)</b>								
(++)	37 (61,7%)	–	53 (60,0%)	–	58 (96,7%)	–	60 (100,0%)	–
<(++)	23 (38,3%)		7 (38,3%)*		2 (3,3%)		–	

Примітка. \* – вірогідність відмінностей порівняно з показниками до терапії (p<0,05).

Застосування запропонованих терапевтичних заходів у дітей 1-ї групи протягом 4 тижнів призвело до збільшення числа осіб, які досягли цільових значень активності ЛФ (на 15,0%), концентрації остеокальцину у сироватці крові (на 16,7%) і рівня 25(OH)D (на 28,3%) ( $p < 0,05$ ), що визначає ці показники як найбільш ранні маркери відновлення кальцій-фосфорного обміну. Динаміка сироваткового вмісту інших показників при обстеженні після першого місяця терапії не була статистично значущою, хоча також мала позитивні тенденції.

При використанні запропонованих схем протягом 12 тижнів спостерігалось підвищення числа дітей 1-ї групи, які досягли цільових значень загального кальцію (на 16,7%), рівня ПТГ (на 15,0%), продуктів деградації колагену 1 типу (на 20,0%) ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, першими відновлювалися маркери, які характеризують стан кальцій-фосфорного обміну: два показники кісткоутворення (активність ЛФ та остеокальцин), а також 25(OH)D. Зміна вмісту решти параметрів, в тому числі тих, що відповідають за гормональне забезпечення остеогенезу і формування колагенового матриксу кістки, була менш динамічною, що обумовлює необхідність їх оцінки не раніше, ніж через 12 тижнів від початку проведених терапевтичних заходів.

Застосування запропонованих терапевтичних заходів у дітей, хворих на РБ, призводить до відновлення остеорезорбтивних і остеосинтетичних процесів у вигляді збільшення числа дітей, які протягом 1 місяця досягли цільових значень активності ЛФ, концентрації остеокальцину в сироватці крові і рівня 25(OH)D; протягом 12 тижнів – сироваткового рівню загального кальцію продуктів деградації колагену 1 типу.

При вивченні статевих особливостей кісткового метаболізму у дітей груп спостереження були отримані результати, які представлені в таблиці 8.2 у хлопчиків, та таблиці 8.3 у дівчаток.

Таблиця 8.2

## Динаміка біохімічних маркерів кісткового метаболізму у хлопчиків, хворих на РБ, в процесі терапії

Діапазон показника	Досліджуваний критерій							
	До терапії, n=26		Через 4 тижні терапії, n=26		Через 12 тижнів терапії, n=26		Через 24 тижні терапії, n=26	
	Кількість дітей	Середнє значення	Кількість дітей	Середнє значення	Кількість дітей	Середнє значення	Кількість дітей	Середнє значення
1	2	3	4	5	6	7	8	9
<b>Загальний кальцій сироватки крові</b>								
2,25-2,87 ммоль/л	19 (73,1%)	2,25±0,05	21 (80,8%)	2,32±0,07	25 (96,2%)	2,39±0,06	26 (100,0%)	2,37±0,07
<2,25 ммоль/л	7 (26,9%)		5 (19,2%)		1 (3,8%)*		–	
<b>Фосфор сироватки крові</b>								
1,29-2,26 ммоль/л	25 (96,2%)	1,42±0,07	26 (100,0%)	1,60±0,09	26 (100,0%)	1,63±0,10	26 (100,0%)	1,68±0,09
<1,29 ммоль/л	1 (3,8%)		–		–		–	
<b>Активність лужної фосфатази</b>								
>348 ОД	8 (30,7%)	344±14	3 (11,5%)*	292±16*	1 (3,8%)*	275±18*	1 (3,8%)*	290±22*
72-348 ОД	18 (69,3%)		23 (88,5%)		25 (96,2%)		25 (96,2%)	

Продовження табл. 8.2

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Остеокальцин								
>43 нг/мл	24 (92,3%)	102,7±7,1	18 (69,3%)*	73,8±6,5	5 (19,2%)*	40,5±4,5*	3 (11,5%)*	40,2±2,2*
11-43 нг/мл	2 (7,7%)		8 (30,7%)		21 (80,8%)		23 (88,5%)	
Паратгормон								
>70 нг/мл	6 (23,1%)	51,1±2,7	5 (19,2%)	57,4±5,5	–	51,2±6,1	–	54,1±4,7
15-70 нг/мл	20 (76,9%)		21 (80,8%)		26 (100,0%)		26 (100,0%)	
Продукти деградації колагену 1 типу								
>0,584 нг/мл	6 (23,1%)	0,497±0,014	5 (19,2%)	0,488±0,031	1 (3,8%)*	0,395±0,029	1 (3,8%)*	0,399±0,035
0-0,584 нг/мл	20 (76,9%)		21 (80,8%)		25 (96,2%)		25 (96,2%)	
25(OH)D								
30-100 нг/мл	–	24,3±2,6	7 (26,9%)	26,2±2,4	23 (88,5%)	30,5±2,2*	26 (100,0%)	32,8±2,5*
<30 нг/мл	26 (100,0%)		19 (73,1%)*		3 (11,5%)*		–	
Кальцій сечі (проба Сулковича)								
(++)	13 (50,0%)	–	23 (88,5%)	–	25 (96,2%)	–	26 (100,0%)	–
<(++)	13 (50,0%)		3 (11,5%)*		1 (3,8%)*		–	

Примітка. \* – вірогідність відмінностей порівняно з показниками до терапії (p<0,05).

Таблиця 8.3

## Динаміка біохімічних маркерів кісткового метаболізму у дівчаток, хворих на РБ, в процесі терапії

Діапазон показника	Досліджуваний критерій							
	До терапії, n=34		Через 4 тижні терапії, n=34		Через 12 тижнів терапії, n=34		Через 24 тижні терапії, n=34	
	Кількість дітей	Середнє значення	Кількість дітей	Середнє значення	Кількість дітей	Середнє значення	Кількість дітей	Середнє значення
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Загальний кальцій сироватки крові								
2,25-2,87 ммоль/л	29 (85,3%)	2,32±0,06	29 (85,3%)	2,37±0,08	33 (97,1%)	2,44±0,06	34 (100,0%)	2,49±0,10
<2,25 ммоль/л	5 (14,7%)		5 (14,7%)		1 (2,9%)*		–	
Фосфор сироватки крові								
1,29-2,26 ммоль/л	33 (96,8%)	1,55±0,06	34 (100,0%)	1,52±0,10	34 (100,0%)	1,55±0,09	34 (100,0%)	1,65±0,08
<1,29 ммоль/л	1 (3,2%)		–		–		–	
Активність лужної фосфатази								
>348 ОД	16 (47,1%)	338±13	12 (35,3%)	332±18	3 (8,8%)*	294±13*	–	300±18*
72-348 ОД	18 (52,9%)		22 (64,7%)		31 (91,2%)		34 (100,0%)	



Продовження табл. 8.3

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Остеокальцин								
>43 нг/мл	30 (88,2%)*	97,1±5,2	26 (76,5%)	61,2±4,1	7 (20,6%)*	42,6±4,9*	4 (11,8%)*	39,1±3,8*
11-43 нг/мл	4 (11,8%)		8 (23,5%)		27 (79,4%)		30 (88,2%)	
Паратгормон								
>70 нг/мл	3 (8,8%)	60,4±2,4	2 (5,6%)	55,6±4,8	–	58,0±5,5	–	50,3±4,8
15-70 нг/мл	31 (91,2%)		32 (94,4%)		34 (100,0%)		34 (100,0%)	
Продукти деградації колагену 1 типу								
>0,584 нг/мл	8 (23,5%)	0,531±0,015	8 (23,5%)	0,516±0,048	1 (3,2%)*	0,434±0,051	1 (3,2%)*	0,373±0,046
0-0,584 нг/мл	26 (76,5%)		26 (76,5%)		33 (96,8%)		33 (96,8%)	
25(OH)D								
30-100 нг/мл	–	22,9±2,0	10 (29,4%)	27,3±2,5	32 (94,1%)	35,4±3,8*	34 (100,0%)	36,6±3,5*
<30 нг/мл	34 (100,0%)		24 (70,6%)*		2 (5,9%)*		–	
Кальцій сечі (проба Сулковича)								
(++)	24 (70,6%)	–	30 (88,2%)	–	33 (97,1%)	–	34 (100,0%)	–
<(++)	10 (29,4%)		4 (11,8%)*		1 (2,9%)*		–	

Примітка. \* – вірогідність відмінностей порівняно з показниками до терапії (p<0,05).

Як видно з наведених у таблицях даних, до кінця 4 тижнів терапії статистично значуще поліпшення досліджуваних показників відзначалося тільки у хлопчиків – щодо активності ЛФ (на 18,5%), остеокальцину (на 23,0%) ( $p < 0,05$ ), зменшення числа дітей з низьким сироватковим рівнем 25(OH)D (на 26,9%) ( $p < 0,05$ ). У дівчаток в ці терміни відзначалася тільки достовірна зменшення числа дітей з низьким сироватковим рівнем 25(OH)D (на 29,4%) ( $p < 0,05$ ). Відсутність швидкої динаміки маркерів кісткоутворення (активності ЛФ і остеокальцину) свідчить про більш уповільнені темпи відновлення метаболічних характеристик кальцій-фосфорного обміну у пацієнтів жіночої статі в порівнянні з пацієнтами чоловічої статі.

Водночас до 12 тижнів терапії статистично значуще відновлення цільових рівнів досліджуваних параметрів досягалося і у хлопчиків, і у дівчаток в однаковій мірі. Отже, динамічне дослідження маркерів кісткового метаболізму з метою оцінки ефективності проведеної терапії є інформативною методикою для хлопчиків вже через 4 тижні від початку лікувальних заходів, а для дівчаток – тільки з 12 тижнів.

Відсутність змін даних параметрів у дівчаток через 4 тижні терапії є проявом повільнішого перебігу відновлення кальцій-фосфорного обміну. Це слід враховувати при складанні моніторингових програм і схем контролю проведеного лікування. Обстеження дівчаток в кінці 4 тижнів лікування може призвести до помилкового сприйняття повної відсутності ефективності лікування, однак, як показало подальше спостереження, всі контрольовані параметри успішно нормалізуються до 12 тижнів лікування без зміни терапевтичної програми.

Таким чином, дані, які були отримані через 12 тижнів від початку лікувально-профілактичних заходів, продемонстрували їх ефективність. Це дало підставу для подальшого продовження обраних терапевтичних підходів до 24 тижнів з подальшим проведенням біохімічних і денситометричних досліджень.

Використання запропонованої схеми нутритивної та медикаментозної корекції протягом 24 тижнів дозволяє статистично значимо поліпшити всі досліджувані показники мінерального та гормонального забезпечення кальцій-фосфорного обміну у дітей, хворих на РБ, незалежно від статі пацієнтів.

Враховуючи, що контрольне дослідження DXA доцільно проводити не раніше 24 тижнів від початку лікувальних заходів, саме в цей період було проведено денситометричне обстеження.

Результати порівняльного дослідження МЦК методом DXA у дітей у віці 6 років і старше обох статей наведені в таблиці 8.4.

Таблиця 8.4

**Показники кісткової денситометрії методом DXA в динаміці спостереження у дітей, хворих на РБ, у віці 6 років і старше (n = 45)**

Показник	До терапії	Через 24 тижні терапії
Кількість дітей зі зниженням МЦК хребта в L1 (Z-критерій < -2,0 SD)	18 (40,0%)	5 (11,1%)*
Кількість дітей зі зниженням МЦК хребта в L2 (Z-критерій < -2,0 SD)	19 (42,2%)	4 (8,9%)*
Кількість дітей зі зниженням МЦК хребта в L3 (Z-критерій < -2,0 SD)	18 (40,0%)	5 (11,1%)*
Кількість дітей зі зниженням МЦК хребта в L4 (Z-критерій < -2,0 SD)	20 (44,4%)	7 (15,6%)*
Кількість дітей зі зниженням МЦК шийки лівого стегна (Z-критерій < -2,0 SD)	21 (46,7%)	7 (15,6%)*
Кількість дітей зі зниженням МЦК шийки правого стегна (Z-критерій < -2,0 SD)	16 (35,6%)	4 (8,9%)*
Середнє кількість ділянок зниженої МЦК на 1 дитину	2,5	0,7

Примітка. \* – вірогідність відмінностей порівняно з показниками до терапії (p<0,05).

Як видно з представлених у таблиці даних, через 24 тижні після

початку лікувальних заходів спостерігалось збільшення кількості дітей з віковими показниками МЩК (у 3,6 рази) майже всіх ділянок скелету. У цілому отримані дані свідчать про ефективність запропонованої корекції. Збережені епізоди зниженої МЩК у дітей, хворих на РБ, супроводжувалися нормалізацією біохімічних параметрів кальцій-фосфорного обміну і гормональної регуляції остеогенезу та могли бути результатом раннього проведення дослідження DXA.

Результати порівняльного дослідження МЩК методом DXA у хлопчиків, хворих на РБ, віком 6 років і старше наведені в таблиці 8.5.

Таблиця 8.5

**Показники кісткової денситометрії методом DXA в динаміці спостереження у хлопчиків з РБ віком 6 років і старше (n=20)**

Показник	До терапії	Через 24 тижні терапії
Кількість дітей зі зниженням МЩК хребта в L1 (Z-критерій < -2,0 SD)	10 (50,0%)	3 (15,0%)*
Кількість дітей зі зниженням МЩК хребта в L2 (Z-критерій < -2,0 SD)	11 (55,0%)	3 (15,0%)*
Кількість дітей зі зниженням МЩК хребта в L3 (Z-критерій < -2,0 SD)	10 (50,0%)	3 (15,0%)*
Кількість дітей зі зниженням МЩК хребта в L4 (Z-критерій < -2,0 SD)	12 (60,0%)	3 (15,0%)*
Кількість дітей зі зниженням МЩК шийки лівого стегна (Z-критерій < -2,0 SD)	10 (50,0%)	3 (15,0%)*
Кількість дітей зі зниженням МЩК шийки правого стегна (Z-критерій < -2,0 SD)	8 (40,0%)	2 (10,0%)*
Середнє кількість ділянок зниженої МЩК на 1 дитину	3,1	0,85

Примітка. \* – вірогідність відмінностей порівняно з показниками до терапії (p<0,05).

Через 24 тижні після початку лікувальних заходів спостерігалось

збільшення кількості хлопчиків 1-ї групи, що досягли вікових показників МЦК (у 3,7 рази) майже всіх ділянок скелету.

Результати порівняльного дослідження МЦК методом DXA у дівчаток, хворих на РБ, віком 6 років і старше наведені в таблиці 8.6.

Таблиця 8.6

**Показники кісткової денситометрії методом DXA в динаміці спостереження у дівчаток з РБ віком 6 років і старше (n=25)**

Показник	До терапії	Через 24 тижні терапії
Кількість дітей зі зниженням МЦК хребта в L1 (Z-критерій < -2,0 SD)	8 (32,0%)	2 (8,0%)*
Кількість дітей зі зниженням МЦК хребта в L2 (Z-критерій < -2,0 SD)	8 (32,0%)	1 (4,0%)*
Кількість дітей зі зниженням МЦК хребта в L3 (Z-критерій < -2,0 SD)	8 (32,0%)	2 (8,0%)*
Кількість дітей зі зниженням МЦК хребта в L4 (Z-критерій < -2,0 SD)	8 (32,0%)	4 (16,0%)
Кількість дітей зі зниженням МЦК шийки лівого стегна (Z-критерій < -2,0 SD)	11 (44,0%)	4 (16,0%)*
Кількість дітей зі зниженням МЦК шийки правого стегна (Z-критерій < -2,0 SD)	8 (32,0%)	2 (8,0%)*
Середнє кількість ділянок зниженої МЦК на 1 дитину	2,0	0,6

Примітка. \* – вірогідність відмінностей порівняно з показниками до терапії (p<0,05).

Через 24 тижні після початку лікувальних заходів спостерігалось збільшення кількості дівчаток 1-ї групи, що досягли вікових показників МЦК (у 3,3 рази) майже всіх ділянок скелету. Не було статистично вірогідних змін тільки відносно МЦК поперекового відділу хребта в L4.

## 8.2. Динаміка досліджуваних показників кісткової системи в процесі проведеної терапії у дітей, хворих на бронхіальну астму

Дані про рівень біохімічних маркерів кісткового метаболізму через 4, 12 і 24 тижні після початку терапії у дітей обох статей та окремо хлопчиків та дівчаток, хворих на БА, наведені в таблиці 8.7.

При обстеженні дітей, хворих на БА, через 4 тижні від початку лікувально-профілактичних заходів статистично значуще збільшилася кількість дітей, які досягли цільових значень, щодо активності ЛФ на 22,6%, вмісту остеокальцину на 35,0%, продуктів деградації колагену 1 типу на 15,0% ( $p < 0,05$ ).

Через 12 тижнів від початку лікувально-профілактичних заходів відзначалося покращення остеорезорбтивних і остеосинтетичних процесів у вигляді статистично значущого збільшення кількості дітей, які досягли цільових значень, щодо всіх досліджуваних маркерів – сироваткової активності ЛФ (на 30,0%), вмісту остеокальцину (на 68,4%), загального кальцію (на 20,6%), ПТГ (на 11,7%), продуктів деградації колагену 1 типу (на 25,0%), 25(OH)D (на 56,7%) ( $p < 0,05$ ).

Отже оптимальний термін контролю метаболічних характеристик кальцій-фосфорного забезпечення остеогенезу у дітей 2-ї групи дорівнював 12 тижням з можливістю отримання попередньої інформації через 4 тижні. Ці особливості відновлення показників формування кісткової тканини доцільно використовувати для динамічного контролю ефективності лікувально-профілактичних заходів, призначених пацієнтам, хворим на БА.

Таблиця 8.7

**Динаміка біохімічних маркерів кісткового метаболізму через 4, 12 та 24 тижні після початку терапії у дітей,  
хворих на БА**

Діапазон показника	Досліджуваний критерій							
	До терапії, n=60		Через 4 тижні терапії, n=60		Через 12 тижнів терапії, n=60		Через 24 тижні терапії, n=60	
	Кількість дітей	Середнє значення	Кількість дітей	Середнє значення	Кількість дітей	Середнє значення	Кількість дітей	Середнє значення
1	2	3	4	5	6	7	8	9
<b>Загальний кальцій сироватки крові</b>								
2,25-2,87 ммоль/л	44 (73,3%)	2,31±0,13	50 (83,3%)	2,41±0,09	56 (93,3%)	2,43±0,14	60 (100,0%)	2,40±0,12
<2,25 ммоль/л	16 (26,7%)		10 (16,7%)		4 (6,7%)*		–	
<b>Фосфор сироватки крові</b>								
1,29-2,26 ммоль/л	56 (93,3%)	1,40±0,10	58 (96,7%)	1,47±0,11	60 (100,0%)	1,44±0,13	60 (100,0%)	1,52±0,15
<1,29 ммоль/л	4 (6,7%)		2 (3,3%)		–		–	
<b>Активність лужної фосфатази</b>								
>348 ОД	20 (33,3%)	338±20	7 (11,7%)*	315±19	2 (3,3%)*	295±21*	–	206±24
72-348 ОД	40 (66,7%)		53 (88,3%)		58 (96,7%)		60 (100,0%)	

Продовження табл. 8.7

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Остеокальцин								
>43 нг/мл	55 (91,7%)	103,3±6,7	34 (56,7%)*	71,2±6,8	14 (23,3%)*	42,1±5,1*	7 (11,7%)*	39,2±4,5*
11-43 нг/мл	5 (8,3%)		26 (43,3%)		46 (76,7%)		53 (88,3%)*	
Паратгормон								
>70 нг/мл	7 (11,7%)	60,2±3,9	1 (1,7%)*	56,7±5,2	–	55,1±4,5	–	48,1±4,0
15-70 нг/мл	53 (88,3%)		59 (98,3%)		60 (100,0%)		60 (100,0%)	
Продукти деградації колагену 1 типу								
>0,584 нг/мл	16 (26,7%)	0,534±0,025	7 (11,7%)*	0,490±0,044	1 (1,7%)*	0,394±0,037	1 (1,7%)*	0,347±0,041
0-0,584 нг/мл	44 (73,3%)		53 (88,3%)		59 (98,3%)		59 (98,3%)	
25(OH)D								
30-100 нг/мл	18 (30,0%)	27,9±2,1	22 (36,7%)	28,2±3,4	52 (86,7%)	32,8±3,5	59 (98,3%)	33,7±2,1
<30 нг/мл	42 (70,0%)		38 (63,3%)		8 (13,3%)*		1 (1,7%)*	
Кальцій сечі (проба Сулковича)								
(++)	32 (53,3%)	–	48 (80,0%)	–	55 (91,7%)	–	60 (100,0%)	–
<(++)	28 (46,7%)		12 (20,0%)*		5 (8,3%)*		–	

Примітка. \* – вірогідність відмінностей порівняно з показниками до терапії (p<0,05).



Результати порівняльного дослідження рівнів маркерів кісткового метаболізму у хлопчиків, хворих на БА, наведені в таблиці 8.8, а у дівчаток – у таблиці 8.9.

У 2-й групі застосування розроблених профілактичних заходів протягом 4 тижнів у порівнянні з вихідними показниками призвело до збільшення кількості хлопчиків і дівчаток, які досягли цільових значень щодо активності ЛФ у сироватці крові на 20,9% і 15,2% відповідно, вмісту остеокальцину на 42,4% і 25,9% відповідно ( $p < 0,05$ ).

Лікування протягом 12 тижнів характеризувалося збільшенням кількості хлопчиків і дівчаток, які досягли цільових значень щодо вмісту загального кальцію (на 24,2% і 14,8% відповідно), продуктів деградації колагену 1 типу (на 27,3% і 22,2% відповідно), 25(OH)D (на 57,6% і 55,6% відповідно) ( $p < 0,05$ ). При цьому зміна рівня продуктів деградації колагену не була статистично значущою, а, отже, не може розглядатися як ранній маркер оцінки ремоделювання сполучнотканинної основи кістки.

Серед пацієнтів обох статей не було дітей з підвищеним сироватковим рівнем ПТГ, але у зв'язку з невеликою початковою кількістю спостережуваних статистичну достовірність за методом Фішера розрахувати було неможливо. Тому в даному випадку використовувався аналіз за методом Манна-Уїтні, в результаті якого була встановлена статистично значуща позитивна динаміка ( $p < 0,05$ ) за даним показником.

Отримані результати свідчать про ефективність проведених терапевтичних заходів, повний ефект від яких проявився через 12 тижнів від початку їх проведення. Даний тренд обумовлював обґрунтованість подальшого продовження обраних лікувальних підходів до 24 тижнів, по закінченню яких дітям було проведене не тільки біохімічне, а й денситометричне обстеження.

Таблиця 8.8

**Динаміка біохімічних маркерів кісткового метаболізму через 4, 12 та 24 тижні після початку терапії у хлопчиків,  
хворих на з БА**

Діапазон показника	Досліджуваний критерій							
	До терапії, n=33		Через 4 тижні терапії, n=33		Через 12 тижнів терапії, n=33		Через 24 тижні терапії, n=33	
	Кількість дітей	Середнє значення	Кількість дітей	Середнє значення	Кількість дітей	Середнє значення	Кількість дітей	Середнє значення
1	2	3	4	5	6	7	8	9
<b>Загальний кальцій сироватки крові</b>								
2,25-2,87 ммоль/л	23 (69,7%)	2,27±0,08	27 (81,8%)	2,41±0,10	31 (93,9%)	2,47±0,19	33 (100,0%)	2,47±0,19
<2,25 ммоль/л	10 (30,3%)		6 (18,2%)		2 (6,1%)*		–	
<b>Фосфор сироватки крові</b>								
1,29-2,26 ммоль/л	30 (90,9%)	1,36±0,04	32 (97,0%)	1,52±0,13	33 (100,0%)	1,50±0,15	33 (100,0%)	1,58±0,18
<1,29 ммоль/л	3 (9,1%)		1 (3,0%)		–		–	
<b>Активність лужної фосфатази</b>								
>348 ОД	10 (30,0%)	326±18	3 (9,1%)*	305±28	–	287±23	–	245±26
72-348 ОД	23 (70,0%)		30 (90,9%)		33 (100,0%)		33 (100,0%)	

Продовження табл. 8.8

1	2	3	4	5	6	7	8	9
<b>Остеокальцин</b>								
>43 нг/мл	30 (90,9%)	105,2±7,1	16 (48,5%)*	65,1±3,9	7 (21,2%)*	39,7±4,0	3 (9,1%)*	38,1±3,7
11-43 нг/мл	3 (9,1%)		17 (51,5%)		26 (78,8%)		30 (90,9%)	
<b>Паратгормон</b>								
>70 нг/мл	4 (12,1%)	63,1±2,7	–	52,0±5,7	–	51,7±5,6	–	41,3±6,9
15-70 нг/мл	29 (87,9%)		33 (100,0%)		33 (100,0%)		33 (100,0%)	
<b>Продукти деградації колагену 1 типу</b>								
>0,584 нг/мл	9 (27,3%)	0,519±0,019	4 (26,7%)	0,336±0,039	–	0,372±0,040	–	0,341±0,039
0-0,584 нг/мл	24 (76,7%)		29 (73,3%)		33 (100,0%)		33 (100,0%)	
<b>25(OH)D</b>								
30-100 нг/мл	9 (27,3%)	27,2±2,9	13 (39,4%)	28,7±2,2	28 (84,9%)	33,9±3,4	32 (97,0%)	34,2±3,0
<30 нг/мл	24 (72,7%)		20 (60,6%)		5 (15,1%)*		1 (3,0%)*	
<b>Кальцій сечі (проба Сулковича)</b>								
(++)	17 (51,5%)	–	26 (78,8%)	–	30 (90,9%)	–	33 (100,0%)	–
<(++)	16 (48,5%)		7 (21,2%)*		3 (9,1%)*		–	

Примітка. \* – вірогідність відмінностей порівняно з показниками до терапії (p<0,05).

Таблиця 8.9

**Динаміка біохімічних маркерів кісткового метаболізму через 4, 12 та 24 тижні після початку терапії у дівчаток,  
хворих на БА**

Діапазон показника	Досліджуваний критерій							
	До терапії, n=27		Через 4 тижні терапії, n=27		Через 12 тижнів терапії, n=27		Через 24 тижні терапії, n=27	
	Кількість дітей	Середнє значення	Кількість дітей	Середнє значення	Кількість дітей	Середнє значення	Кількість дітей	Середнє значення
1	2	3	4	5	6	7	8	9
<b>Загальний кальцій сироватки крові</b>								
2,25-2,87 ммоль/л	21 (75,8%)	2,42±0,10	23 (85,2%)	2,41±0,08	25 (92,6%)	2,39±0,11	27 (100,0%)	2,34±0,08
<2,25 ммоль/л	6 (22,2%)		4 (14,8%)		2 (7,4%)*		–	
<b>Фосфор сироватки крові</b>								
1,29-2,26 ммоль/л	26 (96,3%)	1,43±0,08	26 (96,3%)	1,42±0,09	27 (100,0%)	1,43±0,10	27 (100,0%)	1,47±0,13
<1,29 ммоль/л	1 (3,7%)		1 (3,7%)		–		–	
<b>Активність лужної фосфатази</b>								
>348 ОД	10 (37,0%)	348±15	4 (14,8%)*	322±20	2 (7,4%)*	314±28	–	274±25*
72-348 ОД	17 (63,7%)		23 (85,2%)		25 (92,6%)		27 (100,0%)	

Продовження табл. 8.9

1	2	3	4	5	6	7	8	9
<b>Остеокальцин</b>								
>43 нг/мл	25 (92,6%)	101,4±6,6	18 (66,7%)*	96,4±10,2	7 (25,9%)*	42,2±4,2	4 (14,8%)*	38,5±4,7
11-43 нг/мл	2 (7,4%)		9 (33,3%)		20 (74,1%)		23 (85,2%)*	
<b>Паратгормон</b>								
>70 нг/мл	3 (11,1%)	57,1±3,2	1 (3,7%)	62,3±4,5	–	58,6±5,1	–	54,8±5,3
15-70 нг/мл	24 (88,9%)		26 (96,3%)		27 (100,0%)		27 (100,0%)	
<b>Продукти деградації колагену 1 типу</b>								
>0,584 нг/мл	7 (25,9%)	0,549±0,022	3 (11,1%)	0,472±0,072	1 (3,7%)*	0,408±0,093	1 (3,7%)*	0,353±0,057
0-0,584 нг/мл	20 (74,1%)		24 (88,9%)		26 (96,3%)		26 (96,3%)	
<b>25(OH)D</b>								
30-100 нг/мл	9 (33,3%)	28,5±2,0	9 (33,3%)	28,9±2,4	24 (88,9%)	32,6±2,1*	27 (100,0%)	33,1±2,1*
<30 нг/мл	18 (66,7%)		18 (66,7%)		3 (11,1%)*		–	
<b>Кальцій сечі (проба Сулковича)</b>								
(++)	15 (55,6%)	–	22 (81,5%)	–	25 (92,6%)	–	27 (100,0%)	–
<(++)	12 (44,4%)		5 (8,5%)*		2 (7,4%)*		–	

Примітка. \* – вірогідність відмінностей порівняно з показниками до терапії (p<0,05).

Використання запропонованої схеми нутритивної та медикаментозної корекції протягом 24 тижнів дозволило статистично значуще поліпшити всі досліджувані показники мінерального та гормонального забезпечення кальцій-фосфорного обміну у дітей, хворих на БА, незалежно від статі пацієнтів.

Враховуючи те, що контрольне дослідження DXA доцільно проводити не раніше 24 тижнів від початку коригуючих заходів, саме в цей період було проведено денситометричне обстеження.

Результати порівняльного дослідження мінеральної щільності кісткової тканини методом DXA у хворих на БА дітей віком 6 років і старше наведено у таблиці 8.10.

Таблиця 8.10

**Показники кісткової денситометрії методом DXA в динаміці спостереження у дітей обох статей з БА у віці 6 років і старше (n = 47)**

Показник	До терапії	Через 24 тижні терапії
Кількість дітей зі зниженням МЦК хребта в L1 (Z-критерій < -2,0 SD)	15 (31,9%)	2 (4,2%)*
Кількість дітей зі зниженням МЦК хребта в L2 (Z-критерій < -2,0 SD)	16 (34,0%)	4 (8,5%)*
Кількість дітей зі зниженням МЦК хребта в L3 (Z-критерій < -2,0 SD)	15 (31,9%)	3 (6,4%)*
Кількість дітей зі зниженням МЦК хребта в L4 (Z-критерій < -2,0 SD)	21 (44,7%)	4 (8,5%)*
Кількість дітей зі зниженням МЦК шийки лівого стегна (Z-критерій < -2,0 SD)	17 (36,2%)	3 (6,4%)*
Кількість дітей зі зниженням МЦК шийки правого стегна (Z-критерій < -2,0 SD)	16 (34,0%)	3 (6,4%)*
Середнє кількість ділянок зниженої МЦК на 1 дитину	2,2	0,4

Примітка. \* – вірогідність відмінностей порівняно з показниками до терапії (p<0,05).

Як видно з представлених у таблиці даних, в результаті проведених лікувально-профілактичних заходів зазначалося статистично значуще підвищення параметрів МЩК по всіх ділянках, що досліджувалися, у дітей, хворих на БА зі зниженням середньої кількості ділянок зниженої МЩК на 1 дитину у 5,5 разів.

Результати порівняльного дослідження МЩК методом DXA у хворих на БА хлопчиків віком 6 років і старше наведено у таблиці 8.11.

Таблиця 8.11

**Показники кісткової денситометрії методом DXA в динаміці спостереження у хлопчиків з БА віком 6 років і старше (n=24)**

Показник	До терапії	Через 24 тижні терапії
Кількість дітей зі зниженням МЩК хребта в L1 (Z-критерій < -2,0 SD)	7 (29,2%)	–
Кількість дітей зі зниженням МЩК хребта в L2 (Z-критерій < -2,0 SD)	6 (25,0%)	1 (4,2%)*
Кількість дітей зі зниженням МЩК хребта в L3 (Z-критерій < -2,0 SD)	7 (29,2%)	2 (8,3%)*
Кількість дітей зі зниженням МЩК хребта в L4 (Z-критерій < -2,0 SD)	9 (37,5%)	3 (12,5%)*
Кількість дітей зі зниженням МЩК шийки лівого стегна (Z-критерій < -2,0 SD)	8 (33,3%)	1 (4,2%)*
Кількість дітей зі зниженням МЩК шийки правого стегна (Z-критерій < -2,0 SD)	6 (25,0%)	1 (4,2%)*
Середнє кількість ділянок зниженої МЩК на 1 дитину	1,8	0,3

Примітка. \* – вірогідність відмінностей порівняно з показниками до терапії (p<0,05).

В результаті проведених лікувально-профілактичних заходів відзначалося статистично значуще підвищення параметрів МЩК по всіх ділянках, що досліджувалися, у хлопчиків, хворих на БА зі зниженням середньої кількості ділянок зниженої МЩК на 1 дитину у 6 разів. Не реєструвалося жодного епізоду зниження МЩК хребта в L1.

Результати порівняльного дослідження МЩК методом DXA у хворих на БА дівчаток віком 6 років і старше наведено у таблиці 8.12.

Таблиця 8.12

**Показники кісткової денситометрії методом DXA в динаміці спостереження у дівчаток з БА віком 6 років і старше (n=23)**

Показник	До терапії	Через 24 тижні терапії
Кількість дітей зі зниженням МЩК хребта в L1 (Z-критерій < -2,0 SD)	8 (34,8%)	2 (8,7%)*
Кількість дітей зі зниженням МЩК хребта в L2 (Z-критерій < -2,0 SD)	10 (43,5%)	3 (13,0%)*
Кількість дітей зі зниженням МЩК хребта в L3 (Z-критерій < -2,0 SD)	8 (34,8%)	1 (4,3%)*
Кількість дітей зі зниженням МЩК хребта в L4 (Z-критерій < -2,0 SD)	12 (52,2%)	1 (4,3%)
Кількість дітей зі зниженням МЩК шийки лівого стегна (Z-критерій < -2,0 SD)	9 (39,1%)	2 (8,7%)*
Кількість дітей зі зниженням МЩК шийки правого стегна (Z-критерій < -2,0 SD)	10 (43,5%)	2 (8,7%)*
Середнє кількість ділянок зниженої МЩК на 1 дитину	2,5	0,5

Примітка. \* – вірогідність відмінностей порівняно з показниками до терапії (p<0,05).

В результаті проведених лікувально-профілактичних заходів відзначалося статистично значуще підвищення параметрів МЩК по всіх ділянках, що досліджувалися, у дівчаток, хворих на БА зі зниженням середньої кількості ділянок зниженої МЩК на 1 дитину у 5 разів.

Як видно з представлених у таблиці даних, в результаті проведених лікувально-профілактичних заходів відзначалося збільшення МЩК у дітей, хворих на БА, як у хлопчиків, так і у дівчаток, що свідчить про ефективність запропонованої корекції. Збережені епізоди зниженої МЩК у дітей, хворих на БА, супроводжувалися нормалізацією біохімічних параметрів кісткового метаболізму і могли бути результатом раннього



проведення дослідження DXA. Це не вимагало продовження лікувально-профілактичних заходів, а обумовлювало необхідність їх поновлення через 24 тижні після повторного проведення DXA і виявлення ділянок зниженої МЩК.

8.3. Оцінка ймовірності розвитку порушень кальцій-фосфорного обміну та остеогенезу у дітей, хворих на рекурентний бронхіт, в залежності від тривалості терапії

Розрахунок проводився виходячи з даних, які були отримані в процесі терапії – вихідних (до її початку) і через 4, 12 та 24 тижнів. Діти порівнювалися у наступних підгрупах: хлопчики з РБ за тривалістю терапії (вихідні дані – 4 тижні – 12 тижнів – 24 тижні); дівчатка з РБ за тривалістю терапії (вихідні дані – 4 тижні – 12 тижнів – 24 тижні); хлопчики, що епізодично хворіють (ЕХ) – хлопчики з РБ; дівчатка ЕХ – дівчатка з РБ; хлопчики з РБ – дівчинки з РБ. Це надавало можливість оцінки ймовірності розвитку відхилень кальцій-фосфорного обміну і зниження МЩК залежно від тривалості лікувально-профілактичних заходів та статі пацієнтів. Дані, що були одержані у хлопчиків, наведені в таблиці 8.13.

Таблиця 8.13

**Показники ВШ і ВР розвитку порушень остеогенезу у хлопчиків,  
хворих на РБ, залежно від тривалості терапії**

Признак	ВШ і ВР залежно від тривалості терапії					
	4 тижні		12 тижнів		24 тижні	
	ВШ	ВР	ВШ	ВР	ВШ	ВР
1	2	3	4	5	6	7
Зниження рівня загального кальцію в сироватці крові ДІ 95%	0,65	0,91	0,11	0,76	0	0,73
	0,33-1,31	0,46-1,81	0,05-0,21	0,38-1,52	–	0,36-1,45

1	2	3	4	5	6	7
Зниження рівня фосфору в сироватці крові Ді 95%	0	0,96	0	0,96	0	0,96
	–	0,48-1,92	–	0,48-1,92	–	0,48-1,92
Збільшення активності ЛФ в сироватці крові Ді 95%	0,29	0,78	0,09	0,72	0,09	0,72
	0,15-0,61	0,39-1,56	0,04-0,17	0,36-1,44	0,04-0,17	0,36-1,44
Збільшення рівня остеокальцину в сироватці крові Ді 95%	0,19	0,25	0,02	0,10	0,02	0,09
	0,09-0,37	0,12-0,49	0,01-0,04	0,05-0,20	0,01-0,04	0,05-0,19
Збільшення рівня ПТГ в сироватці крові Ді 95%	0,79	0,95	0	0,77	0	0,77
	0,40-1,59	0,47-1,91	–	0,38-1,55	–	0,38-1,55
Збільшення рівня продуктів деградації колагену 1 типу в сироватці крові Ді 95%	0,79	0,95	0,13	0,80	0,13	0,8
	0,40-1,61	0,48-1,93	0,07-0,27	0,40-1,60	0,07-0,27	0,40-1,60
Зниження рівня 25(OH)D3 в сироватці крові Ді 95%	0	0	0	0	0	0
	–	–	–	–	–	–
Зниження МЦК хребта в L1 (Z-критерій < -2,0 SD) Ді 95%	–	–	–	–	0,18	0,59
	–	–	–	–	0,09-0,36	0,29-1,21
Зниження МЦК хребта в L2 (Z-критерій < -2,0 SD) Ді 95%	–	–	–	–	0,14	0,53
	–	–	–	–	0,07-0,28	0,26-1,05

1	2	3	4	5	6	7
Зниження МЦК хребта в L3 (Z-критерій < -2,0 SD) Ді 95%	–	–	–	–	0,18	0,59
	–	–	–	–	0,09-0,36	0,29-1,20
Зниження МЦК хребта в L4 (Z-критерій < -2,0 SD) Ді 95%	–	–	–	–	0,12	0,47
	–	–	–	–	0,06-0,24	0,24-0,95
Зниження МЦК шийки лівого стегна (Z-критерій < -2,0 SD) Ді 95%	–	–	–	–	0,18	0,59
	–	–	–	–	0,09-0,36	0,31-1,19
Зниження МЦК шийки правого стегна (Z-критерій < -2,0 SD) Ді 95%	–	–	–	–	0,17	0,67
	–	–	–	–	0,08-0,35	0,35-1,38

Дані, які наведені в таблиці, демонструють зниження ймовірності та ВР розвитку метаболічних і морфологічних порушень процесів формування кісткової тканини у хворих на РБ хлопчиків при проведенні запропонованих лікувально-профілактичних заходів. Позитивний ефект спостерігався вже з 4 тижнів терапії и набував вірогідних показників за більшістю параметрів протягом 12 тижнів.

Показники ВР розвитку метаболічних і морфологічних порушень, що характеризують порушення остеогенезу у хлопчиків, хворих на РБ, демонструють їх істотне зниження у процесі проведення терапії.

Результати розрахунку ВШ та ВР розвитку порушень кальцій-фосфорного обміну та остеогенезу у дівчаток, хворих на РБ, залежно від тривалості терапії, наведені в таблиці 8.14.

**Показники ВШ і ВР розвитку порушень кальцій-фосфорного обміну та остеогенезу у дівчаток, хворих на РБ, залежно від тривалості терапії**

Признак	ВШ і ВР залежно від тривалості терапії					
	4 тижні		12 тижнів		24 тижні	
	ВШ	ВР	ВШ	ВР	ВШ	ВР
1	2	3	4	5	6	7
Зниження рівня загального кальцію в сироватці крові Ді 95%	1,00	1,00	0,18	0,88	0	0,85
	0,50- 2,00	0,50- 2,00	0,09- 0,36	0,44- 1,76	–	0,42- 1,69
Зниження рівня фосфору в сироватці крові Ді 95%	0	0,97	0	0,97	0	0,97
	–	0,48- 1,95	–	0,48- 1,95	–	0,48- 1,95
Збільшення активності ЛФ в сироватці крові Ді 95%	0,61	0,82	0,11	0,58	0	0,53
	0,30- 1,21	0,41- 1,64	0,06- 0,21	0,29- 1,16	–	0,27- 1,05
Збільшення рівня остеокальцину в сироватці крові Ді 95%	0,43	0,50	0,04	0,15	0,02	0,13
	0,22- 0,87	0,25- 1,00	0,02- 0,08	0,07- 0,29	0,01- 0,04	0,07- 0,25
Збільшення рівня ПТГ в сироватці крові Ді 95%	0,65	0,97	0	0,91	0	0,91
	0,33- 1,32	0,49- 1,95	–	0,46- 1,83	–	0,46- 1,83
Збільшення рівня продуктів деградації колагену 1 типу в сироватці крові Ді 95%	1,00	1,00	0,10	0,79	0,10	0,77
	0,50- 2,00	0,50- 2,00	0,05- 0,20	0,39- 1,61	0,05- 0,20	0,38- 1,57
Зниження рівня 25(OH)D3 в сироватці крові Ді 95%	0	0	0	0	0	0
	–	–	–	–	–	–

1	2	3	4	5	6	7
Зниження МЦК хребта в L1 (Z-критерій < -2,0 SD) Ді 95%	–	–	–	–	0,19	0,74
	–	–	–	–	0,10-0,39	0,39-1,55
Зниження МЦК хребта в L2 (Z-критерій < -2,0 SD) Ді 95%	–	–	–	–	0,09	0,71
	–	–	–	–	0,04-0,20	0,36-1,42
Зниження МЦК хребта в L3 (Z-критерій < -2,0 SD) Ді 95%	–	–	–	–	0,19	0,74
	–	–	–	–	0,10-0,39	0,37-1,48
Зниження МЦК хребта в L4 (Z-критерій < -2,0 SD) Ді 95%	–	–	–	–	0,41	0,81
	–	–	–	–	0,20-0,83	0,40-1,61
Зниження МЦК шийки лівого стегна (Z-критерій < -2,0 SD) Ді 95%	–	–	–	–	0,24	0,67
	–	–	–	–	0,12-0,48	0,33-1,35
Зниження МЦК шийки правого стегна (Z-критерій < -2,0 SD) Ді 95%	–	–	–	–	0,19	0,74
	–	–	–	–	0,09-0,40	0,37-1,50

Результати демонструють зниження ВШ та ВР розвитку метаболічних і морфологічних порушень процесів формування кісткової тканини у хворих на РБ дівчаток при проведенні запропонованих лікувально-профілактичних заходів. У дівчаток позитивний ефект спостерігається вже з 4 тижнів терапії, крім показників вмісту загального кальцію і продуктів деградації колагену 1 типу, які знижуються після 12 тижнів терапії. Надалі у дівчаток мала місто вірогідна позитивна динаміка

усіх показників, що досліджувалися.

Показники ВШ і ВР розвитку порушень кальцій-фосфорного обміну та остеогенезу у дітей, хворих на РБ, залежно від тривалості терапії наведені у таблиці 8.15.

Таблиця 8.15

**Показники ВШ і ВР розвитку порушень кальцій-фосфорного обміну та остеогенезу у дітей, хворих на РБ, залежно від тривалості терапії**

Признак	ВШ і ВР залежно від тривалості терапії					
	хлопчики ЕХ / хлопчики РБ		дівчатка ЕХ / дівчатка РБ		хлопчики РБ / дівчатка РБ	
	ВШ	ВР	ВШ	ВР	ВШ	ВР
1	2	3	4	5	6	7
Зниження рівня загального кальцію в сироватці крові початкове ДІ 95%	10,32	1,32	2,41	1,09	0,47	0,86
	5,16-20,64	0,66-2,64	1,21-4,82	0,54-2,18	0,23-0,93	0,43-1,72
Зниження рівня загального кальцію в сироватці крові після 4 тижнів терапії ДІ 95%	3,23	1,19	2,41	1,09	0,72	0,95
	1,61-6,45	0,59-2,37	1,20-4,81	0,54-2,17	0,36-1,44	0,47-1,89
Зниження рівня загального кальцію в сироватці крові після 12 тижнів терапії ДІ 95%	1,12	1,00	0,42	0,96	0,76	0,99
	0,56-2,24	0,50-2,00	0,21-0,84	0,48-1,92	0,38-1,52	0,49-1,99
Зниження рівня загального кальцію в сироватці крові після 24 тижнів терапії ДІ 95%	0	0,96	0	0,93	∞	1,00
	–	0,48-1,92	–	0,46-1,86	–	0,50-2,00
Зниження рівня фосфору в сироватці крові початкове ДІ 95%	1,12	1,00	0,88	1,00	0,76	0,99
	0,56-2,24	0,50-2,00	0,44-1,76	0,50-2,00	0,38-1,52	0,49-1,99

1	2	3	4	5	6	7
Зниження рівня фосфору в сироватці крові після 4 тижнів терапії Ді 95%	0	0,97	0	0,97	∞	1,00
	–	0,48- 1,97	–	0,48- 1,97	–	0,50- 2,00
Зниження рівня фосфору в сироватці крові після 12 тижнів терапії Ді 95%	0	0,97	0	0,97	∞	1,00
	–	0,48- 1,97	–	0,48- 1,97	–	0,50- 2,00
Зниження рівня фосфору в сироватці крові після 24 тижнів терапії Ді 95%	0	0,97	0	0,97	∞	1,00
	–	0,48- 1,97	–	0,48- 1,97	–	0,50- 2,00
Збільшення активності ЛФ в сироватці крові початкове Ді 95%	12,44	12,55	12,89	1,77	2,00	1,31
	6,21- 24,86	6,26- 25,07	6,44- 25,77	0,78- 3,53	1,00- 4,00	0,65- 2,60
Збільшення активності ЛФ в сироватці крові після 4 тижнів терапії Ді 95%	3,65	1,09	7,91	1,45	4,18	1,37
	1,82- 7,30	0,54- 2,19	3,96- 15,87	0,72- 2,90	2,09- 8,36	0,67- 2,73
Збільшення активності ЛФ в сироватці крові після 12 тижнів терапії Ді 95%	1,12	1,00	1,40	1,03	2,42	1,06
	0,56- 2,24	0,50- 2,00	0,70- 2,80	0,51- 2,05	1,21- 4,84	0,53- 2,12
Збільшення активності ЛФ в сироватці крові після 24 тижнів терапії Ді 95%	1,12	1,00	0	0,94	0	0,96
	0,56- 2,24	0,50- 2,00	–	0,47- 1,85	–	0,48- 1,92
Збільшення рівня остеокальцину в сироватці крові початкове Ді 95%	46,00	10,31	28,75	6,74	0,63	0,65
	23,00- 72,00	5,16- 20,61	14,37- 57,24	3,37- 13,4 8	0,32- 1,26	0,33- 1,31

1	2	3	4	5	6	7
Збільшення рівня остеокальцину в сироватці крові після 4 тижнів терапії ДІ 95%	8,63	2,58	12,46	3,37	1,44	1,31
	4,31- 17,26	1,29- 5,16	6,23- 24,92	1,69- 6,74	0,72- 2,88	0,66- 2,63
Збільшення рівня остеокальцину в сироватці крові після 12 тижнів терапії ДІ 95%	0,91	0,98	0,99	1,00	1,09	1,02
	0,46- 1,83	0,49- 1,96	0,49- 1,98	0,50- 2,00	0,56- 2,19	0,51- 2,04
Збільшення рівня остеокальцину в сироватці крові після 24 тижнів терапії ДІ 95%	0,50	0,90	0,51	0,90	1,02	1,13
	0,25- 1,00	0,45- 1,80	0,26- 1,01	0,45- 1,80	0,51- 2,04	0,56- 2,25
Збільшення рівня ПТГ в сироватці крові початкове ДІ 95%	8,40	1,26	∞	1,10	0,32	0,84
	4,20- 16,80	0,63- 2,52	–	0,55- 2,20	0,16- 0,64	0,42- 1,68
Збільшення рівня ПТГ в сироватці крові після 4 тижнів терапії ДІ 95%	6,67	1,20	∞	1,06	0,26	0,86
	3,33- 13,54	0,60- 2,40	–	0,53- 2,12	0,13- 0,52	0,43- 1,72
Збільшення рівня ПТГ в сироватці крові після 12 тижнів терапії ДІ 95%	0	0,97	∞	1,00	∞	1,00
	–	0,49- 1,96	–	0,50- 2,00	–	0,50- 2,00
Збільшення рівня ПТГ в сироватці крові після 24 тижнів терапії ДІ 95%	0	0,97	∞	1,00	∞	1,00
	–	0,49- 1,96	–	0,50- 2,00	–	0,50- 2,00
Збільшення рівня продуктів деградації колагену 1 типа в сироватці крові початкове ДІ 95%	4,05	1,21	2,87	1,18	1,03	1,01
	2,03- 8,09	0,61- 2,43	1,43- 5,73	0,59- 2,36	0,56- 2,06	0,51- 2,02



1	2	3	4	5	6	7
Збільшення рівня продуктів деградації колагену 1 типа в сироватці крові після 4 тижнів терапії Ді 95%	3,21	1,15	2,87	1,18	1,29	1,06
	1,60- 6,41	0,57- 2,29	1,43- 5,73	0,59- 2,36	0,65- 2,49	0,53- 2,12
Збільшення рівня продуктів деградації колагену 1 типа в сироватці крові після 12 тижнів терапії Ді 95%	0,54	0,97	0,28	0,93	0,76	0,99
	0,27- 1,08	0,49- 2,97	0,14- 0,56	0,46- 1,86	0,38- 1,52	0,49- 2,00
Збільшення рівня продуктів деградації колагену 1 типа в сироватці крові після 24 тижнів терапії Ді 95%	0	0,93	0,28	0,90	0,76	1,03
	–	0,46- 1,86	0,14- 0,56	0,45- 1,80	0,38- 1,52	0,52- 2,06
Зниження рівня 25(ОН)D в сироватці крові початкове Ді 95%	∞	∞	∞	∞	∞	1,00
	–	–	–	–	–	0,50- 2,00
Зниження рівня 25(ОН)D в сироватці крові після 4 тижнів терапії Ді 95%	3,84	2,18	3,32	1,97	0,88	0,92
	1,92- 7,68	1,09- 4,36	1,66- 6,64	0,99- 3,93	0,44- 1,76	0,46- 1,84
Зниження рівня 25(ОН)D в сироватці крові після 12 тижнів терапії Ді 95%	0,19	0,66	0,09	0,62	0,48	0,94
	0,09- 0,38	0,33- 1,32	0,04- 0,17	0,31- 1,24	0,24- 0,96	0,47- 1,88
Зниження рівня 25(ОН)D в сироватці крові після 24 тижнів терапії Ді 95%	0	0,59	0	0,58	-	1,00
	–	0,29- 1,29	–	0,29- 1,16	–	0,50- 2,00

1	2	3	4	5	6	7
Зниження МЦК хребта в L1 (Z-критерій < -2,0 SD) початкове ДІ 95%	–	–	–	–	0,47	0,74
	–	–	–	–	0,23-0,94	0,37-1,48
Зниження МЦК хребта в L1 (Z-критерій < -2,0 SD) після 24 тижнів терапії ДІ 95%	–	–	–	–	0,49	0,92
	–	–	–	–	0,24-1,00	0,46-1,84
Зниження МЦК хребта в L2 (Z-критерій < -2,0 SD) початкове ДІ 95%	–	–	–	–	0,39	0,66
	–	–	–	–	0,19-0,79	0,33-1,32
Зниження МЦК хребта в L2 (Z-критерій < -2,0 SD) після 24 тижнів терапії ДІ 95%	–	–	–	–	0,23	0,89
	–	–	–	–	0,12-0,46	0,45-1,78
Зниження МЦК хребта в L3 (Z-критерій < -2,0 SD) початкове ДІ 95%	–	–	–	–	0,47	0,74
	–	–	–	–	0,23-0,94	0,37-1,48
Зниження МЦК хребта в L3 (Z-критерій < -2,0 SD) після 24 тижнів терапії ДІ 95%	–	–	–	–	0,49	0,92
	–	–	–	–	0,24-0,99	0,46-1,84
Зниження МЦК хребта в L4 (Z-критерій < -2,0 SD) початкове ДІ 95%	–	–	–	–	0,31	0,59
	–	–	–	–	0,16-0,62	0,29-1,18
Зниження МЦК хребта в L4 (Z-критерій < -2,0 SD) після 24 тижнів терапії ДІ 95%	–	–	–	–	1,08	1,01
	–	–	–	–	0,54-2,16	0,51-2,02

1	2	3	4	5	6	7
Зниження МЦК шийки лівого стегна ( $Z < -2,0$ SD) початкове ДІ 95%	–	–	–	–	1,78	0,89
	–	–	–	–	0,89- 3,56	0,45- 1,79
Зниження МЦК шийки лівого стегна ( $Z < -2,0$ SD) після 24 тижнів терапії ДІ 95%	–	–	–	–	1,08	1,01
	–	–	–	–	0,54- 2,16	0,51- 2,02
Зниження МЦК шийки правого стегна ( $Z$ -критерій $< -2,0$ SD) початкове ДІ 95%	–	–	–	–	0,71	0,88
	–	–	–	–	0,36- 1,42	0,44- 1,76
Зниження МЦК шийки правого стегна ( $Z$ -критерій $< -2,0$ SD) після 24 тижнів терапії ДІ 95%	–	–	–	–	0,78	0,98
	–	–	–	–	0,39- 1,56	0,49- 1,96

При порівнянні показників у хворих на РБ дітей і епізодично хворіючих дітей звертає на себе увагу те, що у перших ймовірність і ризик розвитку відхилень кальцій-фосфорного гомеостазу та МЦК значно вище. Причому дані у хлопчиків гірше, ніж у дівчаток. Кількість даних порушень знижується тільки після закінчення 24 тижнів терапії, при цьому за деякими показниками ймовірність і відносний ризик стають нижче, ніж у здорових дітей. Це свідчить про те, що запропонована терапія здатна зменшити ймовірність і ризик розвитку порушень остеогенезу у дітей, хворих на РБ, при її використанні протягом, як мінімум, 24 тижнів.

8.4. Оцінка ймовірності розвитку порушень кальцій-фосфорного обміну та остеогенезу у дітей, хворих на бронхіальну астму, в залежності від тривалості терапії.

Розрахунок проводився виходячи з даних, які були отримані в процесі терапії – вихідних (до її початку) і через 4, 12 та 24 тижні. Діти порівнювалися за наступними підгрупами: хлопчики, хворі на БА, за тривалістю терапії (вихідні дані – 4 тижні – 12 тижнів – 24 тижні); дівчатка, хворі на БА, за тривалістю терапії (вихідні дані – 4 тижні – 12 тижнів – 24 тижні); хлопчики, які хворіють епізодично (ЕХ) – хлопчики, хворі на БА; дівчатка ЕХ – дівчатка, хворі на БА; хлопчики, хворі на БА – дівчатка, хворі на БА. Такий підрахунок давав можливість оцінити, наскільки змінюється ймовірність розвитку відхилень кальцій-фосфорного обміну і зниження МЦК у дітей залежно від проведених лікувальних заходів, їх тривалості, а також статі пацієнтів. Дані, щодо показників ВШ і ВР розвитку порушень остеогенезу у хлопчиків, хворих на БА, наведені в таблиці 8.16.

Таблиця 8.16

**Показники ВШ і ВР розвитку порушень кальцій-фосфорного обміну та остеогенезу у хлопчиків, хворих на БА, залежно від тривалості терапії**

Признак	ВШ і ВР залежно від тривалості терапії					
	4 тижні		12 тижнів		24 тижні	
	ВШ	ВР	ВШ	ВР	ВШ	ВР
1	2	3	4	5	6	7
Зниження рівня загального кальцію в сироватці крові ДІ 95%	0,51	0,85	0,15	0,74	0	0,70
	0,26-1,02	0,42-1,70	0,07-0,30	0,37-1,48	–	0,35-1,40

1	2	3	4	5	6	7
Зниження рівня фосфору в сироватці крові Ді 95%	0,31	0,94	0	0,91	0	0,91
	0,16-0,61	0,47-1,88	–	0,46-1,82	–	0,46-1,82
Збільшення активності ЛФ в сироватці крові Ді 95%	0,23	0,77	0	0,70	0	0,70
	0,12-0,46	0,38-1,55	–	0,35-1,40	–	0,35-1,40
Збільшення рівня остеокальцину в сироватці крові Ді 95%	0,09	0,18	0,02	0,12	0,01	0,10
	0,04-0,17	0,09-0,36	0,01-0,04	0,06-0,24	0,01-0,01	0,05-0,20
Збільшення рівня ПТГ в сироватці крові Ді 95%	0	0,88	0	0,88	0	0,88
	–	0,44-1,76	–	0,44-1,76	–	0,44-1,76
Збільшення рівня продуктів деградації колагену 1 типу в сироватці крові Ді 95%	0,37	0,83	0	0,73	0	0,73
	0,19-0,74	0,41-1,66	–	0,36-1,47	–	0,36-1,47
Зниження рівня 25(OH)D3 в сироватці крові Ді 95%	4,10	0,69	0,47	0,32	0,08	0,28
	2,05-8,20	0,35-1,39	0,23-0,94	0,16-0,64	0,04-0,16	0,14-0,56
Зниження МЦК хребта в L1 (Z-критерій < -2,0 SD) Ді 95%	–	–	–	–	0	0,71
	–	–	–	–	–	0,36-1,41
Зниження МЦК хребта в L2 (Z-критерій < -2,0 SD) Ді 95%	–	–	–	–	0,13	0,78
	–	–	–	–	0,07-0,25	0,39-1,56

1	2	3	4	5	6	7
Зниження МЦК хребта в L3 (Z-критерій < -2,0 SD) Ді 95%	–	–	–	–	0,22	0,77
	–	–	–	–	0,11-0,44	0,38-1,55
Зниження МЦК хребта в L4 (Z-критерій < -2,0 SD) Ді 95%	–	–	–	–	0,24	0,71
	–	–	–	–	0,12-0,48	0,46-1,41
Зниження МЦК шийки лівого стегна (Z < -2,0 SD) Ді 95%	–	–	–	–	0,09	0,70
	–	–	–	–	0,04-0,19	0,35-1,40
Зниження МЦК шийки правого стегна (Z-критерій < -2,0 SD) Ді 95%	–	–	–	–	0,13	0,78
	–	–	–	–	0,07-0,25	0,39-1,56

Як видно з даних, які наведені у таблиці, ймовірність розвитку метаболічних і морфологічних порушень, що характеризують розлади остеогенезу, у хлопчиків, хворих на БА, знижується в процесі запропонованих лікувально-профілактичних заходів. Даний ефект спостерігався вже з першого місяця терапії, крім показника вмісту вітаміну Д, для зниження ризику дефіциту якого потрібно не менше 12-тижневого курсу.

Дані, щодо показників ВШ і ВР розвитку порушень кальцій-фосфорного обміну та остеогенезу у дівчаток, хворих на БА, залежно від тривалості терапії наведені в таблиці 8.17.

**Показники ВШ і ВР розвитку порушень кальцій-фосфорного обміну та остеогенезу у дівчаток, хворих на БА, залежно від тривалості терапії**

Признак	ВШ і ВР залежно від тривалості терапії					
	4 тижні		12 тижнів		24 тижні	
	ВШ	ВР	ВШ	ВР	ВШ	ВР
1	2	3	4	5	6	7
Зниження рівня загального кальцію в сироватці крові Ді 95%	0,58	0,87	0,27	0,80	0	0,74
	0,29- 1,16	0,43- 1,73	0,13- 0,55	0,40- 1,60	–	0,37- 1,48
Зниження рівня фосфору в сироватці крові Ді 95%	1,00	1,00	0	0,96	0	0,96
	0,50- 2,00	0,50- 2,00	–	0,48- 1,92	–	0,48- 1,92
Збільшення активності ЛФ в сироватці крові Ді 95%	0,30	0,74	0,14	0,68	0	0,63
	0,15- 0,60	0,37- 1,48	0,07- 0,28	0,34- 1,36	–	0,31- 1,25
Збільшення рівня остеокальцину в сироватці крові Ді 95%	0,16	0,22	0,03	0,10	0,01	0,09
	0,08- 0,32	0,11- 0,44	0,01- 0,05	0,05- 0,20	0,01- 0,01	0,04- 0,17
Збільшення рівня ПТГ в сироватці крові Ді 95%	0,31	0,92	0	0,89	0	0,89
	0,16- 0,63	0,46- 1,84	–	0,44- 1,79	–	0,44- 1,79
Збільшення рівня продуктів деградації колагену 1 типу в сироватці крові Ді 95%	0,36	0,83	0,11	0,77	0,11	0,77
	0,18- 0,72	0,41- 1,65	0,06- 0,23	0,38- 1,53	0,06- 0,23	0,38- 1,53
Зниження рівня 25(OH)D3 в сироватці крові Ді 95%	1,00	1,00	0,06	0,38	0	0,33
	0,50- 2,00	0,50- 2,00	0,03- 0,12	0,19- 0,76	–	0,16- 0,65

1	2	3	4	5	6	7
Зниження МЦК хребта в L1 (Z-критерій < -2,0 SD) Ді 95%	–	–	–	–	0,18	0,71
	–	–	–	–	0,09-0,36	0,36-1,43
Зниження МЦК хребта в L2 (Z-критерій < -2,0 SD) Ді 95%	–	–	–	–	0,20	0,65
	–	–	–	–	0,10-0,40	0,23-1,29
Зниження МЦК хребта в L3 (Z-критерій < -2,0 SD) Ді 95%	–	–	–	–	0,09	0,68
	–	–	–	–	0,05-0,19	0,34-1,39
Зниження МЦК хребта в L4 (Z-критерій < -2,0 SD) Ді 95%	–	–	–	–	0,04	0,50
	–	–	–	–	0,02-0,08	0,25-1,00
Зниження МЦК шийки лівого стегна (Z-критерій < -2,0 SD) Ді 95%	–	–	–	–	0,15	0,67
	–	–	–	–	0,07-0,29	0,33-1,33
Зниження МЦК шийки правого стегна (Z-критерій < -2,0 SD) Ді 95%	–	–	–	–	0,12	0,62
	–	–	–	–	0,06-0,24	0,31-1,24

У дівчаток, хворих на БА, показники ВШ східні з такими у хлопчиків. Показники відносного ризику розвитку метаболічних і морфологічних порушень, що характеризують порушення остеогенезу, у хлопчиків і дівчаток демонструють їх істотне зниження в процесі проведення терапії. Результати, що дослідження показників ВШ і ВР розвитку порушень кальцій-фосфорного обміну та остеогенезу у дітей, хворих на БА, наведені у таблиці 8.18.



**Показники ВШ і ВР розвитку порушень кальцій-фосфорного обміну та остеогенезу у дітей, хворих на БА, залежно від тривалості терапії**

Признак	ВШ і ВР залежно від тривалості терапії					
	хлопчики ЕХ / хлопчики БА		дівчатка ЕХ / дівчатка БА		хлопчики БА / дівчатка БА	
	ВШ	ВР	ВШ	ВР	ВШ	ВР
1	2	3	4	5	6	7
Зниження рівня загального кальцію в сироватці крові початкове Ді 95%	11,74	1,38	4,2	1,21	0,69	0,91
	5,87-23,48	0,69-2,76	2,10-8,40	0,61-2,42	0,34-1,39	0,46-1,83
Зниження рівня загального кальцію в сироватці крові після 4 тижнів терапії Ді 95%	6,00	1,18	2,44	1,10	0,78	0,96
	3,00-12,00	0,59-2,36	1,22-4,88	0,55-2,20	0,39-1,56	0,48-1,92
Зниження рівня загального кальцію в сироватці крові після 12 тижнів терапії Ді 95%	1,74	1,03	1,12	1,01	1,24	1,02
	0,87-3,48	0,52-2,07	0,56-2,24	0,50-1,99	0,68-2,48	0,51-2,04
Зниження рівня загального кальцію в сироватці крові після 24 тижнів терапії Ді 95%	0	0,96	0	0,93	–	1,00
	–	0,48-1,92	–	0,46-1,86	–	0,50-2,00
Зниження рівня фосфору в сироватці крові початкове Ді 95%	2,80	1,06	1,12	1,00	0,38	0,94
	1,40-5,60	0,53-2,12	0,56-2,24	0,50-2,00	0,19-0,76	0,47-1,88
Зниження рівня фосфору в сироватці крові після 4 тижнів терапії Ді 95%	0,88	1,00	1,12	1,00	1,23	1,01
	0,44-1,76	0,50-2,00	0,56-2,24	0,50-2,00	0,61-2,45	0,50-1,99

1	2	3	4	5	6	7
Зниження рівня фосфору в сироватці крові після 12 тижнів терапії Ді 95%	0	0,97	0	0,97	-	1,00
	-	0,48- 1,93	-	0,48- 1,93	-	0,50- 2,00
Зниження рівня фосфору в сироватці крові після 24 тижнів терапії Ді 95%	0	0,97	0	0,97	-	1,00
	-	0,48- 1,93	-	0,48- 1,93	-	0,50- 2,00
Збільшення активності ЛФ в сироватці крові початкове Ді 95%	12,17	1,39	8,53	1,49	1,35	1,11
	6,08- 24,35	0,69- 2,67	4,26- 17,05	0,74- 1,99	0,67- 2,69	0,56- 2,23
Збільшення активності ЛФ в сироватці крові після 4 тижнів терапії Ді 95%	2,80	1,06	2,52	1,10	1,74	1,07
	1,40- 5,60	0,53- 2,12	1,26- 5,04	0,55- 2,20	0,87- 3,48	0,53- 2,13
Збільшення активності ЛФ в сироватці крові після 12 тижнів терапії Ді 95%	0	0,97	1,16	1,01	∞	1,08
	-	0,48- 1,93	0,58- 2,32	0,50- 1,99	-	0,54- 1,16
Збільшення активності ЛФ в сироватці крові після 24 тижнів терапії Ді 95%	0	0,97	0	0,94	-	1,00
	-	0,48- 1,93	-	0,47- 1,88	-	0,50- 2,00
Збільшення рівня остеокальцину в сироватці крові початкове Ді 95%	38,33	8,72	42,86	10,70	1,25	1,23
	19,16 - 76,66	4,36- 17,44	21,43 - 85,72	5,35- 21,40	0,63- 2,51	0,61- 1,45
Збільшення рівня остеокальцину в сироватці крові після 4 тижнів терапії Ді 95%	3,61	1,54	6,86	2,38	2,13	1,55
	1,81- 7,23	0,77- 3,08	3,43- 13,72	1,19- 4,76	1,07- 4,25	0,77- 3,09

1	2	3	4	5	6	7
Збільшення рівня остеокальцину в сироватці крові після 12 тижнів терапії Ді 95%	1,03	1,01	1,20	1,07	1,30	1,06
	0,51- 2,05	0,50- 2,01	0,60- 2,40	0,53- 2,13	0,65- 2,60	0,53- 2,12
Збільшення рівня остеокальцину в сироватці крові після 24 тижнів терапії Ді 95%	0,38	0,87	0,60	0,93	1,74	1,07
	0,19- 0,76	0,43- 1,73	0,30- 1,20	0,46- 1,85	0,87- 3,48	0,53- 2,13
Збільшення рівня ПТГ в сироватці крові початкове Ді 95%	3,86	1,10	∞	1,13	0,91	0,99
	1,93- 7,72	0,55- 2,20	–	0,56- 2,25	0,46- 1,81	0,50- 1,99
Збільшення рівня ПТГ в сироватці крові після 4 тижнів терапії Ді 95%	0	0,97	∞	1,04	∞	1,04
	–	0,48- 1,93	–	0,52- 2,08	–	0,52- 2,08
Збільшення рівня ПТГ в сироватці крові після 12 тижнів терапії Ді 95%	0	0,97	∞	1,00	–	1,00
	–	0,48- 1,93	–	0,50- 2,00	–	0,50- 2,00
Збільшення рівня ПТГ в сироватці крові після 24 тижнів терапії Ді 95%	0	0,97	∞	1,00	-	1,00
	–	0,48- 1,93	–	0,50- 2,00	–	0,50- 2,00
Збільшення рівня продуктів деградації колагену 1 типу в сироватці крові початкове Ді 95%	5,06	1,28	3,27	1,22	0,93	0,98
	2,53- 10,12	0,64- 2,56	1,63- 6,53	0,61- 1,44	0,46- 1,85	0,49- 1,97
Збільшення рівня продуктів деградації колагену 1 типу в сироватці крові після 4 тижнів терапії Ді 95%	1,86	1,06	1,17	1,02	0,91	0,99
	0,96- 3,72	0,53- 2,12	0,58- 2,33	0,51- 1,04	0,46- 1,83	0,49- 2,00

1	2	3	4	5	6	7
Збільшення рівня продуктів деградації колагену 1 типу в сироватці крові після 12 тижнів терапії Ді 95%	0	0,93	0,36	0,94	∞	1,04
	–	0,46- 1,85	0,18- 1,72	0,47- 1,84	–	0,52- 2,08
Збільшення рівня продуктів деградації колагену 1 типу в сироватці крові після 24 тижнів терапії Ді 95%	0	0,93	0	0,94	∞	1,00
	–	0,46- 1,85	–	0,47- 1,88	–	0,50- 2,00
Зниження рівня 25(ОН)D в сироватці крові початкове Ді 95%	3,77	2,15	2,77	1,74	0,75	0,82
	1,89- 7,55	1,07- 4,29	1,38- 5,53	0,87- 3,48	0,37- 1,49	0,41- 1,64
Зниження рівня 25(ОН)D в сироватці крові після 4 тижнів терапії Ді 95%	2,18	1,49	2,77	1,74	1,30	1,18
	1,09- 4,36	0,74- 2,97	1,38- 5,53	0,87- 3,48	0,65- 2,60	0,59- 2,36
Зниження рівня 25(ОН)D в сироватці крові після 12 тижнів терапії Ді 95%	0,25	0,69	0,17	0,65	0,70	0,96
	0,12- 0,49	0,34- 1,39	0,08- 0,33	0,32- 1,29	0,35- 1,40	0,48- 1,92
Зниження рівня 25(ОН)D в сироватці крові після 24 тижнів терапії Ді 95%	0,04	0,61	0	0,58	0	0,97
	0,02- 0,08	0,31- 1,20	–	0,29- 1,16	–	0,47- 1,93
Зниження МЦК хребта в L1 (Z-критерій < -2,0 SD) початкове Ді 95%	–	–	–	–	1,30	1,09
	–	–	–	–	0,65- 2,60	0,55- 2,19
Зниження МЦК хребта в L1 (Z-критерій < -2,0 SD) після 24 тижнів терапії Ді 95%	–	–	–	–	∞	1,10
	–	–	–	–	–	0,55- 2,20

1	2	3	4	5	6	7
Зниження МЦК хребта в L2 (Z-критерій < -2,0 SD) початкове ДІ 95%	–	–	–	–	2,30	1,33
	–	–	–	–	1,15- 4,60	0,66- 2,65
Зниження МЦК хребта в L2 (Z-критерій < -2,0 SD) після 24 тижнів терапії ДІ 95%	–	–	–	–	3,45	1,10
	–	–	–	–	1,72- 6,89	0,55- 2,20
Зниження МЦК хребта в L3 (Z-критерій < -2,0 SD) початкове ДІ 95%	–	–	–	–	1,30	1,09
	–	–	–	–	0,65- 2,60	0,54- 2,19
Зниження МЦК хребта в L3 (Z-критерій < -2,0 SD) після 24 тижнів терапії ДІ 95%	–	–	–	–	0,50	0,96
	–	–	–	–	0,25- 1,00	0,48- 1,92
Зниження МЦК хребта в L4 (Z-критерій < -2,0 SD) початкове ДІ 95%	–	–	–	–	1,82	1,31
	–	–	–	–	0,91- 3,64	0,65- 2,62
Зниження МЦК хребта в L4 (Z-критерій < -2,0 SD) після 24 тижнів терапії ДІ 95%	–	–	–	–	0,32	0,92
	–	–	–	–	0,16- 2,64	0,46- 1,84
Зниження МЦК шийки лівого стегна (Z < -2,0 SD) початкове ДІ 95%	–	–	–	–	1,29	1,10
	–	–	–	–	0,65- 2,59	0,55- 2,20
Зниження МЦК шийки лівого стегна (Z < -2,0 SD) після 24 тижнів терапії ДІ 95%	–	–	–	–	2,19	1,05
	–	–	–	–	1,10- 4,39	0,53- 2,10

1	2	3	4	5	6	7
Зниження МЦК шийки правого стегна (Z-критерій <-2,0 SD) початкове ДІ 95%	–	–	–	–	2,31	1,33
	–	–	–	–	1,15- 2,61	0,66- 2,69
Зниження МЦК шийки правого стегна (Z-критерій <-2,0 SD) після 24 тижнів терапії ДІ 95%	–	–	–	–	2,19	1,05
	–	–	–	–	1,09- 2,39	0,53- 2,11

При оцінці ймовірності розвитку відхилень кальцій-фосфорного метаболізму і денситометричних кісткових показників встановлено, що ВШ і ВР мати дані порушення вище у дітей, хворих на БА, в порівнянні з епізодично хворіючими дітьми, як серед хлопчиків, так і серед дівчаток. При цьому серед хлопчиків ці ризики більш виражені. Дана тенденція має місце і при порівнянні ВШ у дітей різної статі. У процесі проведення запропонованої терапії дана ймовірність і відносний ризик знижуються, досягаючи оптимальних показників за всіма параметрами після 24 тижнів терапії, в деяких випадках демонструючи ризики нижче, ніж серед здорових дітей.

Таким чином, проведені заходи знижують ймовірність і відносний ризик розвитку порушень формування кісткової тканини у дітей, хворих на РБ або БА. При цьому їх ефективність недостатня при тривалості лікування рівній 4 та 12 тижням і для отримання оптимального результату потрібно не менше 24 тижнів терапії.

Матеріали даного розділу опубліковані в наступних роботах:

1. Овчаренко Л. Раціональна вітамінотерапія у дітей. Сучасні підходи / Л. Овчаренко, Ф. Шикаєва, А. Вертегел [и др.] // Ліки України. – 2005. – № 11. – С. 56–60.

2. Овчаренко Л.С. Сучасні підходи до раціональної вітамінотерапії у дітей / Л. С. Овчаренко, Ф. В. Шикаєва, А. О. Вертегел [и др.] // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2005. – № 6. – С. 52–56.

3. Овчаренко Л.С. Раціональна вітамінотерапія та вітамінопрофілактика у дітей раннього віку / Л.С. Овчаренко, А.О. Вертегел, Т.Г. Андрієнко [та ін.] // Совр. педиатрия. – 2007. – № 1. – С. 168–171.

4. Овчаренко Л.С. Рациональное использование антигистаминных препаратов в программе терапии клинических проявлений пищевой аллергии у детей / Л. С. Овчаренко, А. А. Вертегел, Т. Г. Андриенко [и др.] // Современная педиатрия. – 2012. - № 4. – С. 46-49.

5. Овчаренко Л.С. Использование изотонического раствора натрия хлорида с прополисом для терапии респираторной патологии у детей / Л. С. Овчаренко, А. А. Вертегел, Т. Г. Андриенко [и др.] // Современная педиатрия. – 2012. - № 6. – С. 134-136.

6. Овчаренко Л.С. Новый способ эффективной терапии нарушенного носового дыхания при острых риносинуситах у детей / Л. С. Овчаренко, В. Ю. Ткаченко, А. А. Вертегел [и др.] // Современная педиатрия. – 2013. - № 2. – С. 65-69.

7. Овчаренко Л.С. Современный метод усиления противовоспалительных, цитопротекторных и увлажняющих эффектов местной терапии аллергических ринитов у детей / Л. С. Овчаренко, А. А. Вертегел, Т.Г. Андриенко [и др.] // Соврем. педиатрия. - 2014. - № 6. - С. 52-55.

8. Овчаренко Л.С. Ингаляционные формы амброксола в терапии секреторно-эвакуаторных нарушений респираторного тракта при острых бронхитах у детей / Л. С. Овчаренко, А. А. Вертегел, Т. Г. Андриенко [и др.] // Здоровье ребенка. – 2014. – № 3. – С. 25–29.

9. Вертегел А.А. Динамика биохимических показателей кальций-фосфорного обеспечения остеогенеза у детей с рекуррентными бронхитами в

результате модифікації режиму харчування і образу життя / А. А. Вертегел // Актуальні питання медичної науки та практики / Збірник наукових праць ЗМАПО. – Запоріжжя, 2013, Випуск 80, Том 1, Книга 1. – С. 27-34.



## РОЗДІЛ 9

### АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Захворювання органів дихання запального генезу у дітей є одними з найбільш частих причин звернення до лікаря, підходи до терапії яких, на даний час, розроблені достатньо повно [49]. Епізоди цих патологічних станів, в більшості випадків, нетривалі і не несуть значних негативних наслідків для стану здоров'я пацієнтів [49].

Однак ситуація істотно змінюється при частому повторному виникненні захворювань інфекційного походження (наприклад, рекурентному бронхіті) або у разі формування тривалого запального алергічного процесу (наприклад – бронхіальної астми). Такі випадки здатні нести загрозу здоров'ю дитини не тільки у зв'язку з тяжкістю самого патологічного стану, але і в результаті їх негативного впливу на імунно-ендокринний і метаболічний статус пацієнта, механізми фізичного розвитку, інтегральним показником чого в дитячому віці є порушення формування кісткової системи [230].

Незважаючи на те, що РБ і БА є патогенетично неоднорідними, обидва захворювання супроводжуються активацією імунних реакцій, що реалізуються шляхом різних міжклітинних і цитокінових взаємодій та у результаті призводять до загального вектору – прозапального характеру спрямованості вродженого і / або адаптивного імунітету [138], нерідко на фоні дефіциту макро- та мікронутрієнтів, зокрема – вітаміну Д [107, 249]. У цьому випадку, негативний ефект даних захворювань не обмежується тільки періодами гострих проявів, а зберігається протягом більш тривалого часу, що гіпотетично здатне призводити до глибоких зсувів імуноендокринних захисних взаємин і порушувати динаміку росту і розвитку хворої дитини, в тому числі, кальцій-фосфорного обміну та формування кісткової тканини [249].

Теоретичною основою висунутої гіпотези послужив той факт, що

запальний процес чинить негативний вплив на остеогенез у зв'язку із загальним походженням з одних гемопоетичних попередників макрофагів і остеокластів – клітин, що резорбують кісткову тканину [135]. Отже, будь-яке запалення, яке патофізіологічно супроводжується активацією гранулоцитарно-макрофагальної системи, що підтверджувалося в нашому дослідженні у дітей 1-ї та 2-ї груп, здатне ініціювати посилення резорбції кісткових структур [262].

Клінічним відображенням цих процесів була визнана виявлена нами схильність дітей 1-ї та 2-ї груп до порушень процесів кальцій-фосфорного обміну і формування скелету, яка також була визначена й іншими дослідниками [79, 119]. До речі, це знайшло відображення й в Національному протоколі з діагностики та лікування рахіту, у якому діти віком до 3-х років, що часто хворіють, є групою ризику щодо розвитку даної хвороби [30].

Важливими чинниками даної закономірності є наявність онтогенетичної детермінованості паралельного розвитку органів дихання і кісткової системи [135], особливості способу життя хворих дітей, підвищення частоти використання остеотоксичної терапії при лікуванні основного захворювання, імунологічних і метаболічних впливів на кісткову тканину, що розвивається. Їхнє розуміння, визначення та усунення могло бути засноване тільки на чіткому виділенні вихідних взаємозв'язків, що визначають вторинні порушення і враховують вік, стать, гормональний фон, спадковість, рівень фізичної активності, екзогенні та ендогенні надходження остеотропних нутрієнтів, а також поєднання декількох факторів, що мають негативний для остеогенезу ефект.

Беручи до уваги можливість імунопатологічних основ порушення кісткової системи у дітей, хворих на РБ або БА, слід було обов'язково враховувати ще один важливий фактор – їх забезпеченість вітаміном Д та визначальний патогенетичний взаємозв'язок порушень остеогенезу з наявністю частого повторного або хронічного запального процесу [167].

Гіпотетичне урахування даного чинника трансформувало логічний зв'язок «часті запальні захворювання респіраторного тракту призводять до кісткового дефіциту» в наступний вигляд - «дефіцит вітаміну Д призводить до кісткового дефіциту і частих запальних захворювань респіраторного тракту, які сприяють формуванню / поглибленню кісткового дефіциту». Ця позиція також відображена в Національному протоколі з діагностики та лікування рахіту, згідно з яким діти віком до 3-х років, які часто хворіють, повинні додатково отримувати 4000 МО вітаміну Д протягом 30 діб [26].

Таким чином, часті повторні або тривалі запальні захворювання органів дихання сприяють порушенню процесів формування скелету у дітей або ж самі розвиваються на тлі дефіциту остеогенних факторів (вітаміну Д), посилюючи в подальшому втрату кісткової маси. У цьому випадку, дослідження стану кальцій-фосфорного обміну і процесів остеогенезу у дітей, хворих на РБ або БА, було здатне, з одного боку, своєчасно виявити і спрогнозувати розвиток порушень остеогенезу, а з іншого – підвищити ефективність терапії та профілактики встановлених порушень, чому і присвячена дана робота.

Враховуючи, що розвиток кісткової тканини у дітей відрізняється залежно від генетичної статі і характеризується більш ранніми показниками «фізіологічного кісткового дорослішання» у дівчаток [136], ми вважали некоректним оцінювати дані обстеження одночасно у пацієнтів обох статей. Тому, протягом усього періоду спостереження отримані результати аналізувалися окремо у хлопчиків та дівчаток.

На першому етапі роботи за даними оцінки анамнезу дітей м. Запоріжжя було встановлено, що пацієнти, хворі на РБ або БА, мали однаковою мірою більшу кількість різного роду відхилень з боку кісткової системи ( $p < 0,05$ ), ніж діти загальної популяції, які хворіють епізодично. Більш негативна ситуація була у хлопчиків, у яких дана особливість спостерігалася в 1-й та 2-й групах. Серед дівчаток статистично значущими були показники тільки серед хворих на БА. Слід зауважити, що сумарно

така тенденція проглядалася у дітей всіх трьох груп – хлопчики мали більшу кількість кісткових порушень, ніж дівчатка, але більш вираженим цей феномен був саме серед дітей 1-ї та 2-ї груп. Таке диференціювання за статтю в стані кісткової тканини вже було встановлене у здорових дітей віком 10-18 років [33], при цьому автори даних досліджень причини цих явищ залишили невизначеними. У той же час інші дослідники не знаходили подібних особливостей у здорових дітей у віці 5-9 років [231], 6-12 років [251].

У нашому дослідженні дана тенденція була виявлена і підтверджена не тільки серед здорових дітей віком від 4 до 10 років, але і вперше – у пацієнтів, які хворіють на РБ і БА, при цьому серед хворих дітей вона мала суттєвішу виразність, яка ймовірно пов'язана з меншими компенсаторними можливостями кісткової системи і кальцій-фосфорного обміну у хлопчиків і їх гіршими вихідними «кістковими» позиціями. Сюди можна віднести підвищення фізичного травматизму хлопчиків під час більш активних ігор [111] і відносно ранній вік статевого дозрівання дівчаток, а, відповідно – випередження їх кісткового дозрівання в порівнянні з подібними процесами у хлопчиків [16].

У процесі клінічного обстеження дітей груп спостереження було виявлено, що хворі на РБ або БА діти в анамнезі достовірно більш часто, ніж діти, що епізодично хворіють, мали порушення постави, але статистично значущою ( $p < 0,05$ ) дана особливість була виключно серед хлопчиків. При цьому, у хлопчиків 1-ї групи порушення постави зустрічалися частіше, ніж у хлопчиків 2-ї групи. Така ж тенденція зберігалася і серед дівчаток.

Дана особливість могла бути не тільки показником більш адекватного формування скелету серед дівчаток, а й результатом традиційно більш пильної уваги батьків і педагогів до постави саме дітей жіночої статі. Тому, ми вважаємо, що у дівчаток нормальна постава не завжди є маркером кісткового здоров'я, і, отже, її оцінка може бути мало

інформативною у визначенні відхилень з боку кісткової системи. На додаток, слід зазначити, що хворі на РБ дівчатка мали в анамнезі більшу сумарну кількість захворювань різних органів і систем, ніж хлопчики, що обумовлює необхідність при оцінці стану здоров'я дітей до 10 років ураховувати диференціювання за статтю.

Аналіз статевих особливостей патології з боку кісткової системи всередині груп спостереження продемонстрував, що у епізодично хворіючих дітей вони є мінімальними, що збігається з даними O. Fricke et al. (2008) про відсутність відмінностей у накопиченні кісткової маси між хлопчиками і дівчатками в допубертаті [193]. Однак за наявності частішої повторної або хронічної респіраторної патології більш чітко починають проявлятися статеві відмінності реагування адаптаційних механізмів, що обумовлює статистично значущі відмінності у формуванні патологічних станів протягом подальшого життя.

Такий параметр клінічної оцінки стану кісткової системи як «наявність клінічно значущої історії переломів» реєструвався у кожній п'ятій дитини, хворої на РБ або БА, частіше ніж у епізодично хворіючих дітей, але статистично значуща різниця була встановлена тільки між хлопчиками 1-ї та 3-ї груп ( $p < 0,05$ ). Звертала на себе увагу більш несприятлива ситуація у хлопчиків всередині 1-ї та 2-ї груп, ніж у дівчаток ( $p < 0,05$ ). В цілому, кількість переломів у хлопчиків виявилася більшою, ніж у дівчаток, що могло бути пов'язано як зі статевими і віковими особливостями остеогенезу, так і з традиційно більш високою фізичною активністю і, як наслідок – підвищеної травматизацією пацієнтів чоловічої статі, на що вказувалося вище.

Слід зазначити, що, незважаючи на невисоку частоту реєстрації переломів у дітей, хворих на РБ або БА, значимість такого показника як «клінічно значуща історія переломів» у пацієнтів з рекурентною або хронічною бронхолегеневою патологією можна вважати досить суттєвою, тому що при її реєстрації доведена висока ймовірність зниження МЩК

[194]. У той же час відсутність переломів у хворих на РБ або БА дітей, за нашими даними, не було синонімом здоров'я кісткової тканини, а їх (переломів) наявність була чітким показником кісткового неблагополуччя, що вказує на більш високі темпи остеорезорбції [109].

Умови, за яких формувалися порушення остеогенезу у пацієнтів, хворих на РБ, були відсутні у дітей 3-ї групи і виражалися в особливостях перебігу гострого періоду респіраторних захворювань – їх тривалості, тяжкості, використанні більш агресивних терапевтичних схем. Часта захворюваність на ГРЗ дітей 1-ї групи призводила до певної патологічної модифікації режиму і способу життя – меншій кількості днів знаходження на відкритому повітрі через хворобу, зниженій фізичній активності (у тому числі, через звільнення від уроків фізкультури в школі). Таким чином, відмінності способу життя дітей 1-ї та 3-ї груп зумовили у хворих на РБ пацієнтів виникнення цілого каскаду ендо- та екзогенних умов для формування порушень остеогенезу, що необхідно враховувати при веденні цієї категорії пацієнтів.

Однією з особливостей умов життя у дітей 2-ї групи було терапевтичне використання ІГКС – потенційно остеотоксичних лікарських засобів [177], що могло мати значення для зареєстрованого нами підвищення ризику порушень остеогенезу. Крім цього, діти 2-ї групи хворіли на ГРЗ значно більше днів у році, ніж діти 3-ї групи, що так саме, як і у дітей 1-ї групи, призводило до меншої кількості днів знаходження на відкритому повітрі через хвороби та зниження фізичної активності.

У середньому, діти 1-ї групи частіше хворіли на ГРЗ і пропускали уроки фізкультури, ніж діти 2-ї групи. Останні більше хворіли в літній період, в тому числі й у вигляді загострення алергічної патології. Це призводило до того, що даний контингент пацієнтів менше піддавався впливу сонячного світла, а крім того, в цей же період знижувалася їх фізична активність, що не знаходило відображення в кількості пропущених уроків фізкультури.

Важливим показником оптимуму темпів розвитку організму дитини і,

зокрема – кісткової тканини, є антропометричні параметри, вимірювання яких здатне надати інформацію про фізичний та метаболічний статус. Тому, вивчення антропометричних характеристик було одним з визначальних етапів оцінки стану кісткової системи у дітей груп спостереження.

Було встановлено, що серед хлопчиків, хворих на РБ або БА, в порівнянні з дітьми, які епізодично хворіють, мала місце тенденція до підвищення параметрів росту, що в дитячому віці може бути асоційоване зі зниженням МЦК [55]. Половина хворих на РБ хлопчиків мали зниження ІМТ, що статистично значуще відрізнялося від дітей 2-ї та 3-ї груп і було пов'язане з більш високим ростом. Таким чином, у хлопчиків 1-ї групи мали місце зсуви антропометричних показників, які обумовлювали необхідність виділення захворюваності на РБ та приналежності до чоловічої статі в якості негативних ознак відносно порушень фізичного розвитку.

Серед дітей з низькою масою переважали пацієнти, хворі на БА. Але звертав на себе увагу той факт, що серед пацієнтів 2-ї групи також було більше дітей з надлишком маси тіла (в 3 рази більше, ніж у 1-й), що, за даними літератури, асоційоване з ризиком наявності дефіциту вітаміну Д [281]. Серед дівчаток відзначалася схильність до більш високих параметрів росту і маси тіла у пацієток, хворих на БА. Простежувалася тенденція до підвищення ростових показників у дівчаток і зниження – у хлопчиків, що могло бути негативним маркером порушення формування скелета і забезпеченості вітаміном Д [56]. При цьому, зниження ІМТ було зареєстроване більш ніж у кожній четвертій хворій на БА дівчинки, в той же час нормальні показники ІМТ мали менше половини дітей жіночої статі.

Таким чином, захворюваність на РБ найбільш асоційована із змінами антропометричних показників фізичного розвитку хлопчиків, а наявність БА більш значимо пов'язана з фізичним розвитком дівчаток. Встановлені відмінності (за статтю і характером захворювання) статистично значущих відхилень антропометричних даних, як маркерів нормального формування скелету, дозволили відокремлювати окремі угруповання досліджуваних

дітей у вигляді контингенту ризику щодо розвитку порушень остеогенезу.

Виявлені особливості фізичного розвитку могли бути обумовлені особливостями функціонування ендокринної та імунної систем у здійсненні регуляції процесів зростання і розвитку дітей в залежності від генетичної статі, а також реактивності і резистентності за наявності частих і / або тривалих запальних процесів. У зв'язку з цим, для повного розуміння всіх патогенетичних компонентів досліджуваних станів було необхідне вивчення біохімічних процесів кісткового метаболізму і параметрів імунної системи.

Для уточнення спрямованості процесів ремоделювання кісток використовувалося визначення рівнів загального кальцію і фосфору крові, дослідження рівнів кальційрегулюючого гормону – ПТГ, а також метаболіту вітаміну Д – 25(ОН)D. Додатково досліджувалися дві групи біохімічних показників: маркери кісткоутворення (концентрація остеокальцину в сироватці крові, активність ЛФ крові) і маркер резорбції (продукти дегідратації колагену 1-го типу). Відомо, що ці біохімічні маркери дозволяють вже на ранніх етапах порушень кальцій-фосфорного обміну та остеогенезу діагностувати ознаки втрати кісткової маси [267].

Отримані дані продемонстрували наявність статистично значущого збільшення кількості пацієнтів, хворих на РБ або БА (в порівнянні з дітьми, які хворіють епізодично), з підвищенням в сироватці крові активності ЛФ, вмісту остеокальцину, ПТГ і продуктів деградації колагену 1 типу, тобто активації як процесів резорбції, так і кісткоутворення.

Серед дітей, хворих на БА, встановлені відхилення мали деякі особливості (у порівнянні з дітьми 1-ї групи) у вигляді більшого числа дітей з підвищеним вмістом остеокальцину і продуктів деградації колагену 1 типу. При цьому у меншій кількості дітей, хворих на БА (у порівнянні з дітьми 1-ї групи) реєструвалося підвищення активності ЛФ і вмісту ПТГ.

Виходячи з даних дослідження біохімічних маркерів кісткового метаболізму [256], діти, хворі на РБ або БА, характеризувалися як такі, що



мають кістковий дефіцит із супутнім підвищенням частоти запальних процесів інфекційного або алергічного генезу, які реєструвалися у пацієнтів груп спостереження.

Звертав на себе увагу той факт, що зниження рівня кальцію сироватки крові у дітей 1-ї і 2-ї груп не було статистично значущим і кількісно великим і коливалося в межах 10-15% від нижньої межі вікової норми після поправки на вміст альбуміну. Підвищення вмісту остеокальцину вказувало на посилення процесів утворення кісткової тканини в умовах її підвищеної фізіологічної (вікової) та патологічної (внаслідок запалення) резорбції. Високий рівень активності ЛФ забезпечував фізіологічний рівень неорганічного фосфору в сироватці крові, виявлений у дітей груп спостереження. Беручи до уваги, хоч й не значно, але більш високий рівень ПТГ у дітей 1-ї і 2-ї груп спостереження, сироватковий вміст загального кальцію в межах вікової норми міг бути пов'язаний не тільки з достатньою забезпеченістю, а за рахунок вторинного гіперпаратиреозу.

Слід вказати, що менше число дітей 1-ї і 2-ї груп з підвищенням концентрації ПТГ в сироватці крові в порівнянні з кількістю тих, у кого була зареєстрована гіпокальціємія розцінювалося як відносно позитивний фактор. Це вказувало на те, що наявна недостатність кальцію в сироватці крові не у всіх випадках супроводжувалася істотним пошкодженням кісткової тканини, а була пов'язана з його підвищеною потребою, що могло бути компенсовано підвищеним надходженням кальцію в процесі майбутньої терапевтичної корекції. У дітей, хворих на РБ, і гіпокальціємією, даний процес був більш негативний, так як частка зареєстрованого вторинного гіперпаратиреозу була у них статистично значуще більшою.

Отримані результати свідчили про те, що у дітей, хворих на РБ або БА, мали місце зсуви показників кальцій-фосфорного обміну та кісткового метаболізму, що характеризують посилення як остеорезорбції, так і фізіологічних процесів утворення кісткової тканини на тлі підвищеної вікової

та реактивної потреби в мінеральних субстратах для побудови скелета.

Враховуючи різні вікові особливості остеогенезу хлопчиків і дівчаток окремо оцінювалися характеристики кісткового метаболізму у дітей груп спостереження в залежності від статі. Так, серед хлопчиків 1-ї та 2-ї груп було більше пацієнтів з гіпокальціємією в порівнянні з хлопчиками 3-ї групи. Серед дівчаток така особливість відзначена тільки серед хворих на БА пацієнток. Негативним бачиться більший відсоток гіперпаратиреозу серед хлопчиків 1-ї групи в порівнянні з 2-ю. Отже, важливою відмінністю кісткового метаболізму дівчаток від хлопчиків є відсутність зниження сироваткової концентрації загального кальцію і підвищення рівня ПТГ як у 1-й, так і в 2-й групі, що характеризує стан біохімічних параметрів остеогенезу пацієнток генетичної жіночої статі як менш негативний.

Такі відмінності могли бути пов'язані з більш раннім дозріванням кісткової тканини у дівчаток, у яких пік вмісту біохімічних маркерів кісткового метаболізму відбувається в 8-13 років (у хлопчиків – в 10-15 років) [143]. Урахування даних фізіологічних особливостей є важливим для моніторингу стану кісткового здоров'я дітей, що мають ризик розвитку порушень остеогенезу, особливо в тих ситуаціях, коли виявлені результати обстеження могли бути проявами нормального кісткоутворення для дітей однієї статі, але недостатнього – для протилежної.

Таким чином, статеві особливості перебігу біохімічних процесів кісткового метаболізму серед дітей, хворих на РБ, характеризують більш значні метаболічні зсуви у хлопчиків, ніж у дівчаток. При цьому звертає на себе увагу посилення процесів кісткової резорбції (а не уповільнення утворення кісток) у дітей обох статей, яке, ймовірно, може розвиватися вторинно, внаслідок відносного дефіциту субстратів.

У дітей 2-ї групи, на відміну від 1-ї, не було встановлено істотних статевих відмінностей біохімічних показників кісткового метаболізму,

хоча теж мала місце тенденція до більш негативних відхилень у хлопчиків, як і серед пацієнтів, хворих на РБ.

В цілому, характер метаболічних процесів продемонстрував активацію у дітей груп спостереження процесів резорбції і кісткоутворення. Слід зауважити, що фізіологічно, для дитячого віку є характерним посилення резорбції, що забезпечує швидкий оборот кісткових структур під час інтенсивного зростання, але посилення цього процесу у хворих на РБ або БА дітей, особливо у хлопчиків, здатне негативно впливати на нормальний остеогенез. Підвищення рівня остеокальцину, як чутливого маркера остеосинтезу, відображало підвищену метаболічну активність остеобластів кісткової тканини і свідчило про напруженість процесів утворення кістки в умовах підвищеного руйнування. Так як високий рівень ПТГ в крові пригнічує активність остеобластів, що продукують остеокальцин [133], то високий сироватковий рівень остеокальцину могла обумовлювати саме незначна кількість випадків реєстрації вторинного гіперпаратиреозу. Серед здорових дітей підвищений рівень ПТГ реєструвався лише у 0,9% обстежених, навіть на тлі зниженого вмісту 25(OH)D.

Відомо, що у нормальних умовах розвитку дитини прискорені процеси остеогенезу, які необхідні як для зростання скелета, так і для компенсації посиленої резорбції, повинні супроводжуватися підвищеним споживанням кальцію на тлі нормального рівню ПТГ, нормального (або субнормального) вмісту 25(OH)D [37]. Так як фізіологічно зв'язок між сироватковим 25(OH)D і ПТГ в більшості випадків є негативним [64], то для розуміння існуючих процесів необхідно було визначення концентрації вітаміну Д в сироватці крові, адекватний вміст якого стримував би рівень ПТГ, дозволяючи активно функціонувати остеобластам. Водночас, враховувалося, що навіть у дітей з дефіцитом вітаміну Д концентрація ПТГ могла залишатися в межах нормальних значень [218]. Наприклад, за даними А.Н. Heald et al. (2014) значна частина осіб з дефіцитом вітаміну Д

(<10 нг/мл) мала нормальні сироваткові рівні ПТГ (71,6% осіб), кальцію (89,8% осіб), фосфору (84,9% осіб) і активності лужної фосфатази (81,6% осіб) [200].

Слід звернути увагу, що оцінка вітамінного Д-статусу у дітей є найбільш складною і обговорюваною проблемою через відсутність єдиної думки про мінімально достатній рівень даного маркера в сироватці крові, при тому, що оптимальний сироватковий рівень вітаміну Д зараз остаточно не визначений навіть у здорових дітей [84], не кажучи вже про пацієнтів з різними патологічними станами. З точки зору експертів Американської Академії педіатрії (2008) [75] мінімальний сироватковий рівень 25(ОН)D у здорових дітей має бути не нижче 20 нг/мл (50 нмоль / л), як такий, який забезпечує відсутність клінічних ознак рахіту і порушення кісткоутворення. При цьому для отримання повної діагностичної картини автори рекомендують додаткове дослідження сироваткового рівня ПТГ і МЩК кожні 6 місяців. Водночас, враховуючи як кісткові, так і «некісткові» ефекти вітаміну Д, за останніми рекомендаціями Міжнародного ендокринологічного товариства мінімальний цільовий рівень 25(ОН)D в сироватці крові повинен становити 30 нг/мл [144]. Саме такий рівень враховувався нами в якості мінімального цільового, адже для хворих на РБ або БА дітей сироватковий вміст вітаміну Д був важливим не тільки з позиції ендокринного забезпечення остеогенезу, а й в імунній регуляції запального процесу.

При аналізі концентрації 25(ОН)D в сироватці крові було встановлено, що у дітей 1-ї і 2-ї груп мало місце статистично значуще зниження даного показника, що здатне призводити до поганої абсорбції кальцію [257]. Ця особливість відзначалася у всіх хворих на РБ пацієнтів і у 70,0% – на БА, що більше ніж дані, які були отримані J.M. Vrehm et al. (2009) про наявність недостатності вітаміну Д у 24,6% дітей з БА [250].

Фактично дані про забезпеченість вітаміном Д дітей 1-ї групи

спостереження, які були отримані в нашому дослідженні, дозволили характеризувати наявність РБ у дитини як пряму вказівку на супутню недостатність вітаміну Д, що в умовах встановленої раніше підвищеної кісткової резорбції є суттєвим негативним моментом. У дівчаток, хворих на РБ, ситуація була ще гіршою, оскільки середній рівень 25(OH)D в цілому був статистично значуще нижчим, ніж у хлопчиків.

Показники вітамінного Д-статусу дітей, хворих на РБ або БА, визначав їх забезпеченість 25(OH)D як недостатню і потребував додаткової корекції [13], незважаючи на відсутність клінічних ознак дефіциту вітаміну Д, яку ми спостерігали в нашому дослідженні, що на даний час не вважається показником благополуччя у дітей молодше 12 років [146].

При зіставленні результатів дослідження фізичного розвитку та біохімічних маркерів кісткового метаболізму у дітей, хворих на РБ, була встановлена негативна кореляція між показниками зросту і вмістом загального кальцію в сироватці крові, яка була більш характерна для хлопчиків за рахунок більшого числа серед них дітей з високим зростом. До даного ефекту могло призводити підвищене споживання кальцію кістковою системою високорослих хлопчиків для забезпечення підвищених показників лінійного росту. Позитивна кореляція показників росту була встановлена для вмісту остеокальцину, ПТГ і активності ЛФ. При цьому, у хлопчиків високі показники мали місце тільки відносно сироваткового рівня остеокальцину. Рісткові показники серед дітей 1-ї групи були більш пов'язані з відхиленнями кісткового метаболізму у хлопчиків.

В цілому слід зазначити, що у хворих на РБ дітей мав місце статистичний зв'язок між величинами антропометричних показників фізичного розвитку з рівнем маркерів кісткового метаболізму. Ці паралелі були переважно характерні для хлопчиків, що вимагає більш уважного до них відношення в процесі оцінки стану соматичного здоров'я.

У хворих на БА дітей обох статей був виявлений позитивний

кореляційний зв'язок між показниками активності ЛФ, сироватковим рівнем остеокальцину і ростом; сироватковим вмістом загального кальцію, 25(OH)D і масою тіла. Серед хлопчиків 2-ї групи була встановлена позитивна кореляція тільки між активністю ЛФ і зростом. А у дівчаток 2-ї групи було виявлено більше взаємозв'язків між маркерами кісткового метаболізму і антропометричними показниками. Так, встановлена пряма кореляція росту і сироваткового рівня загального кальцію, фосфору, остеокальцину, 25(OH)D, активності ЛФ; зворотна кореляція росту і сироваткового вмісту ПТГ. З цих показників з параметрами маси тіла у дівчаток позитивно сильно корелювали тільки концентрація кальцію і 25(OH)D. Встановлені зв'язки демонстрували, що у дітей, хворих на БА, параметри фізичного розвитку можуть служити показниками процесів формування скелета тільки у дівчаток, при цьому найбільш інформативними були зріст і маса тіла. При цьому зріст був пов'язаний як з показниками резорбції, так і показниками утворення кісткової тканини, в той час як маса тіла корелювала тільки з маркерами утворення кістки.

При вивченні стану кальцій-фосфорного обміну у дітей та їх забезпеченості вітаміном Д експерти Американської Академії педіатрії рекомендують додаткове дослідження МЩК [75], у зв'язку з чим дітям груп спостереження було проведено остеоденситометричне дослідження шляхом DXA. Забезпечення безпеки здійснювалося відповідно до вимог офіційної інструкції Міжнародного Товариства з клінічної денситометрії [92]. Ділянки скелета, відібрані для DXA вимірювань, були інформативними для дослідження в педіатрії. Для оцінки МЩК використовувався Z-критерій, який є єдиною можливістю для обстеження дітей і рекомендований для пацієнтів з хронічними захворюваннями з урахуванням статі, етнічної належності та антропометричних характеристик [88].

Як показало DXA-дослідження діти, хворі на РБ або БА, частіше мали зниження МЩК поперекового відділу хребта та шийки стегна в порівнянні з епізодично хворіючими дітьми. При цьому більш негативно

впливала на МЦК наявність РБ, ніж БА, на що вказує більший показник середньої кількості ділянок зниженої МЦК на 1 дитину. Важливо, що при цьому у всіх дітей з наявними відхиленнями були відсутні будь-які маніфестні клінічні прояви кісткового дефіциту.

Серед хлопчиків 1-ї групи частіше зустрічалися діти зі зниженими показниками МЦК поперекового відділу хребта в L2, ніж серед хлопчиків 2-ї групи. Серед дітей 1-ї групи хлопчики мали вірогідно більшу кількість локусів зниження МЦК (в L1 - L4 відділах хребта), ніж дівчата. Цей факт вказував на те, що часта захворюваність на гострі бронхіти більш негативно позначалася на стані кісткової тканини у хлопчиків у віці 6 років і старше, ніж захворюваність на БА.

Серед дівчаток 2-ї групи достовірно частіше зустрічалися діти зі зниженими показниками МЦК поперекового відділу хребта в L2, L4 і шийки стегна, ніж серед дітей 1-ї групи. Це свідчило про те, що наявність БА у дівчаток у віці від 6 років і старше більш негативно впливала на МЦК, ніж часта захворюваність на гострі бронхіти. А серед дітей 2-ї групи відзначалося більше епізодів зниження МЦК у дівчаток (у L2, L4 відділах хребта і шийці правого стегна), ніж у хлопчиків. При цьому середня кількість ділянок зниженої МЦК на 1 дитину при РБ була вище у хлопчиків, а при БА – у дівчаток.

Таким чином, відзначалася певна особливість порушень формування кісткової тканини у дітей – на зниження МЦК поперекового відділу хребта та шийки стегна у хлопчиків більш впливала захворюваність на РБ, а у дівчаток – на БА.

За даними літератури, частота дефіциту МЦК у дітей прямо корелює з кількістю переломів трубчастих кісток верхніх і нижніх кінцівок, які в 50% випадків відбуваються на тлі зниження МЦК [39]. У нашому дослідженні більша кількість дітей з наявністю клінічно значущої історії переломів у пацієнтів, хворих на РБ або БА, на відміну від епізодично хворіючих дітей, свідчила про порушення процесів кісткоутворення, що

підтверджували і результати DXA. Враховуючи середню кількість ділянок зниженої МЩК на 1 дитину, у дітей з клінічно значущою історією переломів також як і у дітей без неї, більш негативний вплив на кісткову тканину надавала наявність захворюваності на РБ, ніж БА. Виявлені тенденції вказували на те, що у дітей з рекурентною або хронічною патологією органів дихання наявність переломів в анамнезі є асоційованою зі зниженням МЩК.

Таким чином, у дітей, які хворіють епізодично, частота переломів не завжди є чітким критерієм порушення формування скелета, в той час як у пацієнтів, хворих на РБ або БА, наявність переломів в більшості випадків асоційована з кістковими порушеннями, причому цей зв'язок більш виражений при РБ серед хлопчиків, а при БА – у дівчаток. Даний факт слід враховувати в діагностичному процесі у дітей з частою або хронічною респіраторною патологією як фактор ризику порушення формування скелету і розвитку повторних переломів у подальшому.

У дітей 1-ї групи обох статей і, більшою мірою, у хлопчиків, мала місце негативна кореляція між параметрами ІМТ і зниженням МЩК L1 – 2 ділянки хребта. Дана особливість у хворих на РБ хлопчиків була пов'язана з тим, що при збільшенні росту у них відзначалося зниження Z-критерію менше  $-2,0$  SD, а паралельного збільшення маси тіла не відзначалося. Це, відповідно, призводило до невеликих показників ІМТ у дітей з низькою МЩК.

Таким чином, у хлопчиків 1-ї групи більш високий зріст і низька МЩК були статистично пов'язаними чинниками. Наші результати відрізняються від даних, отриманих Н. Xu et al. (2013) при дослідженні здорових дітей, у яких більш високий зріст в 4,5-6 років прямо корелював з МЩК, особливо у хлопчиків, а зниження МЩК частіше зустрічалося при низьких показниках довжини і маси тіла і було менш тісно пов'язане з ІМТ [95]. Також С. М. Modlesky et al. (2011) у здорових дітей старше 6 років і підлітків не виявляли статевих відмінностей у загальному обсязі кісткової



маси, а відзначали їх тільки в локальних ділянках скелету [251]. Таким чином, дані, які були отримані у дітей, хворих на РБ, мають суттєві відмінності від результатів, встановлених у здорових дітей, що необхідно враховувати в практичних умовах.

Встановлений в нашому дослідженні статистичний зв'язок зниження МЩК у хлопчиків із зменшенням ІМТ, підтверджувався відомими даними про позитивний зв'язок між ІМТ і МЩК [34]. Підвищення маси тіла за рахунок жирової тканини здатне знижувати втрати кісткової щільності і збільшувати показники МЩК [277], а у дітей з повторними переломами підвищення маси тіла знижує цей показник [226]. У дітей, хворих на БА, проведений аналіз демонструє наявність позитивних кореляційних взаємозв'язків тільки між показниками росту і МЩК, маси тіла і МЩК у дівчаток, хворих на БА, що відрізняється від даних, отриманих при дослідженні здорових дітей [66].

Таким чином, встановлені статистичні зв'язки між показниками МЩК і антропометричними параметрами фізичного розвитку показали, що у дітей з респіраторною патологією мають місце статеві особливості порушення формування скелета. Серед дітей, хворих на РБ, більш чіткі зміни відзначені у хлопчиків, серед дітей, хворих на БА – у дівчаток. Спільною особливістю є факт зниження МЩК у дітей з високими показниками лінійного росту – хлопчиків при РБ і дівчаток при БА, що обумовлює необхідність дослідження стану кісткової тканини у дітей з респіраторною патологією незалежно від параметрів фізичного розвитку.

При дослідженні статистичних взаємозв'язків показників кісткового метаболізму і величини МЩК була виявлена пряма кореляція між сироватковим рівнем загального кальцію і дослідженими показниками МЩК скелету. Це обґрунтовувало необхідність додаткового введення кальцію хворим на РБ дітям, які мають зниження МЩК. При цьому, у хлопчиків було виявлене більше сильних кореляційних зв'язків, а величина коефіцієнтів кореляції була в середньому вище, ніж у дівчаток. Це

опосередковано свідчило про більш істотне порушення кісткової тканини, що проявлялося як метаболічними, так і морфологічними змінами кісткової тканини.

Таким чином, у дітей 1-ї групи були виявлені статеві особливості метаболізму і морфології кісткової тканини, які характеризували порушення її формування. При цьому, досліджувані процеси були більш виражені серед хлопчиків, ніж серед дівчаток. У дітей 2-ї групи була встановлена пряма кореляція між сироватковим рівнем загального кальцію і показниками МЩК скелету, однак, менш виражена, ніж у дітей 1-ї групи. Подібні ж тенденції відносно кореляційних взаємовідносин були виявлені у хлопчиків 2-ї групи, у яких значущих кореляційних зв'язків було виявлено більше, ніж у дівчаток. У дівчаток 2-ї групи, на відміну від хлопчиків, не спостерігалось статистичного взаємозв'язку між сироватковим рівнем загального кальцію і МЩК L2-L4 відділу хребта, шийки лівого і правого стегна. При цьому у дівчаток була виявлена сильна зворотна кореляція між сироватковим рівнем ПТГ і МЩК шийки лівого стегна, чого не було у хлопчиків.

У процесі спостереження звертав на себе увагу той факт, що у хворих на БА дівчаток зниження вмісту загального кальцію в сироватці крові не мало такої вираженої статистичної асоціації зі зниженням МЩК як у хлопчиків, що слід враховувати при оцінці стану остеогенезу у даного контингенту пацієнтів.

У дослідженні не було виявлено сильних кореляцій між зниженням рівня вітаміну Д і зменшенням МЩК, за рахунок того, що дефіцит вітаміну Д мав місце у більшості дітей груп спостереження. Подібні дані, тільки у здорових дітей раннього віку, раніше були представлені в дослідженні J. M. Perez-Rossello та співавт. (2012), в якому у немовлят і дітей ясельного віку з дефіцитом вітаміну Д рентгенологічні зміни скелету реєструвалися рідко [232].

Таким чином, денситометричне дослідження МЩК деяких ділянок

скелету у дітей, хворих на РБ або БА, показало наявність у них негативних морфологічних змін кісткової тканини. Дана особливість стосувалася як дітей з наявністю клінічно значущої історії переломів, так і без видимих відхилень з боку кісткової системи. При цьому зміни кісткової щільності нерідко були статистично асоційовані з порушенням обмінних процесів остеогенезу, що характеризуються підвищенням його резорбтивної складової, а також з певними антропометричними параметрами. І хоча кожна з цих змінних не була чітким маркером наявності кісткових порушень, при одночасній їх реєстрації ймовірність формування структурних змін кісток скелета істотно зростала. Це обумовлює необхідність проведення денситометричного дослідження МЩК хворим на РБ або БА дітям, які мають будь-які відхилення антропометричних параметрів одночасно з виявленням біохімічних маркерів підвищеної кісткової резорбції.

Важливо, що найчастіше дефіцит МЩК відзначався у дітей, хворих на РБ, які в 100% випадків мали недостатність вітаміну Д, ніж у пацієнтів з БА, при цьому у перших він був ще й більш вираженим. Необхідно відзначити, що всі вивчені та проаналізовані результати дослідження МЩК характеризувалися більш негативними відхиленнями у хлопчиків 1-ї і у дівчаток 2-ї групи, що слід враховувати при диспансеризації даного контингенту дітей.

Зважаючи на той факт, що важливе місце в патогенезі РБ і БА займають імунні механізми, то на виявлені у дітей 1-ї і 2-ї груп кісткові порушення гіпотетично могли впливати особливості імунної реактивності, які характеризують запальні процеси при інфекційній і алергічній патології [233]. Для виявлення та вивчення osteoімунологічних взаємин у дітей, хворих на РБ або БА, та визначення їх ролі у формуванні кісткової тканини досліджувалися деякі показники системи імунітету.

Характеризуючи показники вродженого імунітету, слід зазначити, що у хворих на РБ дітей в порівнянні з дітьми, які хворіють епізодично,

мали місце більш високі показники фагоцитарної активності нейтрофілів за даними НСТ-тесту, що могло бути непрямим свідченням паралельної активації остеокластів [219]. Серед дітей 1-ї групи збільшення індексу НСТ-тесту частіше реєструвалося у хлопчиків, ніж у дівчаток, що характеризувало у них велику активність гранулоцитарних клітин і посилення кісткової резорбції [67]. Наші дані відрізнялися від результатів дослідження показників неспецифічного захисту у дітей, хворих на РБ, у віці 7-8 років, які свідчили про відсутність статевих відмінностей [45].

Виявлене збільшення числа пацієнтів 1-ї групи (в порівнянні з дітьми, які хворіють епізодично) з підвищенням кількості клітин, що експресують рецептор CD16+, до числа яких входять натуральні кілери і низькоафінні фагоцитуючі гранулоцити вказувало на постійну високу активність механізмів природженого імунітету проти вірусів, які є основною причиною гострих бронхітів. Враховуючи те, що дані клітини також беруть участь в резорбції кісток скелету [102], виявлена особливість приймає патологічний характер для кісткової системи.

Оцінюючи параметри адаптивного імунітету було встановлено, що у дітей 1-ї групи мала місце тенденція до підвищення активності клітинної ланки у порівнянні з дітьми, які епізодично хворіють, без статистично значущих відмінностей між особами різних статей. Дана спрямованість була здатна негативно впливати на процеси остеогенезу, посилюючи остеокластогенез [212] і створюючи умови для посилення кісткових втрат.

У той же час показники гуморальної ланки адаптивного імунітету у дітей 1-ї групи мали статистично значущі статеві особливості. Так, у дівчаток, більш часто, ніж у хлопчиків, реєструвалося підвищення сироваткового рівня IgG і IgM, з трендом до більш високих показників, ніж у хлопчиків, що могло відображати вектор перебігу імунних реакцій з переважанням цитокінів Th2 спрямованості, а хлопчиків – Th1, негативним чином впливаючи на процеси остеогенезу у останніх [212].

Виявлені імунні зсуви у дітей 1-ї групи зумовили необхідність

дослідження характеру міжклітинної взаємодії, зокрема сироваткового вмісту цитокінів. Суперечливі факти про цитокіновий профіль дітей з частими тяжкими бронхітами [118], послужили підставою для дослідження деяких субстанцій, що мають різноспрямовану дію на Th1- і Th2-вектори імунітету і здатні впливати на процеси остеокластогенезу, стимулюючи або пригнічуючи його [212].

У дітей 1-ї групи була виявлена активація прозапальних імунних реакцій у вигляді достовірного збільшення середніх величин вмісту ФНП- $\alpha$  і ІФН- $\gamma$  в сироватці крові і зменшення ІЛ-10, а також тенденцією до підйому рівня ІЛ-6, що здатне негативно відбиватися на стані кісткової тканини [137]. При цьому звертало на себе увагу, що в статевому аспекті відхилення за всіма досліджуваними параметрами переважали у хлопчиків. Даний рівень цитокінів у хворих на РБ дітей з одного боку сприяв підтримці тривалого запального процесу в бронхах [57], а з іншого – призводив до посилення процесів кісткової резорбції [204].

При дослідженні вродженого імунітету у дітей 2-ї групи було виявлено посилення показників фагоцитозу, особливо виражене у дівчаток, зокрема відносно величини фагоцитарного числа, НСТ-тесту, індексу спонтанного НСТ-тесту, що сприяє втраті кісткової маси [67]. Стан адаптивного імунітету у дітей 2-ї групи характеризувався збільшенням числа пацієнтів з підвищеною кількістю Т-лімфоцитів, найбільш вираженим у хлопчиків. Реакції гуморальної адаптивної імунної відповіді у пацієнтів 2-ї групи супроводжувалися збільшенням числа дітей з підвищеним вмістом в сироватці крові ІgG, ІgM і загальних ІgE на фоні зниженої концентрації sІgA в слині, при цьому рівень ІgM був статистично значуще вище у дівчаток, на відміну від показників клітинної ланки імунітету, що характеризувало у них наявність більш високої активності Th2-вектору імунної відповіді.

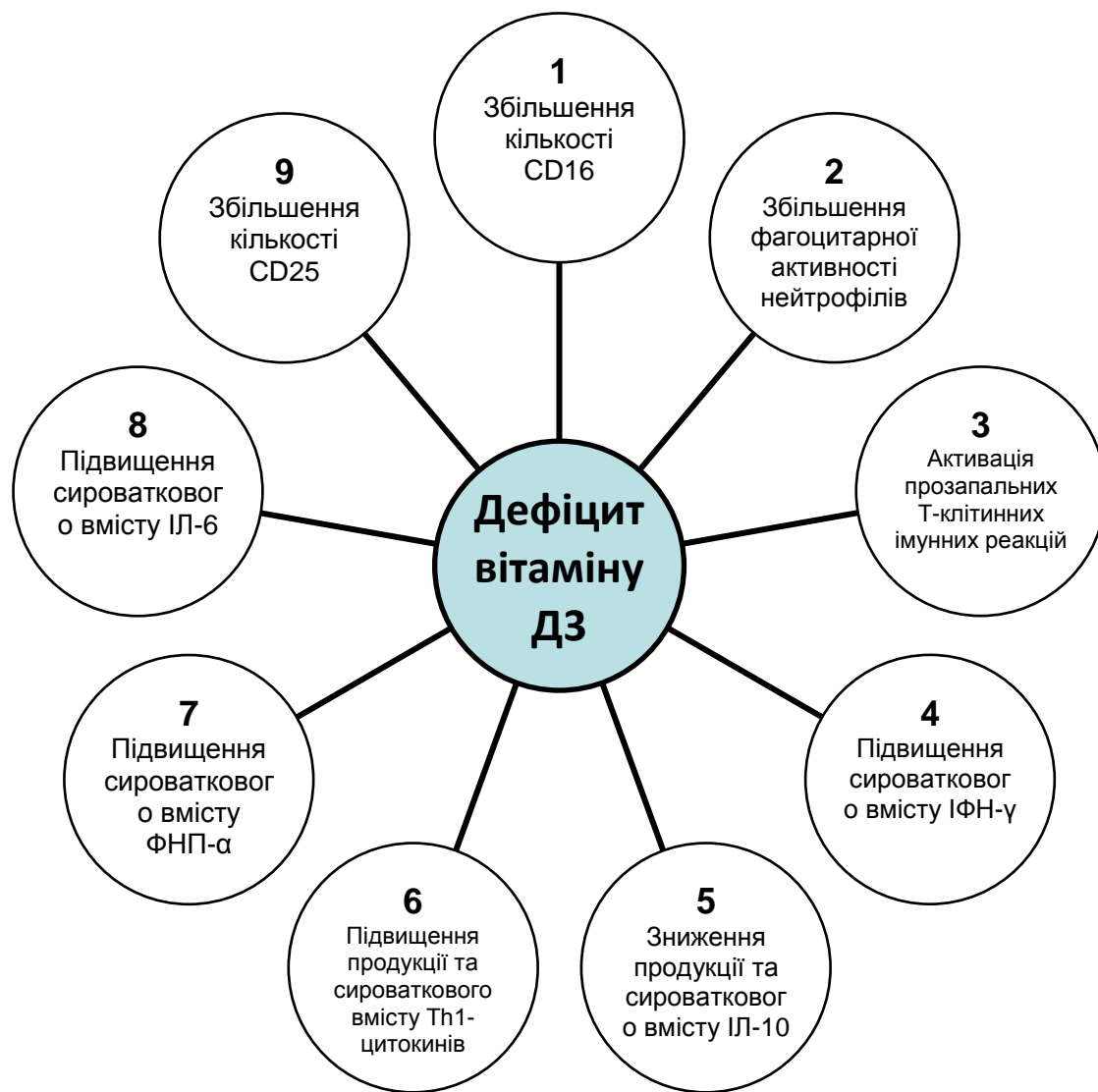
Таким чином, у дітей 2-ї групи мало місце збільшення показників адаптивного імунітету зі статистично значущими статевими

особливостями (посилення клітинної ланки у хлопчиків і гуморальної – у дівчаток), які відображали спрямованість імунних реакцій і були більш негативними для дівчаток, ніж для хлопчиків.

Цитокіновий профіль дітей 2-ї групи був представлений статистично значущим зниженням концентрації ІЛ-10 і збільшенням – ФНП- $\alpha$ . Однак, при розгляді статевих особливостей рівнів досліджуваних цитокінів було встановлено, що найбільш суттєві зсуви спостерігалися у дівчаток в вигляді статистично достовірного підвищення сироваткового вмісту ІЛ-6 і ФНП- $\alpha$ , зниження ІЛ-10. Відносно концентрації ІФН- $\gamma$  мала місце дисоціація між показниками у хлопчиків (підвищення) і у дівчаток (зниження). Враховуючи те, що ІЛ-6 і ФНП- $\alpha$  здатні посилювати деструкцію кісткової тканини при запаленні, а ІФН- $\gamma$  здатний пригнічувати остеокластогенез і має захисний ефект щодо кісткової деструкції [318], виявлені зміни рівнів цитокінів у дівчаток 1-ї групи є більш негативними щодо нормального формування скелету, ніж у хлопчиків.

Враховуючи, що всі діти, хворі на РБ та 70% дітей, хворих на БА, мали недостатність вітаміну Д, який активно приймає участь у функціонуванні системи імунітету [10], ситуація з впливом імунологічних змін на остеогенез пацієнтів 1-ї та 2-ї груп мала більш складний характер. Схематичне зображення взаємозв'язків недостатності вітаміну Д з встановленими імунними відхиленнями та їх впливом на стан кісткової тканини у дітей, хворих на РБ, наведені у рисунку 9.1, а у пацієнтів з БА – у рисунку 9.2.

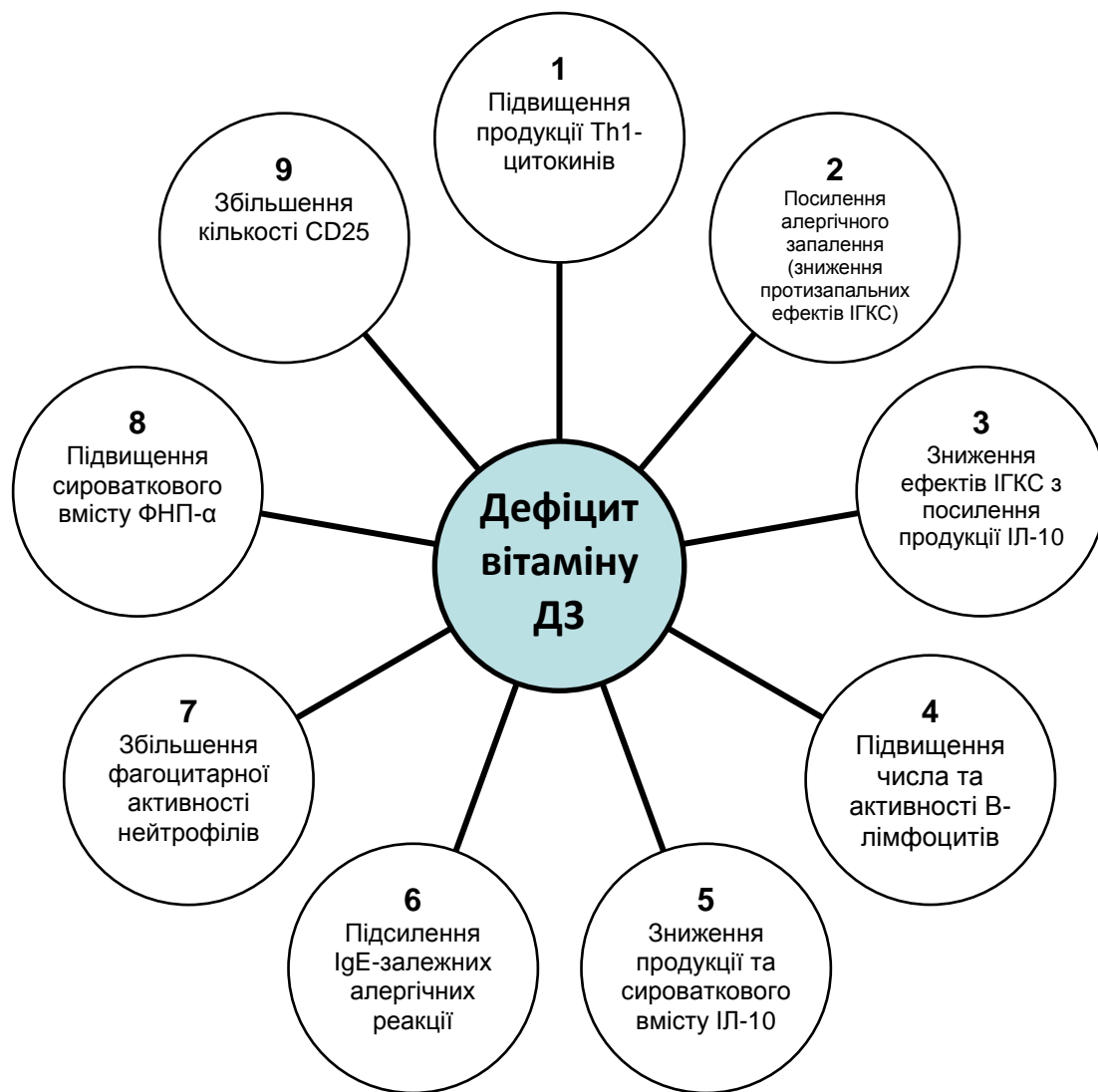
Як видно з рисунків, патогенез формування кісткових порушень у дітей, хворих на РБ або БА, є значно більш складним. Він полягає не тільки у безпосередньому впливі недостатності вітаміну Д та імунних зсувів на остеогенез, а й у реалізації таких ефектів гіповітамінозу Д, що налаштовують імунорегуляторний потенціал дитини на посилення запального процесу з подальшими розладами кісткового метаболізму, переважно у вигляді підвищеної резорбції.



### Вплив імунних порушень на процеси остеогенезу дітей, хворих на РБ

- підвищення резорбції мінерального матриксу кісткової тканини – 1, 5, 7, 8
- пригнічення синтезу остеобластів – 1, 4, 7
- активація остеокластів – 2, 3, 7, 5, 6, 8, 9
- підвищення синтезу остеокластів – 9
- підвищення резорбції колагенового матриксу кісткової тканини – 1, 5, 7, 8

Рис. 9.1. Взаємозв'язки недостатності вітаміну Д з імунними відхиленнями та їх вплив на стан кісткової тканини у хворих на РБ дітей.



**Вплив імунних порушень на процеси остеогенезу дітей, хворих на БА**

- підвищення резорбції мінерального матриксу кісткової тканини – 2, 3, 5, 7, 8
- пригнічення синтезу остеобластів – 1, 8
- активація остеокластів – 2, 3, 5, 6
- підвищення синтезу остеокластів – 4, 9
- підвищення резорбції колагенового матриксу кісткової тканини – 2, 3, 5, 7, 8

Рис. 9.2. Взаємозв'язки недостатності вітаміну Д з імунними відхиленнями та їх вплив на стан кісткової тканини у хворих на БА дітей.



Таким чином, зниження у дітей 1-ї та 2-ї групи в сироватці крові 25(OH)D має складний прямий і непрямий (через імунні механізми) негативний вплив на процеси формування кісткової тканини. В даній ситуації остеотоксичні імунологічні зсуви обумовлені як безпосередньо патологічним процесом у органах дихання, так і імуномодуючими ефектами дефіциту вітаміну Д.

Встановивши в процесі клінічного спостереження, що відсутність кісткових переломів у дітей, хворих на РБ або БА, не є показником достатнього остеогенезу, була оцінена ступінь впливу прозапальної імунної спрямованості на кісткову систему дітей з наявністю клінічної історії переломів для визначення зв'язку між цими явищами. Показники вродженого імунітету у дітей 1-ї групи і наявністю клінічної історії переломів майже в рівній мірі, як і у пацієнтів без неї, характеризувалися підвищенням фагоцитарної активності нейтрофілів за даними НСТ-тесту та його індексу, збільшенням кількості CD16+. Важливо відзначити, що у більшій кількості хлопчиків, в порівнянні з дівчатками, був підвищений індекс спонтанного НСТ-тесту, що характеризує у них збережену активність запального процесу.

У дітей 1-ї групи, що мали клінічно значиму історію переломів, була така ж прозапальна спрямованість імунних реакцій, як і у дітей без переломів, але з більш високими середніми величинами досліджуваних показників. Вона характеризувалася як у дівчаток, так і у хлопчиків, підвищенням сироваткового вмісту ФНП- $\alpha$  і зниженням – ІЛ-10, з більшою виразністю у останніх, що було несприятливим фактором через вплив ФНП- $\alpha$  на активацію остеокластів і хондроцитів з подальшою резорбцією кісткової і хрящової тканин [240]. Також негативним фактом було підвищення у хлопчиків вмісту ІЛ-6, що стимулює резорбцію кістки остеокластами [211]. В цілому, слід зазначити, що аналіз імунної системи у дітей 1-ї групи, які мають клінічно значущу історію переломів, показав, що вектори зсувів досліджуваних параметрів не мають істотних відмінностей при більш значних відхиленнях середніх значень.

У дітей 2-ї групи за наявності клінічно значущої історії переломів, мала місце така ж прозапальна спрямованість імунних реакцій, як і серед дітей без переломів. Відмінністю була наявність збільшення сироваткового вмісту ФНП- $\alpha$  у хлопчиків і відсутність у них зниження ІЛ-6 і збільшення ІФН- $\gamma$ .

Таким чином, аналіз показників імунної системи у дітей 1-ї і 2-ї груп спостереження, що мали клінічно значущу історією переломів, та й без неї, показав, що досліджувані параметри не мають істотних відмінностей, що вказує на незначний вплив імунних зсувів у дітей, хворих на РБ або БА, на частоту виникнення у них переломів кісток скелета. Для оцінки зв'язку виявлених змін імунної системи зі станом кісткового метаболізму і морфологічними особливостями МЦК проводився кореляційний аналіз отриманих результатів дослідження кісткової та імунної систем.

Було встановлено, що імунологічні дані у дітей обох статей 1-ї групи тісно пов'язані зі статистично значущими відхиленнями параметрів остеогенезу. Основним об'єднуючим мотивом всіх виявлених кореляційних взаємовідносин був зв'язок показників підвищеної активності запального процесу у дітей, що хворіють на РБ, з біохімічними і денситометричними проявами порушень кісткоутворення. Імунологічні особливості у дітей 2-ї групи мали сильну і середню кореляцію з біохімічними і денситометричними показниками стану кісткової системи. Незважаючи на те, що виявлені взаємини не дозволяли вибудовувати чіткі причинно-наслідкові зв'язки, їх численність і різноманітність надали підставу припускати спільну участь досліджуваних систем у розвитку наявних клініко-лабораторних патологічних відхилень.

У такій ситуації гіпотетично можна було припустити, що будь-яка (а не тільки інфекційна або алергічна) активація прозапальних імунних сигналів здатна підсилювати процеси кісткової резорбції. Отже, не можна було виключати той факт, що застосовувані найбільш часто для терапії та профілактики захворювань у дітей з частими повторними ГРЗ, імуностимулюючі лікарські засоби з імуностимулюючим потенціалом також могли впливати

на формування кісткової тканини шляхом як безпосередньої остеотоксичної дії самого препарату, так і опосередковано – у результаті реалізації своїх ефектів через імунологічні механізми.

Теоретичною основою цього припущення був той факт, що клітини, які резорбують кісткову тканину – остеокласти, розвиваються з гемопоетичних гранулоцитарно-макрофагальних попередників [214], а, отже, будь-який імунотропний препарат, що сприяє активації системи мононуклеарних фагоцитів, паралельно підсилює проліферацію остеокластів, призводячи до посиленого руйнуванню кісткових структур.

З іншого боку, у дітей, хворих на БА, до числа засобів, які потенційно мають остеотоксичні ефекти, відносилися медикаментозні препарати, що застосовуються регулярно і тривало з протизапальною метою – інгаляційні кортикостероїди. Остеотоксична дія системної глюкокортикоїдної терапії доведена вже давно [322], а от відносно використання ІГКС даний ефект є спірним, недостатньо з'ясованим і, ймовірно, залежним від дози лікарського засобу [156]. Ці позиції зумовили необхідність дослідження стану кісткової тканини у дітей 2-ї групи, в залежності від використання імуностимуляторів, і у дітей 2-ї групи, в залежності від використання ІГКС.

В результаті даного дослідження було встановлено, що діти, які отримували імуностимулюючі препарати, мали більш негативні показники біохімічних процесів остеогенезу – загального кальцію і продуктів деградації колагену 1 типу. Це характеризувало той факт, що імунна стимуляція в даному аспекті, можливо за рахунок додаткової активації факторів вродженого і адаптивного імунітету, посилювала кісткову резорбцію, а негативний ятрогенний вплив імуностимуляторів на остеогенез у дітей 1-ї групи був значним. Особливо негативним був той факт, що майже всі випадки вторинного гіперпаратиреозу були зареєстровані у дітей, які отримували імуностимулятори. При цьому за більшістю показників результати у хлопчиків були гірші, ніж у дівчаток,

щодо підвищеної резорбції як мінерального, так і колагенового матриксу кістки. У дівчаток достовірних відхилень в рівнях маркерів кісткового метаболізму не було встановлено, що вказувало на велику небезпеку розвитку остеотоксичних ефектів імуностимулюючої терапії у пацієнтів чоловічої статі, які хворіють на РБ. Статистично значущих відмінностей в сироватковому рівні 25(OH)D в залежності від використання імуних стимуляторів встановлено не було.

Також у дітей 1-ї групи, які отримували імуностимулюючі лікарські препарати, було виявлено більшу кількість випадків зниженої МЩК в порівнянні з дітьми, які не отримували лікарські засоби подібної дії. В цілому, слід зазначити, що у хлопчиків 1-ї групи, які отримували імуностимулюючі лікарські засоби, процеси остеогенезу були негативно змінені більшою мірою, ніж у дівчаток.

При порівняльній оцінці стану кісткової системи у дітей 2-ї групи, які отримували або не отримували ІГКС, було виявлено відсутність даних про зміни більшості показників кісткового метаболізму (крім активності ЛФ) в залежності від використання середніх доз ІГКС. Більша кількість дітей 2-ї групи, які отримували ІГКС і мали підвищений рівень активності ЛФ, опосередковано могла вказувати на посилення кісткової резорбції і була фактором, що визначає необхідність моніторингу даного показника у пацієнтів, хворих на БА, які отримують ІГКС, для з'ясування його діагностичної суті в кожному конкретному клінічному випадку.

Серед хлопчиків, які отримували ІГКС, статистично значуща різниця була знайдена відносно збільшення числа дітей з дефіцитом вітаміну Д, що може характеризувати не тільки вплив медикаментозного лікування на дану речовину, а й демонструвати його участь у формуванні тяжкої БА [268], так як ІГКС регулярно отримували діти з більш тяжким перебігом основного захворювання. Дівчатка, які отримували ІГКС, не мали статистично значущих відмінностей біохімічних маркерів остеогенезу.

Аналіз результатів дослідження біохімічних показників, які характеризують процеси кісткового метаболізму у дітей, хворих на БА, продемонстрував, що використання ІГКС в середніх рекомендованих дозах протягом як мінімум 6 місяців не супроводжувалося порушенням кальцій-фосфорного обміну і формування кісткової тканини, що узгоджується з даними Е. Н. Морозова, М. М. Каладзе (2012), які експериментально встановили, що уповільнення остеогенезу і хондрогенезу при застосуванні ІГКС менш значно, ніж за відсутності адекватного лікування БА препаратами базисної терапії [24].

Статистично значущої різниці в стані МЦК у дітей залежно від використання ІГКС не було виявлено. Однак звертав на себе увагу той факт, що діти, які не отримували ІГКС, мали незначно більше число негативних відхилень МЦК, що підтверджувало негативний вплив алергічного запалення на кісткову тканину при БА, терапія якої проводилася без включення необхідних протизапальних компонентів. Тому, виявленні статистично значущі відхилення досліджуваних параметрів характеризували загальний негативний вплив неконтрольованої БА на фізіологічний перебіг остеогенезу.

Результати дослідження впливу терапевтичних заходів на стан кісткової системи дітей 1-ї групи продемонстрували, що використання імунної стимуляції, заснованої на посиленні макрофагальної і клітинної ланки природженого та адаптивного імунітету негативно відбивалося на деяких параметрах кальцій-фосфорного обміну і метаболічного забезпечення остеогенезу, а також було асоційоване з меншими показниками МЦК кісток скелета. Застосування пацієнтами 2-ї групи ІГКС в середніх терапевтичних дозах не супроводжувалося негативними змінами ні параметрів кальцій-фосфорного обміну і метаболічного забезпечення остеогенезу, ні морфологічними змінами структури кісткової тканини.

У зв'язку з наявністю у пацієнтів, хворих на РБ або БА, відхилень фізіологічного перебігу остеогенезу, як асоційованих з впливом факторів зовнішнього середовища, так і тих, що безпосередньо залежать від стану здоров'я (наявність захворювання, тяжкість його перебігу, вибір проведеної терапії тощо) виникла необхідність у розробці інформативного діагностичного інструменту для первинного виявлення можливих відхилень кальцій-фосфорного обміну і формування кісткової тканини з подальшим динамічним контролем ефективності використовуваних лікувально-профілактичних та реабілітаційних програм.

Виконання цих завдань здійснювалося шляхом створення математично-статистичної схеми прийняття рішень, побудованої за результатами, отриманими в процесі проведеного дослідження. Етапи побудови діагностичної програми включали використання наявних статистичних розрахунків, формування висновків в рамках ймовірнісної моделі, інтерпретацію математично-статистичних даних стосовно реальної клінічної ситуації з наступним прийняттям відповідного практичного вирішення.

Враховуючи наявність встановлених нами статевих особливостей остеогенезу, виявлених у дітей груп спостереження, діагностичні таблиці будувалися окремо для хлопчиків і для дівчаток. Для зручності використання критерії в таблицях були згруповані за видами діагностичних процедур – клініко-анамнестичні, біохімічні, денситометричні та імунологічні. Можливість їх роздільного використання дозволила застосовувати дані таблиці на різних рівнях (первинному, вторинному) надання медичної допомоги.

При порівняльному аналізі діагностичних таблиць у хлопчиків і дівчаток 1-ї групи звертав на себе увагу той факт, що у пацієнтів чоловічої статі кількість інформативних критеріїв була більш великою за рахунок біохімічних показників, що необхідно враховувати при формуванні програми діагностичного обстеження кожної конкретної дитини.

Інформативні клініко-анамнестичні критерії, що характеризували вплив частішої захворюваності на розвиток порушень остеогенезу демонстрували, що часті повторні епізоди інфекційної запальної патології респіраторного тракту і ЛОР-органів у дітей 1-ї групи були чинником, який негативно впливає на кісткову тканину. Статеві відмінності в даному випадку були не істотні і стосувалися тільки цифрових величин інформативності та діагностичних коефіцієнтів, але не впливали на кінцеву значимість ознак.

З даними особливостями тісно перетинався такий більш складний критерій як використання імуностимулюючих засобів, який включав в себе наявність у дитини частішої захворюваності (як вихідної причини призначення імунотропних препаратів) і додаткового ятрогенного остеотоксичного впливу медикаментозного лікування на кісткову тканину. Тільки для дівчаток були інформативними такі анамнестичні ознаки як наявність рекурентних або хронічних запальних захворювань в сімейному анамнезі і комбінація РБ з супутніми захворюваннями з боку серцево-судинної системи. Даний факт слід враховувати, приймаючи до уваги встановлений зв'язок дефіциту вітаміну Д з кардіологічною і судинною патологією [224].

Тільки для хворих на РБ хлопчиків інформативними були критерії, більш тісно пов'язані з патологією кісткової системи – наявність клінічно значущої історії переломів і порушень постави. Це вказує на те, що переломи або їх відсутність не є маркером можливих порушень (або їх відсутності) кісткової системи у дівчаток, що слід враховувати в процесі діагностичного пошуку.

Звертали на себе увагу і статеві відмінності в інформативності антропометричних показників у дітей 1-ї групи. У хлопчиків маркерами наявності кісткових порушень були збільшення зросту, а також будь-які коливання ІМТ – як у бік збільшення, так і у бік зменшення. Поясненням даної особливості може бути той факт, що збільшення зросту

асоційоване з підвищеною активністю соматотропного гормону (СТГ) [163]. Так як фізіологічно СТГ є не тільки стимулятором лінійного зросту, а й імуногенезу (зокрема – гормонів тимусу), будучи, по суті, прозапальним гормоном [275], то у хлопчиків 1-ї групи часті ГРЗ в комбінації з можливим збільшенням активності СТГ могли підсилювати прозапальне налаштування імунітету, а, отже – підвищували резорбцію кісткової тканини, що і було встановлено в даному дослідженні.

У дівчаток 1-ї групи до інформативних антропометричних показників відносилися тільки коливання ІМТ, при цьому нормальні параметри зросту і маси тіла були інформативними критеріями відсутності кісткових порушень. Враховуючи таку інформативність ІМТ у визначенні вірогідних порушень остеогенезу у пацієнтів 1-ї групи, слід рекомендувати педіатрам при дослідженні фізичного розвитку дітей звертати увагу на даний показник, а не тільки на традиційні масо-ростові параметри.

При аналізі біохімічних критеріїв у дівчаток 1-ї групи було встановлено 6 інформативних ознак, а у хлопчиків – 8. В цілому визначення біохімічних маркерів кісткового метаболізму містило значущу діагностичну інформацію і повинно використовуватися у дітей в комплексному обстеженні при діагностиці кісткових порушень.

Найбільш інформативним методом визначення стану кісткової тканини у дітей обох статей було проведення DXA-обстеження. Актуальність цього підходу додавав той факт, що більшість досліджень з використанням DXA у дітей при різних патологічних станах проводилося в основному у зв'язку з переломами [89], мало торкаючись дітей із захворюваннями органів дихання. Так як, технічні та вікові обмеження даного методу звужували діапазон його застосування, зростала практична значущість інших взаємопов'язаних діагностичних критеріїв, представлених у пропонованих нами таблицях, що включають клініко-лабораторні ознаки порушень кальцій-фосфорного обміну та остеогенезу у дітей, хворих на РБ або БА, залежно від статі.



Аналізуючи діагностичні таблиці дітей 2-ї групи звертав на себе увагу той факт, що у пацієнтів чоловічої статі кількість інформативних критеріїв була більшою за рахунок біохімічних показників. У хлопчиків було більше клініко-анамнестичних ознак, а у дівчаток – імунологічних, що необхідно враховувати при формуванні діагностичної програми обстеження кожної конкретної дитини.

Склад клініко-анамнестичних ознак демонструє, що часті гострі інфекційні захворювання респіраторного тракту однаковою мірою була несприятлива для кісткової системи як хлопчиків, так і дівчаток. При цьому, особливістю анамнестичних критеріїв у хворих на БА дівчаток, як і у пацієнток 1-ї групи, є наявність супутніх захворювань з боку серцево-судинної системи, що слід враховувати при диспансеризації даної групи дітей.

Суттєвою була різниця в кількості інформативних антропометричних критеріїв: у хлопчиків їх було 7, а у дівчаток – 2, що свідчить про більшу значущість контролю фізичного розвитку серед хворих на БА пацієнтів чоловічої статі. У них будь-яке відхилення параметрів фізичного розвитку від нормативних показників у бік збільшення або зменшення могло асоціюватися з порушенням остеогенезу. У дівчаток же діагностичне значення мало тільки підвищення зросту і зниження маси тіла.

Таким чином, високий зріст у дітей 2-ї групи обох статей, також як у хлопчиків 1-ї групи, може бути відображенням ризику розвитку кісткових порушень.

Не виключено, що у пацієнтів, хворих на БА, це пов'язано з тим, що асоційована з високим лінійним зростом підвищена активність СТГ сполучена з збільшеним ризиком розвитку гиперергічних станів, зокрема – БА [280]. Таким чином, у дітей 2-ї групи обох статей високий зріст не був синонімом нормального остеогенезу.

Серед інформативних статевих відмінностей біохімічних критеріїв слід звернути увагу на наявність діагностичної значущості у хлопчиків з

2-ї групи (як і з 1-ї) такого показника як підвищення сироваткової концентрації ПТГ. У дівчаток даний показник не був інформативним. При цьому у дівчаток, хворих на БА, на відміну від РБ, діагностичне значення мало зниження сироваткового вмісту загального кальцію.

Інформативні імунологічні критерії у дітей 1-ї групи були відображенням негативного впливу частоті високої активності імунних процесів при рекурентному характері запалення на формування кісткової тканини, а у дітей 2-ї групи – наявності хронічного алергічного запалення. Це обумовлює важливість і необхідність контролю як клінічного перебігу даних захворювань, так і стану прозапальних імунологічних процесів, які мають місце не тільки в гострому періоді [32].

Отримані математичні дані про значущість різних клініко-лабораторних та інструментальних досліджень для своєчасної діагностики ранніх порушень формування кісткової тканини продемонстрували необхідність вдосконалення методів кількісної оцінки МЦК у дітей. При неможливості проведення даного обстеження (організаційної, методологічної або медичної) для виявлення і подальшої верифікації встановлених порушень необхідне більш широке впровадження біохімічних методів, які відображають процеси остеосинтезу та кісткової резорбції та є маркерами кісткового метаболізму.

Дана позиція підтримується різними експертами, які вказують, що при оцінці ризику порушень остеогенезу, лікарі повинні враховувати не тільки МЦК, а й наявність клінічних та лабораторних (біохімічних) факторів ризику, а також якісні характеристики кісткового метаболізму [105].

Використання вищевказаних лабораторних критеріїв із запропонованих діагностичних таблиць дозволяло оцінювати ефективність процесу лікування порушень кальцій-фосфорного обміну і остеогенезу у дітей, хворих на РБ або БА, оскільки в клінічній практиці динамічні зміни МЦК у відповідь на проведену терапію мають тривалий

період, в той час як рівні маркерів кісткового метаболізму змінюються більш швидко [190].

Об'єднавши встановлені в дослідженні клініко-лабораторні та денситометричні ознаки, ми рекомендували діагностичний алгоритм пошуку ранніх стадій порушень кальцій-фосфорного обміну та остеогенезу у дітей, який повинен включати наступні етапи: оцінка способу життя і харчування пацієнтів, хворих на РБ або БА, для визначення щоденного надходження кальцію і вітаміну Д в організм дитини; при виявленому порушенні – дослідження сироваткового вмісту вітаміну Д, ПТГ; при відхиленні даних параметрів – дослідження остеокальцину, активності ЛФ, продуктів деградації колагену 1 типу, DXA-обстеження; якщо одержаних результатів виявиться недостатньо для встановлення діагнозу – дослідження вмісту у сироватці крові активної форми вітаміну Д  $1,25\alpha(\text{OH})_2\text{D}$  (рис. 9.3).

Такий підхід дає можливість максимально повно реалізувати пошуковий напрямок діагностичного процесу і сконцентрувати увагу лікаря на інших можливих причинах порушень формування кісткової системи у дитини – спадкових, ренальних, метаболічних тощо, сприяючи підвищенню ефективності лікувально-профілактичних і реабілітаційних заходів.

У цій ситуації перевага повинна була віддаватися тим лікарським і режимним рекомендаціям, які мають чіткі точки прикладання до виявлених в даному дослідженні основних відхилень у формуванні здорової кісткової системи. У процесі виконання даної стратегії виникали різні тактичні складності, подолання яких складалося в логічний алгоритм дій лікаря і визначало ефективність лікувально-профілактичних заходів, а також їх динамічну гнучкість при будь-яких змінах стану пацієнта або перебігу основного захворювання.



Рис. 9.3 Етапи алгоритму діагностичного пошуку ранніх стадій порушень кальцій-фосфорного обміну та остеогенезу у дітей.

До числа основних тактичних складнощів вибору лікувально-профілактичної стратегії у дітей, хворих на РБ або БА, належали такі:

- велика кількість статистично значущих факторів, здатних негативно впливати на кальцій-фосфорний обмін і процеси остеогенезу у дітей, хворих на РБ або БА, що визначало безліч можливих векторів терапевтичного впливу і створювало небезпеку поліпрагмазії;

- необхідність збереження балансу між підвищеним резорбтивним характером остеогенезу, властивим дитячому віку, що забезпечує посилений кістковий оборот для нормального лінійного росту кісток скелету, і посиленням кісткової резорбції під впливом частого або тривалого запального процесу;

- тісний взаємозв'язок процесів osteo- і імуногенезу, що обмежував використання деяких терапевтичних інструментів і, в той же час, вимагав корекції остеотоксичної дії застосовуваних для контролю основного захворювання медикаментозних засобів (імуностимуляторів, кортикостероїдів тощо);

- невизначеність деяких діагностичних змінних, наприклад, норми сироваткової концентрації 25(OH)D, значення МЩК кісток скелета у дітей віком до 6 років, що призводило до ускладнення оцінки вихідного стану кісткової системи у дітей, хворих на РБ або БА, і утруднення динамічного контролю ефективності проведених лікувально-профілактичних заходів;

- наявність статевих особливостей кальцій-фосфорного обміну та остеогенезу у дітей, хворих на РБ або БА, що вимагало різних діагностичних та лікувально-профілактичних підходів окремо для хлопчиків і дівчаток;

- невизначеність в достатніх добових дозах споживання остеотропних речовин у дітей та їх корекції в умовах наявності рекурентних або хронічних запальних захворювань;

- відсутність або недостатня інформативність у більшості дітей маніфестних клінічних проявів кісткового дефіциту, властивих дорослим –

болю в кістках і суглобах, прогресивного зниження зросту, частих переломів трубчастих кісток і компресійних переломів хребта, що зменшувало значущість проблеми для батьків і знижувало прихильність до необхідних лікувально-профілактичних заходів.

Рішення перерахованих вище завдань мало ґрунтуватися на даних, які мають достатню доказову базу щодо ефективності та безпеки обраних лікувально-профілактичних заходів, бути легко здійсненним в амбулаторних умовах, враховувати соціально-побутові та культурні особливості пацієнтів.

В якості основних напрямків лікувально-профілактичної стратегії були обрані наступні положення:

- успіх проведеної остеотропної терапії та профілактики неможливий без адекватного контролю основних захворювань (РБ або БА), компоненти патогенезу яких асоційовані з патологічними зсувами у формуванні кісткової тканини;

- модифікація режиму життя і харчування з урахуванням поточних особливостей стану здоров'я дитини – основа фізіологічного функціонування механізмів остеогенезу в різних несприятливих умовах;

- медикаментозна корекція ключових компонентів формування кісткової тканини, порушених при РБ і БА, що виключало негативний вплив на перебіг респіраторної патології та імунних процесів;

- лікувально-профілактичні заходи повинні були враховувати можливі остеотоксичні ефекти медикаментозної терапії та профілактики, що застосовуються для контролю основних захворювань (РБ і БА);

- можливість динамічної зміни доз і режимів використання медикаментозних остеотропних засобів у різних умовах спостереження за дитиною (гостре захворювання, період реконвалесценції, поліпшення стану, різні пори року тощо), внаслідок тривалого періоду застосування запропонованих заходів.

Формування комплексної терапевтичної програми включало як

медикаментозне втручання, так і корекцію всіх встановлених у дослідженні недоліків способу та режиму життя пацієнтів, хворих на РБ або БА. Враховуючи зниження часу перебування на сонячному світлі як дітей 1-ї та 2-ї груп, для них були визначені рекомендації щодо збільшення необхідної інсоляції, як фізіологічного джерела вироблення вітаміну Д [21].

Так як основним джерелом вітаміну Д є його вироблення в шкірі під впливом ультрафіолету сонячних променів, які діють на дитину, що проживає в помірному поясі, в середньому від 1000 до 1500 годин навесні, влітку і восени [165]. Для забезпечення кісткоутворюючих процесів в організмі дорослої людини досить впливу на шкіру однієї мінімальної еритемної дози УФ-випромінювання (невелике почервоніння шкіри через 24 години після впливу), що призводить до вироблення від 10000 до 25000 МО вітаміну Д, тобто дія прямих сонячних променів на шкіру обличчя та передпліччя опівдні влітку на широті Великобританії протягом 30 хвилин здатна створювати еквівалент близько 2000 МО вітаміну Д у будь-якої людини зі світлою шкірою і два чи три таких впливу сонячного світла на тиждень достатньо для досягнення адекватного рівня вітаміну Д [165].

У той же час слід було враховувати, що на продукцію вітаміну Д в шкірі суттєво впливає географічна широта місця проживання, пора року або час доби. Проживання на місцевості, яка розташована північніше  $33^{\circ}$  північної широти і південніше  $33^{\circ}$  південної широти значно знижує синтез вітаміну Д в шкірі і призводить до його дефіциту протягом більшої частини зими. Місто Запоріжжя розташоване на  $47^{\circ}50'16''$  північної широти, що створює його жителям умови для формування недостатнього синтезу вітаміну Д [165]. У дітей 6-12 років, які мешкають в Піттсбурзі (північна широта  $40^{\circ}27'00''$ , тобто південніше ніж Запоріжжя). При обстеженні влітку і взимку була виявлена недостатність вітаміну Д у 14,3% і 32,5% цих дітей, відповідно, незважаючи на середнє дієтичне споживання вітаміну Д 400 МО / добу, що на думку авторів було недостатнім для підтримки нормального вітамін-Д-статусу [173].

У географічних умовах Запорізького регіону для отримання здоровим дітям добової дози вітаміну Д під впливом прямих сонячних променів у квітні-травні достатньо 20 хвилин щоденного опромінення відкритих частин тіла в літньому одязі. Однак, зробивши поправку на наявний дефіцит вітаміну Д у дітей, хворих на РБ або БА, проживання в промисловому місті зі ймовірним зниженням інтенсивності інсоляції через забруднення атмосфери, використання одягу, то даний час слід збільшити в 2 рази, тобто до 40 хвилин на добу в травні, в літні місяці та у вересні. Дитина повинна перебувати під прямими сонячними променями до 10 годин ранку або після 17 години вечора.

Враховуючи, що на географічній широті Запоріжжя, достатня інсоляції можлива тільки 5 місяців у році, за рекомендаціями експертів Інституту медицини США, а також Американської академії педіатрії (2010) [72] не слід було покладатися лише на ультрафіолет сонячного світла для забезпечення екзогенного вироблення 25(OH)D, що, в свою чергу, обумовлювало необхідність профілактичного призначення ендогенного вітаміну Д.

Для посилення позитивного ефекту інсоляції на рівень забезпеченості вітаміном Д та здоров'я кісток у періоди активного росту дітей, хворих на РБ або БА, їм необхідно забезпечувати оптимальний рівень дієтичного споживання кальцію в продуктах харчування. Доведено, що саме в дитячому віці дієта, яка забезпечує максимальне надходження кальцію, білків, магнію, обмеження надходження натрію і фосфору є основним фактором для оптимального розвитку кісткової тканини [247]. Надходження цих нутрієнтів, крім продуктів харчування, дітям, хворим на РБ або БА, повинно бути забезпечено за рахунок вітамінно-мінеральних комплексів. Частина дітей, хворих на БА, з-за сенсibiliзації до білків коров'ячого молока не вживає або обмежує вживання молочних або інших перерахованих вище продуктів, що негативно позначається на процесах накопичення мінеральної кісткової маси, обумовлюючи необхідність



додаткового введення солей кальцію. Дані умови слід обов'язково враховувати при складанні харчових раціонів дітям, хворим на РБ або БА [68]. Важливе значення і позитивний ефект для збільшення МЦК мають освітні програми з батьками та дітьми шкільного віку про важливість вживання продуктів, багатих кальцієм і вітаміном Д [65].

Однак, у зв'язку з тим, що в Україні молоко вживається в натуральному вигляді – без додавання вітаміну Д і кальцію, то для дітей не є абсолютно виправданими рекомендації з виключно аліментарного (харчового) задоволення потреби в даних остеотропних речовинах [22]. За даними Л. В. Квашніної з співавт. (2009) [11] майже 80% українських першокласників отримують недостатньо збалансоване харчування, в якому має місце виражений дефіцит кальцію.

Зниження фізичної активності, необхідної для формування оптимальної щільності кісткової тканини [132] у хворих на РБ або БА дітей (в тому числі через часті пропуски / звільнень уроків фізичної культури у школярів) зумовило рекомендації щодо її посилення, що було здатне позитивно впливати на збільшення МЦК [62]. Необхідність достатнього надходження до організму дітей 1-ї та 2-ї груп пластичних речовин для формування кісткової тканини [3] зумовила створення рекомендацій з модифікації характеру харчування. В якості основних дієтичних джерел кальцію було рекомендовано використовувати молочні продукти в еквіваленті 400 мл коров'ячого молока на добу, що, за сучасними даними [276, 303] є достатнім для більшості дітей.

Таким чином, недостатнє вироблення вітаміну Д в шкірі під дією сонячного світла у дітей, що проживають в Північній півкулі північніше 40-ї паралелі (куди відноситься і місто Запоріжжя), обумовлює необхідність корекції забезпеченості вітаміном Д шляхом його додаткового дієтичного споживання у складі вітамінних добавок [166], що і було рекомендовано дітям, хворим на РБ або БА. Рекомендації були засновані на даних Клінічного Практичного керівництва Міжнародного

Ендокринологічного Товариства [144], згідно з яким пацієнтам з ризиком розвитку дефіциту вітаміну Д показано дієтичне споживання вітаміну Д.

У зв'язку з цим, було рекомендовано обов'язкове додаткове застосуванні медикаментозних препаратів, які містять солі кальцію і вітамін Д, мінімальний рівень щоденного споживання якого у дітей визначався в межах 400 МО / добу [238]. В Україні, за даними В. В. Поворознюка і Н. І. Балацької (2012) середній рівень споживання кальцію і вітаміну Д у дітей шкільного віку є нижче рекомендованих норм і становив  $616,0 \pm 13,8$  мг / добу для кальцію і  $88,08 \pm 11,1$  МО / добу для вітаміну Д [37], тому підтримка оптимального рівню сироваткової концентрації 25(OH)D не могла бути досягнутою без додаткового прийому вітаміну [12], що ми і реєстрували при обстеженні пацієнтів груп спостереження.

Місячне застосування вітаміну Д<sub>3</sub> в дозі 2000 МО на добу з введенням підтримуючої дози 1000 МО на добу пов'язане з тим, що при використанні вітаміну Д<sub>3</sub> протягом 30 діб він накопичується в ретикулоцитах, що підтримують фізіологічний рівень цього вітаміну в організмі протягом 2-3 місяців після закінчення прийому. За рекомендацією Л. В. Квашніної з співавт. (2011) [13] добова доза вітаміну Д<sub>3</sub> не перевищувала 10 фізіологічних доз (500 МО), тобто 5000 МО.

Запропонований нами розрахунок необхідного споживання вітаміну Д<sub>3</sub> 2000 МО / добу ґрунтувався на клінічних рекомендаціях Міжнародного ендокринологічного товариства, які вказують, що здоровим дітям у віці 1-18 років необхідно 600-1000 МО вітаміну Д на добу [144] і положеннях Національного протоколу з лікування пацієнтів з рахітом, де вказано, що діти, які часто хворіють на ГРЗ, повинні отримувати 4000 МО вітаміну Д на добу [26]. Доведено, що застосування 2000 МО / добу вітаміну Д для підтримки рівня в крові вище 30 нг/мл у дітей вікової групи 1-18 років є ефективним і безпечним лікувальним заходом [253]. Те ж стосується і дівчаток препубертантного віку, які отримували еквівалент 2000 МО / добу

вітаміну Д протягом 1 року і мали поліпшення скелетних параметрів без будь-яких побічних ефектів [139].

Для попередження можливих негативних ефектів запропонованої терапії в дослідженні не перевищувалися максимальні добові дози споживання вітаміну Д для дітей, затверджені Інститутом здоров'я США [181] як допустимі максимальні дози вітаміну Д для дітей 4-8 років – 3000 МО / добу, а для дітей 9 років і старше – 4000 МО / добу. Паралельно для оцінки безпеки розробленої терапії здійснювався біохімічний моніторинг [287] кальцій-фосфорного обміну протягом перших 4 тижнів терапії.

Корекція харчового споживання кальцію здійснювалась з урахуванням додаткового введення вітаміну Д, солей кальцію [11] і особливостей підвищеного всмоктування і активного метаболізму кальцію у дітей препубертатного віку [69, 71]. Беручи до уваги перераховані вище умови і ґрунтуючись на рекомендаціях Інституту медицини США [181] був встановлений рекомендований діапазон додаткового введення кальцію в дієту дітей, хворих на РБ або БА. За рекомендаціями Інституту Медицини США (2011) [181] для дітей 4-8 років необхідно щодня 1000 мг кальцію з верхнім допустимим рівнем споживання – 2500 мг, 9-18 років – 1300 мг з верхнім допустимим рівнем споживання – 3000 мг. Після початку прийому солей кальцію контроль біохімічної відповіді, за рекомендаціями Американської Академії педіатрії, необхідно було здійснювати через 12 тижнів [314].

Через 4 тижні після початку терапевтичних заходів статистичні значущі позитивні зміни у дітей 1-ї групи відзначалися відносно показників активності ЛФ, остеокальцину і сироваткового рівня 25(OH)D, що узгоджується з даними Л. В. Квашніної і Т. А. Поліщук (2010), отриманими у дітей раннього віку з патологією опорно-рухового апарату [14]. Перелічені маркери були найбільш ранніми і динамічними показниками, які характеризували процес відновлення кальцій-фосфорного

обміну, що слід використовувати в практичній діяльності для моніторингу ефективності остеотропної терапії.

Дослідження, які були проведені через 12 тижнів після початку терапевтичних заходів продемонстрували прогресивне поліпшення досліджуваних процесів і достовірні метаболічні зсуви у ставленні сироваткових показників загального кальцію, активності ЛФ, остеокальцину, ПТГ, продуктів деградації колагену 1 типу. Слід звернути увагу, що першими відновлювалися маркери, які характеризують стан кальцій-фосфорного обміну – два показника зниження утворення кісткової тканини (активність ЛФ і остеокальцин), а також 25(OH)D. Зміна вмісту решти параметрів, в тому числі тих, що відповідають за гормональне забезпечення остеогенезу та формування колагенового матриксу кістки були менш динамічними, що обумовлює необхідність їх оцінки не раніше, ніж за 12 тижнів від початку проведених терапевтичних заходів.

Можливо, що більш тривале відновлення показників сполучнотканинного компонента кісткової тканини було пов'язане з обраною методикою переривчастого застосування вітаміну Д, в той час як одноразове застосування великих доз вітаміну Д асоційоване з більш швидким збільшенням вмісту С-телопептиду колагену [74].

Вказуючи на статеві особливості відповіді на проведені лікувальні заходи слід зазначити, що серед хворих на РБ пацієнтів до кінця 1 місяця терапії статистично значуще поліпшення досліджуваних показників відзначалося тільки у хлопчиків – щодо активності ЛФ, остеокальцину. Відсутність швидкої динаміки маркерів кісткоутворення (активності ЛФ і остеокальцину) у дівчаток свідчило про більш уповільнені темпи відновлення метаболічних характеристик кальцій-фосфорного обміну у пацієнтів жіночої статі. Водночас до 12 тижнів терапії статистично значуще відновлення цільових рівнів досліджуваних параметрів досягалося і у хлопчиків, і у дівчаток в однаковій мірі.

Таким чином, динамічне дослідження маркерів кісткового

метаболізму з метою оцінки ефективності проведеної терапії було інформативною методикою для хлопчиків вже через 4 тижні від початку лікувальних заходів, а для дівчаток – тільки через 12 тижнів.

Використання запропонованої схеми нутритивної та медикаментозної корекції протягом 24 тижнів дозволило статистично значимо поліпшити всі досліджувані показники мінерального та гормонального забезпечення кальцій-фосфорного обміну у дітей 1-ї групи незалежно від статі пацієнтів. В результаті проведених лікувально-профілактичних заходів зазначалося статистично значуще поліпшення МЩК як у хлопчиків, так і у дівчаток. У останніх не було достовірних змін тільки відносно МЩК хребта в L4. У цілому отримані дані свідчили про ефективність запропонованої корекції. Збережені епізоди зниженої МЩК у дітей, хворих на РБ, супроводжувалися нормалізацією біохімічних параметрів кальцій-фосфорного обміну і гормональної регуляції остеогенезу і могли бути результатом відносно раннього проведення контрольного дослідження DXA.

При обстеженні дітей 2-ї групи через 4 тижні від початку лікувально-профілактичних заходів статистично значуще збільшилася кількість дітей, які досягли цільових значень щодо активності ЛФ, остеокальцину, продуктів деградації колагену 1 типу. Через 12 тижнів спостереження відзначалося статистично значуще відновлення нормальних параметрів всіх досліджуваних маркерів. Таким чином, оптимальний термін контролю біохімічних характеристик кальцій-фосфорного забезпечення остеогенезу у хворих на БА дітей дорівнював 12 тижням з можливістю отримання попередньої інформації через 4 тижні.

Дослідження статевих особливостей відновлення біохімічних параметрів остеогенезу показало, що через 4 тижні від початку терапії позитивні статистично значущі зсуви досліджуваних параметрів були зареєстровані у відношенні до активності ЛФ, остеокальцину, як у хлопчиків, так і у дівчаток. Також як у дітей, хворих на РБ, зміна рівня продуктів деградації колагену не була статистично значущою, а, отже, не

могла розглядатися як ранній маркер оцінки ремоделювання сполучнотканинної основи кістки.

При оцінці досліджуваних маркерів через 12 тижнів цільових значень досягли хлопчики та дівчатка 2-ї групи щодо вмісту загального кальцію, активності ЛФ, остеокальцину, продуктів деградації колагену 1 типу, 25(OH)D в сироватці крові. Наші результати не узгоджуються з даними С. М. Weaver і співавт. (2008), отриманими при використанні комбінації кальцій – вітамін Д у здорових дівчат-підлітків [307].

Використання запропонованої нами схеми нутритивної та медикаментозної корекції протягом 24 тижнів дозволило статистично значуще поліпшити всі досліджувані показники мінерального та гормонального забезпечення кальцій-фосфорного обміну у хворих на БА дітей незалежно від статі пацієнтів.

В результаті проведених лікувально-профілактичних заходів зазначалося поліпшення МЦК у дітей 2-ї групи, як у хлопчиків, так і у дівчаток, що свідчило про ефективність запропонованої корекції. У хлопчиків не відзначалося жодного епізоду зниження МЦК хребта в L4. Також, як і у пацієнтів 1-ї групи, у яких збереглися епізоди зниженої МЦК, у хворих на БА дітей в результаті лікування мала місце нормалізація параметрів кальцій-фосфорного обміну і гормональної регуляції остеогенезу і могли бути результатом відносно раннього проведення контрольного дослідження DXA.

Дані отримані нами у пацієнтів, хворих на РБ або БА, при використанні цілого комплексу заходів є перспективними, оскільки, у здорових дітей прийом тільки вітаміну Д не покращує щільність кісткової тканини в області стегна, поперекового відділу хребта, передпліччя або в організмі в цілому [308].

Для динамічного контролю стану здоров'я досліджуваних пацієнтів в якості важливого додаткового інструменту було запропоновано виділення об'єктивних критеріїв, використання яких дозволило оцінювати розвиток

процесів остеогенезу у дитини залежно від встановлених клініко-лабораторних та інструментальних параметрів у будь-який період спостереження.

Враховуючи те, що найбільш поширений підхід для опису статистичних характеристик груп спостереження у вигляді визначення середнього і стандартного відхилення при вивченні кісткової системи використовувати недоцільно через нелінійність досліджуваних процесів і постійної вікової нефіксованої мінливості (гетероскедастичності) [228], для вирішення задачі прогнозування стану кальцій-фосфорного обміну та остеогенезу у хворих на РБ або БА дітей залежно від тривалості застосування запропонованих рекомендацій нами використовувалися два статистичних інструмента – оцінка відношення ймовірності того, що певна подія відбудеться або не відбудеться (ВШ) і оцінка відносного ризику формування досліджуваних порушень (ВР).

Результати, які були отримані при обробленні даних дітей, хворих на РБ, і епізодично хворих дітей продемонстрували, що у перших в вихідних умовах ймовірність і ризик розвитку відхилень кальцій-фосфорного гомеостазу та МЩК був значно вищим. Причому дані у хлопчиків були гіршими, ніж у дівчаток. Але при проведенні запропонованих лікувально-профілактичних заходів у хлопчиків і дівчаток 1-ї групи відбувалося прогресивне зниження ймовірності та відносного ризику розвитку метаболічних і морфологічних порушень процесів формування кісткової тканини. Повною мірою дані ефекти спостерігалися після закінчення 24 тижнів терапії, при цьому за деякими показниками ймовірність і відносний ризик ставав навіть нижчим, ніж у дітей 3-ї групи.

Подібні дані були отримані і у дітей 2-ї групи, ймовірність розвитку метаболічних і морфологічних кісткових порушень у яких знижувалася в процесі запропонованих лікувально-профілактичних заходів. Даний ефект спостерігався вже з першого місяця терапії, крім показника вмісту вітаміну Д, для зниження ризику дефіциту якого було потрібно не менше 12-тижневого курсу. У дівчаток, хворих на БА, дані ВШ були такими ж, як у хлопчиків.

При оцінці ймовірності розвитку відхилень кальцій-фосфорного метаболізму і денситометричних кісткових показників було встановлено, що шанси і ризик мати дані порушення були вище у дітей 2-ї групи, в порівнянні з епізодично хворіючими дітьми, як серед хлопчиків, так і серед дівчаток. При цьому серед хлопчиків ці ризики були більш виражені. У процесі проведення терапії дана ймовірність і відносний ризик знижувалися, досягаючи оптимальних показників за всіма параметрами після 24 тижнів лікування, в деяких випадках демонструючи ризики нижче, ніж серед здорових дітей.

Таким чином, дослідження показало, що діти, хворі на РБ або БА, мають біохімічні та морфологічні відхилення фізіологічних процесів формування кісткової тканини, що обумовлені як особливостями способу життя даних пацієнтів, так і негативним впливом основного захворювання і зумовленої ним медикаментозної терапії. Виявлені статеві особливості досліджуваних процесів остеогенезу, були обумовлені різним віковим піком накопичення кісткової маси у хлопчиків та дівчаток і диктують необхідність розглядати зміни кальцій-фосфорного обміну диференційовано ще до періоду статевого дозрівання. Позитивні результати, які були досягнуті за допомогою модифікації способу життя і харчування, а також додаткового застосування вітаміну Д і солей кальцію, характеризують зворотний характер виявлених порушень і повинні використовуватися при веденні пацієнтів з даною респіраторною патологією.



## ВИСНОВКИ

1. Захворювання органів дихання у дітей є одними з найпоширеніших патологічних станів, серед яких РБ зустрічаються у 2-3 на 1000 дітей віком 1-15 років, а БА – у 5-15% усіх хворих на алергічну патологію. Незважаючи на розроблені методи лікування даних хвороб, часті повторні епізоди інфекційного та тривалість алергічного запалення створюють умови для формування системних ускладнень. Це стосується активації кісткової резорбції на тлі недостатності вітаміну Д, що проявляється порушенням формування кісткової тканини, лікуванню та профілактиці якого приділяється недостатня увага. Тому вивчення особливостей порушень остеогенезу у дітей, хворих на РБ або БА, в залежності від стану системи імунітету і гормональної регуляції кальцій-фосфорного обміну з розробкою їх корекції є актуальною проблемою клінічної педіатрії.

2. Встановлені клінічні особливості розвитку порушень формування кісткової тканини у дітей віком від 4 до 10 років, хворих на РБ або БА, у порівнянні з дітьми, що хворіють епізодично: збільшення захворюваності на рахіт (на 50,3% та 22,4% відповідно), числа кісткових переломів (у 2,6 та 1,6 рази відповідно), порушень постави (на 82,1% при РБ); зменшення природної інсоляції (у 2,6 та 2,1 рази відповідно) та фізичної активності (на 90,4% та 41,4% відповідно). Виявлені чинники свідчать про негативний характер функціонування кальцій-фосфорного обміну у дітей з респіраторною патологією інфекційного та алергічного генезу.

3. Порушення метаболічних процесів остеогенезу у дітей, хворих на РБ або БА, характеризуються одночасною активацією механізмів остеорезорбції і кісткоутворення у вигляді вірогідного збільшення у сироватці крові активності ЛФ (у 40,0% та 33,3% відповідно), концентрації остеокальцину (у 90,0% та 91,7% відповідно) і продуктів деградації

колагену 1 типу (у 23,3% та 26,7% відповідно) на тлі зниження вмісту 25(OH)D3 (у 100,0% та 70,0% відповідно).

4. За даними двохенергетичної рентгенівської абсорбціометрії L1-L4 поперекового відділу хребта та шийки правого і лівого стегон встановлено зниження МЦК у 45,0% дітей, хворих на РБ, та у 40,0% – на БА. Виявлена кореляційна залежність серед хворих на РБ хлопчиків між параметрами зросту та зниженням МЦК L3 відділу хребта ( $r=+0,62$ ;  $p<0,05$ ); ІМТ та МЦК L1 відділу хребта ( $r=+0,69$ ;  $p<0,05$ ); серед хворих на БА дівчаток – між зростом та МЦК шийки лівого стегна ( $r=-0,55$ ;  $p<0,05$ ); масою тіла та МЦК L1 ділянки хребта ( $r=-0,55$ ;  $p<0,05$ ), L2 ділянки хребта ( $r=-0,55$ ;  $p<0,05$ ), шийки лівого стегна ( $r=-0,57$ ;  $p<0,05$ ), що свідчить про доцільність дослідження антропометричних параметрів для оцінки стану остеогенезу у дітей.

5. Показники імунної системи у дітей, хворих на РБ або БА, характеризуються збільшенням вмісту у сироватці крові ФНП- $\alpha$  (на 13,3% та 8,5% відповідно), ІЛ-6 (на 11,2% та 17,3% відповідно) і зменшенням ІЛ-10 (на 16,1% та 12,5% відповідно), ІФН- $\gamma$  (на 11,2% при РБ) і відбувається на тлі посилення процесів кісткоутворення (підвищення сироваткової концентрації остеокальцину у 3,5 та 3,7 рази, активності лужної фосфатази на 11,1% та 10,9% відповідно), зменшення МЦК L1-L4 поперекового відділу хребта та шийки правого і лівого стегон на 45,0% та 40,0% відповідно.

6. У хворих на РБ дітей, які отримували імунотропні засоби, спрямовані на активацію вродженого імунітету, встановлено посилення резорбції мінерального і колагенового матриксу кісток у вигляді зниження сироваткового рівня загального кальцію (на 17,2%,  $p<0,05$ ), підвищення вмісту продуктів деградації колагену 1 типу (на 35,3%,  $p<0,05$ ) та зростання активності лужної фосфатази (на 30,1%,  $p<0,05$ ) зі збільшенням кількості локусів зниженої мінеральної щільності кісткової тканини на 100% ( $p<0,05$ ). Використання ІГКС у середніх терапевтичних дозах

протягом 6 місяців для лікування дітей, хворих на БА, не приводило до змін показників кісткового метаболізму та мінеральної щільності кісткової тканини.

7. За результатами послідовного аналізу Вальда до найбільш інформативних ознак прогнозування розвитку порушень стану кісткової тканини у дітей з респіраторною патологією інфекційного та алергічного генезу слід віднести такі: за наявності РБ – активність ЛФ у сироватці крові вище 348 ОД, концентрація 25(ОН)D нижче 30 нг/мл, остеокальцину – вище 43 нг/мл, загального кальцію – нижче 2,25 ммоль/л, концентрація ФНП- $\alpha$  вище 2,85 пг/мл; за наявності БА – сироваткова концентрація 25(ОН)D нижче 30 нг/мл, продуктів деградації колагену 1 типу – вище 0,584 нг/мл, остеокальцину – вище 43 нг/мл, загального кальцію – нижче 2,25 ммоль/л, ПТГ – вище 70 нг/мл, активність ЛФ вище 348 ОД, величина спонтанного НСТ-тесту вище 28,8, ФНП- $\alpha$  – вище 2,85 пг/мл, ІЛ-6 – вище 0,29 пг/мл, ІЛ-10 – нижче 0,98 пг/мл, IgG у плазмі крові – вище 9,7 г/л.

8. Комплексне застосування у дітей, хворих на РБ або БА, лікувально-профілактичних заходів, що спрямовані на скасування дефіциту вітаміну Д та порушень кісткового метаболізму (вживання розчину вітаміну Д3 та карбонату / цитрату кальцію протягом 24 тижнів), сприяє збільшенню числа осіб, які досягли у сироватці крові цільових значень активності ЛФ на 15,0%, концентрації остеокальцину на 16,7%, 25(ОН)D на 28,3% ( $p < 0,05$ ) через 4 тижні; загального кальцію на 16,7%, рівня ПТГ на 15,0%, продуктів деградації колагену 1 типу на 20,0% ( $p < 0,05$ ) через 12 тижнів, а також збільшенню протягом 24 тижнів кількості дітей з віковими показниками МЦК у 3,6 рази та 5,5 разів відповідно зі зменшенням відношення шансів і відносного ризику розвитку порушень остеогенезу.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для ранньої діагностики порушень остеогенезу у дітей, хворих на РБ або БА, доцільно використовувати алгоритм пошуку, який виділяє такі етапи: оцінка щоденного надходження кальцію і вітаміну Д в організм дитини; при виявленому порушенні – дослідження сироваткового вмісту 25(OH)D та ПТГ; за наявності відхилень означених параметрів – дослідження у сироватці крові остеокальцину, продуктів деградації колагену 1 типу, активності ЛФ, DXA-обстеження; якщо цих результатів недостатньо для встановлення діагнозу – дослідження сироваткового вмісту активної форми вітаміну Д  $1,25\alpha(\text{OH})_2\text{D}$ .

2. Для встановлення відхилень вікових параметрів формування кісткової тканини у дітей, хворих на РБ або БА, і подальшого контролю ефективності лікувально-профілактичних заходів на первинному та вторинному рівнях надання медичної допомоги рекомендовано використовувати діагностичні таблиці, які побудовані окремо для хлопчиків та дівчаток і містять інформативні клінічні, біохімічні та імунологічні параметри, що негативно впливають на остеогенез та при досягненні порогового рівня свідчать про високу ймовірність його порушень.

3. Дітям, хворим на РБ або БА, що мають відхилення антропометричних параметрів, незалежно від наявності клінічно значущої історії переломів рекомендоване визначення маркерів порушень кісткового метаболізму 2 рази на рік і проведення денситометричного дослідження МЦК 1 раз на рік.

4. Дітям, хворим на РБ, що отримують два та більше разів на рік медикаментозні імунотропні засоби, що стимулюють функціонування вродженого імунітету, і знаходяться в зоні ризику розвитку порушень остеогенезу, доцільно обов'язкове визначення маркерів порушень

кісткового метаболізму 2 рази на рік (у жовтні та квітні) і проведення денситометричного дослідження МЦК 1 раз на рік (квітень).

5. Для підтримання вікових параметрів остеогенезу у дітей віком від 4 до 10 років, хворих на РБ або БА, необхідне проведення таких профілактичних заходів: регулярна природна інсоляція до 40 хвилин на добу у травні та вересні, 30 хвилин – в літні місяці; використання розчину вітаміну Д3 2000 МО/добу протягом 4 тижнів з подальшою підтримуючою терапією 1000 МО/добу протягом 8 тижнів, потім повторення цього курсу, що в цілому становить 24 тижні на рік (листопад – квітень); застосування карбонату / цитрату кальцію в кількості 1000 мг елементарного кальцію щодня протягом 4 тижнів з подальшою підтримуючою терапією 500 мг елементарного кальцію на добу протягом 20 тижнів (листопад – квітень) з контролем мінімального цільового рівня 25(OH)D у сироватці крові вище 30 нг/мл.

6. Для прогнозування порушень кальцій-фосфорного обміну і формування кісткової тканини у дітей віком від 4 до 10 років, хворих на РБ або БА, необхідне дослідження маркерів порушення кісткового метаболізму (загального кальцію, фосфору, активності лужної фосфатази, остеокальцину, продуктів деградації колагену 1 типу, 25(OH)D) щонайменше 1 раз на рік та стану МЦК, але не частіше 1 разу на рік, що надає можливість оцінювати відношення шансів і відносний ризик розвитку відхилень остеогенезу з урахуванням статевих відмінностей та здійснювати динамічний контроль ефективності проведених лікувально-профілактичних заходів.

**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ**

1. Бабич П.Н. Применение современных статистических методов в практике клинических исследований. Сообщение третье. Отношение шансов: понятие, вычисление и интерпретация / П. Н. Бабич, А. В. Чубенко, С.Н. Лапач // Український медичний часопис. – 2005. – № 2 (46). – С. 113-119.
2. Буднік Т.В. Остеопороз – педіатрична проблема з геріатричними наслідками / Т. В. Буднік // Современная педиатрия. – 2014. – №. 6. – С. 67-70.
3. Вплив вітамін-D-дефіцитних станів на фізичну працездатність дітей молодшого шкільного віку / Л. В. Квашніна, В. П. Родіонов, Ю. А. Маковкіна, О.В. Ониськова // Перинатология и педиатрия. – 2011. - № 2 (46). – С. 46-49.
4. Вплив вітаміно-мікроелементних препаратів на остеопластичні та метаболічні процеси у дітей молодшого шкільного віку / Л. В. Квашніна, В. П. Родіонов, Л. І. Апуховська, В. В. Рачковська // Соврем. педиатрия. – 2006. - № 3. – С. 113-115.
5. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. – М.: Практика, 1999. – 459 с.
6. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. Л.: Медицина, 1978. – 296 с.
7. Двойрин В.В., Клименков А.А. Методика контролируемых клинических испытаний. М.: Медицина, 1985. – 144 с.
8. Дрок В.О. Визначення показників метаболізму кісткової тканини у пацієнтів з зубощелепними аномаліями та остеопенічним синдромом / В.О. Дрок // Вісник проблем біології і медицини. – 2015. – №. 2 (2). – С. 79-82.
9. Єрін Ю.С. Діти, хвороби та здоров'я кісток / Ю.С. Єрін // Український журнал дитячої ендокринології. – 2014. – №. 1. – С. 80-81.
10. Квашніна Л.В. Иммуномодулирующие эффекты витамина Д у детей / Л.В. Квашніна // Здоровье ребенка. – 2013. – № 7. – С. 134-139.

11.Квашніна Л.В. Забезпеченість вітаміном D та кальцій-фосфорний гомеостаз у здорових дітей молодшого шкільного віку в період адаптації до систематичного навчання / Л.В. Квашніна, Л.І. Апуховська, О.В. Ониськова // Медико-екологічні та соціально-гігієнічні проблеми збереження здоров'я дітей в Україні : зб. тез доп. наук.-практ. конф. з міжнар. уч. – К., 2009. – С. 147-151.

12.Квашніна Л.В. Забезпеченість вітаміном D та ризик розвитку захворювань серцево-судинної системи (огляд літератури) / Л.В. Квашніна, О.В. Ониськова // Современная педиатрия. – 2011. – Vol. 5 (39). – С. 61-65.

13.Квашніна Л.В. Застосування вітаміну D та його препаратів у сучасній педіатрії / Л.В. Квашніна, В.П. Родіонов, О.В. Ониськова // Современная педиатрия. – 2011. - № 6 (40). – С. 68-72.

14.Квашнина Л.В. Состояние процессов минерализации костной ткани и коррекция ее нарушений у детей раннего возраста с врожденной и приобретенной патологией опорно-двигательного аппарата / Л.В. Квашнина, Т.А. Полищук // Перинатология и педиатрия. – 2010. - № 3 (43). – С. 20-25.

15.Кеч Н.Р. Дані інструментального та молекулярно-генетичного обстежень у дітей з екопатологією кісткової системи / Н. Р. Кеч, О. З. Гнатейко, Н.В.Виштак // Зб. наук. праць співробіт. НМАПО імені П. Л. Шупика. – 2014. - № 23 (3). – С. 289-294.

16.Климовицький Ф.В. Цифрове визначення мінеральної щільності кісткової тканини та дефіцит вітаміну D у дітей Донецька / Ф. В. Климовицький // Український журнал телемедицини та медичної телематики. – 2012. – Том 10, №2. – С. 22-29.

17.Левицька У.С. Роль сучасних методів дослідження у вивченні морфологічних особливостей кісткової тканини та ранньої діагностики патологічних змін / У.С. Левицька // Вісник морфології. – 2014. – №. 1. – С. 222-225.

18.Леженко Г.О. Тактика антибактеріальної терапії рецидивуючих бронхітів у дітей / Г. О. Леженко, О. Є. Пашкова, Л.І. Пантюшенко // Здоровье ребенка. – 2012. – №. 7. – С. 51-53.

19.Лисенко Н.С. Роль рентгенівської комп'ютерної денситометрії у визначенні щільності кісток у дітей із вродженими та набутими вкороченнями кінцівок / Н. С. Лисенко, О. П. Шармазанова // Боль. Суставы. Позвоночник. – 2014. – Т. 3. – С. 15.

20.Лучинський М.А. Структурно-функціональний стан кісткової тканини у дітей, які проживають на екологічно несприятливих територіях / М. А. Лучинський, В. М. Лучинський // Буковинський медичний вісник. – 2013. – Том 17, № 1 (65). – С. 55-59.

21.Мазур І.П. Вітамін D: метаболізм, функції та важливість для організму людини. Роль у патогенезі генералізованого пародонтиту. Частина 1 / І. П. Мазур, В. Є. Новошицький // Современная стоматология. – 2014. – №. 1. – С. 40-45.

22.Марушко Ю.В. Кальций и его значение для детского организма (обзор литературы) / Ю. В. Марушко, Л. Н. Полковниченко, О. Л. Таринская // Современная педиатрия. – 2014. – №. 5. – С. 46-52.

23.Моїсеєнко Р.О. Аналітичні матеріали щодо стану здоров'я матерів та дітей в Україні у 2007-2011 роках / Р. О. Моїсеєнко, А. В. Терещенко // Неонатологія, хірургія та перинатальні медицина. – 2013. – Т. III, № 1 (7). – С. 6-13.

24.Морозова Е.Н. Остеогенез в бедренных костях при моделированной бронхиальной астме на фоне лечения препаратами базисной терапии / Е. Н. Морозова, Н. Н. Каладзе // Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – Т. 15, № 1 (57). – С. 164-168.

25.Морозова К.М. Характеристика структурно-функціональних властивостей кісткової тканини в дітей, хворих на бронхіальну астму і корекція виявлених порушень на різних етапах реабілітації: автореф. дис...



канд. мед. наук: 14.01.10, Крим. держ. мед. ун-т ім. С.І.Георгієвського. – Сімф., 2008. – 21 с. – укр.

26.Наказ МОЗ України № 9 від 10.01.2005 «Про затвердження Протоколів лікування дітей за спеціальністю «Педіатрія».

27.Наказ МОЗ України № 18 від 13.01.2005 «Про затвердження Протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «дитяча пульмонологія».

28.Наказ МОЗ України № 868 від 08.10.2013 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. Бронхіальна астма у дітей».

29.Недельская С.Н. Диагностика бронхиальной астмы у детей раннего возраста: возможности, проблемные вопросы, дифференциальная диагностика / С. Н. Недельская, Д. А. Ярцева //Здоровье ребенка. – 2013. – №. 2. – С. 45.

30.Новиков П.Д. Сравнительная характеристика современных методов иммунофенотипирования лимфоцитов / П. Д. Новиков, Д. К. Новиков // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2000. – № 1. – С. 62-66.

31.Орлов А.И. Экспертные Оценки. М.: Экзамен, 2002. – 34 с.

32.Особливості імунітету у дітей із рекурентним бронхітом та перинатальними порушеннями центральної нервової системи / І. В. Шамрай, Л. С. Овчаренко, Т. Г. Андрієнко, І. В. Самохін // Актуальні питання медичної науки та практики / Збірник наукових праць ЗМАПО. – 2010. – Випуск 77, Том 1, книга 2. – С. 257-261.

33.Особливості структурно-функціонального стану кісткової тканини у дітей Закарпаття / В.В. Поворознюк, В.М. Вайда, Н.І. Балацька, М.М. Деяк // Український журнал екстремальної медицини імені Г.О. Можаяєва. – 2011. – Том 12, №3. – С. 63-67.

34.Оцінка ролі факторів, що впливають на мінеральну щільність кісткової тканини у дітей та підлітків за даними ультразвукової

денситометрії / П.О. Колесник, А.П. Колесник, Г.Б. Цяпець, Г.М. Свереняк // Вісник проблем біології і медицини – 2014 – Вип. 3, Том 1 (110). – С. 169-173.

35.Павлова Ю. Вплив силових навантажень на якість життя і фізичне здоров'я / Ю. Павлова, Б. Виноградський, С. Шеремета // Молода спортивна наука України. – 2014. – Т.4. – С. 103-109.

36.Поворознюк В.В. Вікові особливості змін мінеральної щільності кісткової тканини у хлопчиків донецького регіону / В.В. Поворознюк, Ф.В. Климовицький, Н.І. Балацька // Здоровье ребенка. – 2012. – №. 7. – С. 65-68

37.Поворознюк В.В. Дефіцит вітаміну D серед дітей шкільного віку / В.В. Поворознюк, Н.І. Балацька // Перинатология и педиатрия. – 2012. - № 3. - С. 117-120.

38.Почкайло А.С. Минеральный обмен, гормональный гомеостаз и костный метаболизм в зависимости от состояния костной плотности у детей с хронической аллергической патологией / А.С. Почкайло, В.Ф. Жерносек // Медицинский журнал. – 2009. - № 3. – С. 75-78.

39.Проблемы остеопороза, остеопении в детской травматологии / В.Н. Меркулов, Д.С. Мининков, А.К. Морозов [и др.] // Вестн. травмат. и ортопед. им. Н. Н. Приорова. – 2008. - № 2. – С. 24-28.

40.Самойлов Н.Г. Влияние физической реабилитации на опорно-двигательный аппарат и иммунную систему подростков с нарушениями осанки / Н.Г. Самойлов // Слобожанський науково-спортивний вісник. – 2014. – №. 1. – С. 112–117.

41.Сенаторова Г.С. Особливості цитокінового спектру (ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10) в індукованому мокротинні дітей з бронхітами / Г.С. Сенаторова, О.С. Лупальцова // Клінічна та експериментальна патологія. – 2013. – Том XII, № 1. – С.144-147.

42.Сенаторова Г.С. Роль мікроелементів у перебігу рецидивуючого обструктивного бронхіту в дітей раннього віку / Г.С. Сенаторова, О.М. Цюра // Здоровье ребенка. – 2009. - № 2. – С.32-35.

43. Сучасна класифікація бронхіальної астми у дітей / Перинатологія та педіатрія. – 2011. - № 1. – С. 8-11.

44. Трунцова Е.С. Состояние показателей неспецифической защиты при рецидивирующих бронхитах у детей / Е.С. Трунцова, Г.Р. Сагитова // Материали за VII международна научна практична конференция «Найновите постижения на европейската наука – 2011 (София)». – 2011. – Т. 30. – С. 12-15.

45. Тяжка О.В. Вітамін D-статус у дітей з бронхіальною астмою залежно від важкості перебігу захворювання / О.В. Тяжка, З.В. Сельська // Современная педиатрия. – 2014. - № 6 (62). – С. 71-74.

46. Тяжка О.В. Застосування високих доз вітаміну Д в комплексі лікувально-реабілітаційних заходів для дітей з алергічними захворюваннями / О.В. Тяжка, З.В. Сельська // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. – 2014. - № 2. – С. 16-19.

47. Уманец Т.Р. Оптимизация лечения детей с острыми респираторными заболеваниями / Т.Р. Уманец, В.Ф. Лапшин, Л.С. Степанова и др. // Перинатология и педиатрия. – 2013. – № 2. – С. 60-63.

48. Уманець Т.Р. Сучасні принципи базисної терапії бронхіальної астми у дітей / Т.Р. Уманець // Астма та алергія. – 2011. - № 3. – С. 32-36.

49. Фармакотерапія захворювань органів дихання у дітей: науково-інформаційний посібник / Ю.Г. Антипкін, Ю.В. Марушко, С.О. Крамарев [та ін.]; за ред.: Ю.Г. Антипкіна, Ю.В. Марушка; Інститут педіатрії, акушерства та гінекології, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця. – К.: Петришин Г.М., 2011. – 495 с.: табл.

50. Фещенко Ю.И. Особенности современной иммуномодулирующей терапии / Ю.И. Фещенко, Е.М. Рекалова // Астма та алергія. – 2013. – № 1. – С. 6-12.

51. Фролова Т.В. Роль дисбаланса микро-и макроэлементов у формировании хронической патологии детей / Т.В. Фролова, О.В. Охалкина // Перинатология и педиатрия. – 2013. – № 4. – С. 127-133.

52.Фролова Т.В. Сучасні аспекти формування здоров'я дитячого населення / Т.В. Фролова, О.В. Охупкіна, І.Р. Сіняєва // Перинатологія и педиатрія. - 2014. - № 2. – С. 116-118.

53.Цодікова О.А. Саногенетична корекція стану мукозального імунітету у дітей з використанням сучасних фітоімуномодуляторів / О.А. Цодікова, К.Б. Гарбар, Г.С. Барчан // Современная педиатрія. – 2012. - № 3. – С. 84-90.

54.Шармазанова О.П. Можливості визначення остеопорозу на стандартних рентгенограмах / О.П. Шармазанова, М.І. Спужак //Радіологічний вісник. – 2012. – №. 2. – С. 13-18.

55.Шкляр А.С. Кісткова компонента маси тіла людини: антропометрична оцінка на етапах постнатального онтогенезу (Методологічні, інноваційні та прикладні аспекти) / А.С. Шкляр // Вісник проблем біології і медицини – 2013 – Вип. 4, Том 2 (105). – С. 231-238.

56.Шкляр А.С. Соматометричний індекс кісткової маси тіла та її взаємозв'язки з фізичним розвитком осіб жіночої статі на етапах постнатального онтогенезу / А.С. Шкляр // Вісник проблем біології і медицини – 2014 – Вип. 4, Том 3 (115). – С. 251-256.

57.Юлиш Е.И. Клинико-иммунологическая эффективность лечения рекуррентных обструктивных бронхитов у детей раннего возраста / Е.И. Юлиш, С.И. Вакуленко // Перинатологія и педиатрія. – 2010. - № 2 (42). – С. 102-107.

58.1,25(OH)2D3 Alters Growth Plate Maturation and Bone Architecture in Young Rats with Normal Renal Function / A. Idelevich, M. Kerschnitzki, R. Shahar, E. Monsonego-Ornan // PLoS One. – 2011. – Vol. 6 (6). – P. e20772.

59.1,25-Dihydroxyvitamin D and the Vitamin D Receptor Gene Polymorphism Apa1 Influence Bone Mineral Density in Primary Hyperparathyroidism / M.H.E. Christensen, E.M. Apalset, Y. Nordbø [et al.] // PLoS One. – 2013. – Vol. 8 (2). – P. e56019.

60.6th International Conference on Children's Bone Health / M.L. Bianchi, N.J. Bishop, J.C. Netelenbos, C.B. Langman // *IBMS BoneKEy*. – 2013. – Vol. 10. – P. 16-18.

61.25-Hydroxyvitamin D Status of Healthy, Low-Income, Minority Children in Atlanta, Georgia / C.R. Cole, F.K. Grant, V. Tangpricha [et al.] // *Pediatrics*. – 2010. – Vol. 125 (4). – P. 633-639.

62.A 4-Year Exercise Program in Children Increases Bone Mass Without Increasing Fracture Risk / B. Löfgren, M. Dencker, J.-Å. Nilsson, M.K. Karlsson // *Pediatrics*. – 2012. – Vol. 129. – P. e1468-e1476.

63.A Clinical Report On Skeletal Health Of Children And Adolescents With Inflammatory Bowel Disease / H. Pappa, M. Thayu, F. [et al.] // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2011. – Vol. 53 (1). – P. 11-25.

64.A comparison of measured and calculated free 25 (OH) vitamin D levels in clinical populations / J.B. Schwartz, J. Lai, B. Lizaola [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2014. – Vol. 99 (5). – P. 1631-1637.

65.A Health Plan–Based Lifestyle Intervention Increases Bone Mineral Density in Adolescent Girls / L.L. DeBar, C. Ritenbaugh, M. Aickin [et al.] // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* – 2006. – Vol. 160. – P. 1269-1276.

66.A normal reference of bone mineral density (BMD) measured by dual energy X-ray absorptiometry in healthy thai children and adolescents aged 5-18 years: a new reference for Southeast Asian Populations / P. Nakavachara, J. Pooliam, L Weerakulwattana [et al.] // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9 (5). – P. e97218.

67.A novel ex vivo culture model for inflammatory bone destruction / A.J. Sloan, S.Y. Taylor, E.L. Smith [et al.] // *J. Dent. Res.* – 2013. – Vol. 92 (8). – P. 728-734.

68.Abrams S.A. Assessing mineral metabolism in children using stable isotopes / S.A. Abrams // *Pediatr. Blood Cancer*. – 2008. – Vol. 50 (suppl). – P. 438-441.

69. Abrams S.A. Higher Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels in School-Age Children Are Inconsistently Associated with Increased Calcium Absorption / S.A. Abrams, P.D. Hicks, K.M. Hawthorne // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2009. – Vol. 94 (7). – P. 2421-2427.

70. Abrams S.A. Vitamin D requirements in adolescents: what is the target? / S.A. Abrams // Am. J. Clin. Nutr. – 2011. – Vol. 93 (3). – P. 483-484.

71. Adaptation of calcium absorption during treatment of nutritional rickets in Nigerian children / G.E. Oramasionwu, T.D. Thacher, S.D. Pam [et al.] // Br. J. Nutr. – 2008. – Vol. 100. – P. 387-392.

72. Adherence to vitamin D recommendations among US infants / C.G. Perrine, A.J. Sharma, M.E.D. Jefferds [et al.] // Pediatrics. – 2010. – Vol. 125 (4). – P. 627-632.

73. Age and low levels of circulating vitamin D are associated with impaired innate immune function / L. Alvarez-Rodriguez, M. Lopez-Hoyos, M. Garcia-Unzueta [et al.] // Journal of Leukocyte Biology. – 2012. – Vol. 91 (5). – P. 829-838.

74. Alfacalcidol enhances collagen quality in ovariectomized rat bones / H. Nagaoka, M. Terajima, S. Yamada [et al.] // J. Orthop. Res. – 2014. – Vol. 32 (8). – P. 1030-1036.

75. American Academy of Pediatrics Updates Guidelines for Vitamin D Intake // Pediatrics. – 2008. – Vol. 122. – P. 1142-1152.

76. Amrein K. Bone – a casualty of ICU survival? / K. Amrein, A. Fahrleitner-Pammer, H.P. Dimai // Critical Care. – 2015. – Vol. 19 (1) – P. 1-4.

77. An update on the hyper-IgE syndromes / P.F.K. Yong, A.F. Freeman, K.R. Engelhardt [et al.] // Arthritis Res. Ther. – 2012. – Vol. 14 (6). – P. 228.

78. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification // WHO Collaboration Centre for Drug Statistic Methodology, 2005.

79. Are asthmatic patients prone to bone loss? / J.W. Jung, H.R. Kang, J.Y. Kim [et al.] // *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. – 2014. – Vol. 112 (5). – P. 426-431.

80. Areal and Volumetric Bone Mineral Density and Geometry at Two Levels of Protein Intake During Caloric Restriction: A Randomized, Controlled Trial / D. Sukumar, H. Ambia-Sobhan, R. Zurfluh [et al.] // *J. Bone Miner. Res.* – 2011. – Vol. 26 (6). – P. 1339-1348.

81. Associations between characteristics of the home food environment and fruit and vegetable intake in preschool children: A cross-sectional study / R. Wyse, E. Campbell, N. Nathan, L. Wolfenden // *BMC Public Health*. – 2011. – Vol. 11. – P. 938.

82. Associations between genetic variants in vitamin D metabolism and asthma characteristics in young African Americans: a pilot study / D.K. Pillai, S.F. Iqbal, A.S. Benton [et al.] // *J. Investig. Med.* – 2011. – Vol. 59 (6). – P. 938-946.

83. Association Between Serum Vitamin D and Metabolic Risk Factors in Korean Schoolgirls / H.B. Jang, H.-J. Lee, J.Y. Park [et al.] // *Osong. Public. Health Res. Perspect.* – 2013. – Vol. 4 (4). – P. 179-186.

84. Associations between serum vitamin D levels and precocious puberty in girls / H.S. Lee, Y.J. Kim, Y.S. Shim [et al.] // *Ann. Pediatr. Endocrinol. Metab.* – 2014. – Vol. 19 (2). – P. 91-95.

85. Barnes P.J. Glucocorticosteroids: current and future directions / P.J. Barnes // *Br. J. Pharmacol.* – 2011. – Vol. 163 (1). – P. 29-43.

86. Becker D.E. Basic and Clinical Pharmacology of Glucocorticosteroids / D.E. Becker // *Anesth. Prog.* – 2013. – Vol. 60 (1). – P. 25-32.

87. Benefit-risk assessment of vitamin D supplementation / H.A. Bischoff-Ferrari, A. Shao, B. Dawson-Hughes [et al.] // *Osteoporos. Int.* – 2010. – Vol. 21. – P. 1121-1132.

88. Bioimpedance in 7-Year-Old Children: Validation by Dual X-Ray Absorptiometry – Part 1: Assessment of Whole Body Composition / V. Luque, R. Closa-Monasterolo, C. Rubio-Torrents [et al.] // *Ann. Nutr. Metab.* – 2014. – Vol. 64 (2). – P. 113-121.

89. Bone age assessment by dual-energy X-ray absorptiometry in children: an alternative for X-ray? / D.H.M. Heppe, H.R. Taal, G.D.S. Ernst [et al.] // *Br. J. Radiol.* – 2012. – Vol. 85 (1010). – P. 114-120.

90. Bone density in healthy men after cessation of calcium supplements: 20-month follow-up of a randomized controlled trial / R. Kalluru, R. Ames, B. Mason [et al.] // *Osteoporosis International.* – 2015. – Vol. 26 (1). – P. 173-178.

91. Bone densitometry in the diagnosis of vertebral fractures in children: accuracy of vertebral fracture assessment / M. K. Mäyränpää, I. Helenius, H. Valta [et al.] // *Bone.* – 2007. – Vol. 41 (3). – P. 353-359

92. Bone health in children and adolescents with chronic diseases that may affect the skeleton: the 2013 ISCD Pediatric Official Positions / M.L. Bianchi, M.B. Leonard, S. Bechtold [et al.] // *Journal of Clinical Densitometry.* – 2014. – Vol. 17 (2). – P. 281-294.

93. Bone metabolism in children and adolescents: main characteristics of the determinants of peak bone mass / S. Stagi, L. Cavalli, C. Iurato [et al.] // *Clin. Cases Miner. Bone Metab.* – 2013. – Vol. 10 (3). – P. 172-179.

94. Bone mineral content and density of the lumbar spine of infants and toddlers: influence of age, sex, race, growth and human milk feeding / H.J. Kalkwarf, B.S. Zemel, K. Yolton, J.E. Heubi // *J. Bone Miner. Res.* – 2013. – Vol. 28 (1). – P. 206-212.

95. Bone Mineral Density of the Spine in 11,898 Chinese Infants and Young Children: A Cross-Sectional Study / H. Xu, Z. Zhao, H. Wang [et al.] // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8 (12). – P. e82098.

96. Bone resorption and environmental exposure to cadmium in children: a cross - sectional study / M. Sughis, J. Penders, V. Haufroid [et al.] // *Environ. Health.* – 2011. – Vol. 10. – P. 104.



97. Boyce A.M. Approach to the Child with Fractures / A.M. Boyce, R.I. Gafni // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2011. – Vol. 96 (7). – P. 1943-1952.

98. Brosbøl-Ravnborg A. Synergy between Vitamin D3 and Toll-Like Receptor Agonists Regulates Human Dendritic Cell Response during Maturation / A. Brosbøl-Ravnborg, B. Bundgaard, P. Höllsberg // *Clin. Dev. Immunol.* – 2013. – Vol. 2013. – P. 807971.

99. Cagnetta V. The role of the immune system in the physiopathology of osteoporosis / V. Cagnetta, V. Patella // *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism.* – 2012. – Vol. 9 (2). – P. 85-88.

100. Calcium intake in health maintenance – a systematic review / K. Uusi-Rasi, M.U.M. Kärkkäinen, C.J.E. Lamberg-Allardt // *Food Nutr. Res.* – 2013. – Vol. 57. – P. 23-27.

101. Calcium Intake, Major Dietary Sources and Bone Health Indicators in Iranian Primary School Children / N. Omidvar, T.R. Neyestani, M. Hajifaraji [et al.] // *Iran. J. Pediatr.*, - 2015. – Vol. 25 (1). – P. e177.

102. Carrega P. Natural killer cell distribution and trafficking in human tissues / P. Carrega, G. Ferlazzo // *Front. Immunol.* – 2012. – Vol. 29 (3). – P. 347.

103. CDC Growth Charts for the United States: Methods and Development. Data From the National Health Examination Surveys and the National Health and Nutrition Examination Surveys // *Vital and health statistics.* – 2002. – Series 11, Number 246.

104. Changes in bone metabolic parameters in children with chronic myeloid leukemia on imatinib treatment / B.A.S. Jaeger, J.T. Tauer, A. Ulmer [et al.] // *Med. Sci. Monit.* – 2012. – Vol. 18 (12). – P. CR721-CR728.

105. Changes in Bone Biomarkers, BMC, and Insulin Resistance Following a 10-Week Whole Body Vibration Exercise Program in Overweight Latino Boys / D.N. Erceg, L.J. Anderson, C.M. Nickles [et al.] // *International journal of medical sciences.* – 2015. – Vol. 12 (6). – P. 494.

106. Characterization of Low Bone Mass in Young Patients with Thalassemia by DXA, pQCT and Markers of Bone Turnover / E.B. Fung, E.P. Vichinsky, J.L. Kwiatkowski [et al.] // *Bone*. – 2011. – Vol. 48 (6). – P. 1305-1312.

107. Childhood asthma and spirometric indices are associated with polymorphic markers of two vitamin D 25 - hydroxylase genes / T.F. Leung, S.S. Wang, M.F. Tang [et al.] // *Pediatric Allergy and Immunology*. – 2015. – Vol. 26 (4). – P. 375-382.

108. Childhood Asthma Management Program Research Group. Serum vitamin D levels and severe asthma exacerbations in the Childhood Asthma Management Program Study / J.M. Brehm, B. Schuemann, A.L. Fuhlbrigge [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2010. – Vol. 126 (1). – P. 52.e5-58.e5.

109. Children who experience their first fracture at a young age have high rates of fracture / F.J. Yeh, A.M. Grant, S.M. Williams, A. Goulding // *Ibid.* – 2006. – Vol. 17. – P. 267.

110. Chronic low-dose glucocorticoid inhalatory therapy as a cause of bone loss in a young man: case report / A. Capozzi, S. Della Casa, B. Altieri, A. Pontecorvi // *Clin. Cases Miner. Bone Metab.* – 2013. – Vol. 10 (3). – P. 199-202.

111. Clark E.M. Vigorous Physical Activity Increases Fracture Risk in Children Irrespective of Bone Mass: A Prospective Study of the Independent Risk Factors for Fractures in Healthy Children / E.M. Clark, A.R. Ness, J.H. Tobias // *J. Bone Miner. Res.* – 2008. – Vol. 23 (7). – P. 1012-1022.

112. Combined effects of interaction between physical activity and nutrition on bone health in children and adolescents: a systematic review / C. Julián-Almárcegui, A. Gómez-Cabello, I. Huybrechts [et al.] // *Nutrition Reviews*. – 2015. – Vol. 73 (3). – P. 127-139.

113. Comparison of Active Vitamin D Compounds and a Calcimimetic in Mineral Homeostasis / L. Nguyen-Yamamoto, I. Bolivar, S.A. Strugnell, D. Goltzman // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2010. – Vol. 21 (10). – P. 1713-1723.

114. Comparison of Osteogenic Differentiation of Embryonic Stem Cells and Primary Osteoblasts Revealed by Responses to IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , and IFN- $\gamma$  / L.E. Sidney, G.R. Kirkham, L.D. BATTERY // *Stem Cells Dev.* – 2014. – Vol. 23 (6). – P. 605-617.

115. Comparison of Total Serum Calcium, Albumin-Corrected Total Calcium, and Ionized Calcium in 1213 Patients with Suspected Calcium Disorders / J. Thode, B. Juul-Jorgensen, H.M. Bhatia [et al.] // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* – 1989. – Vol. 49 (3). – P. 217-223.

116. Cord-Blood 25-Hydroxyvitamin D Levels and Risk of Respiratory Infection, Wheezing, and Asthma / C.A. Camargo Jr, T. Ingham, K. Wickens [et al.] // *Pediatrics.* – 2011. – Vol. 127 (1). - P. e180-e187.

117. Cord Blood Vitamin D Deficiency Is Associated With Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis / M.E. Belderbos, M.L. Houben, B. Wilbrink [et al.] // *Pediatrics* – 2011. – Vol. 127 (6). – P. e1513-e1520.

118. Decreased Innate Immune Cytokine Responses Correlate With Disease Severity in Children With Respiratory Syncytial Virus and Human Rhinovirus Bronchiolitis / C. García, A. Soriano-Fallas, J. Lozano [et al.] // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2012. – Vol. 31 (1). – P. 86-89.

119. Deteriorating Effect on Bone Metabolism and Microstructure by Passive Cigarette Smoking Through Dual Actions on Osteoblast and Osteoclast / C.H. Ko, R.L.Y. Chan, W.S. Siu [et al.] // *Calcified tissue international.* – 2015. – Vol. 96 (5). – P. 389-400.

120. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents / M. de Onis, A.W. Onyango, E. Borghi [et al.] // *Bulletin of the World Health Organization.* – 2007. – Vol. 85. – P. 660-667/

121. Devlin M.J. Influence of pre- and peri-natal nutrition on skeletal acquisition and maintenance / M.J. Devlin, M.L. Bouxsein // *Bone.* – 2012. – Vol. 50 (2). – P. 444-451.

122. Dietary sources of calcium among parents and their early adolescent children in the United States by parent race/ethnicity and place of birth /

M. Cluskey, S.S. Wong, R. Richards [et al.] // *Journal of Immigrant and Minority Health*. – 2015. – Vol. 17(2). – P. 432-440.

123. Distraction osteogenesis in TNF receptor 1 deficient mice is protected from chronic ethanol exposure / E.C. Wahl, J. Aronson, L. Liu [et al.] // *Alcohol*. – 2012. – Vol. 46 (2). – P. 133-138.

124. Do dietary supplements improve micronutrient sufficiency in children and adolescents? / R.L. Bailey, V.L. Fulgoni III, D.R. Keast [et al.] // *J. Pediatr*. – 2012. – Vol. 161 (5). – P. 837-842.

125. DO IT Trial: vitamin D Outcomes and Interventions in Toddlers – a TARGet Kids! randomized controlled trial / J.L. Maguire, C.S. Birken, M.B. Loeb [et al.] // *BMC Pediatr*. – 2014. – Vol. 14. – P. 37.

126. Does vitamin D intake during infancy promote the development of atopic allergy? / O. Bäck, H.K. Blomquist, O. Hernell, B. Stenberg // *Acta Derm. Venereol*. – 2009. – Vol. 89 (1). – P. 28-32.

127. Dorozhkin S.V. Calcium orthophosphates: Occurrence, properties, biomineralization, pathological calcification and biomimetic applications / S.V. Dorozhkin // *Biomatter*. – 2011. – Vol. 1(2). – P. 121-130.

128. Dowthwaite J.N. Agreement Between pQCT- and DXA-Derived Indices of Bone Geometry, Density, and Theoretical Strength in Females of Varying Age, Maturity, and Physical Activity / J.N. Dowthwaite, P.P.E. Flowers, T.A. Scerpella // *J. Bone Miner. Res*. – 2011. – Vol. 26 (6). – P. 1349-1357.

129. Dual-energy X-ray absorptiometry–based body volume measurement for 4-compartment body composition / J. P Wilson, K. Mulligan, B. Fan [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr*. – 2012. – Vol. 95 (1). – P. 25-31.

130. Dual Energy X-ray Absorptiometry Interpretation and Reporting in Children and Adolescents: The 2007 ISCD Pediatric Official Positions / C.M. Gordon, L.K. Bachrach, T.O. Carpenter [et al.] // *Journal of Clinical Densitometry: Assessment of Skeletal Health*. – 2008. – Vol. 11 (1). – P. 43-58.

131. Duong L.T. Therapeutic inhibition of cathepsin K – reducing bone resorption while maintaining bone formation / L.T. Duong // *Bonekey Rep.* – 2012. – Vol. 1. – P. 67.

132. Effects of Cast-Mediated Immobilization on Bone Mineral Mass at Various Sites in Adolescents with Lower-Extremity Fracture // D. Ceroni, X. Martin, C. Delhumeau [et al.] // *The Journal of Bone & Joint Surgery.* – 2012. – Vol. 94. – P. 208-216.

133. Effects of Different 1-34 Parathyroid Hormone Dosages on Fibroblast Growth Factor-23 Secretion in Human Bone Marrow Cells following Osteogenic Differentiation / F.P. Tillmann, D. Hofen, M. Herten [et al.] // *Orthop. Rev. (Pavia).* – 2014. – Vol. 6 (2). – P. 5314.

134. Effect of Inhaled Glucocorticoids in Childhood on Adult Height / H.W. Kelly, A.L. Sternberg, R. Lescher [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – Vol. 367. – P. 904-912.

135. Effects of salubrinal on development of osteoclasts and osteoblasts from bone marrow-derived cells // H. Yokota, K. Hamamura, A. Chen [et al.] // *BMC Musculoskelet. Disord.* – 2013. – Vol. 14. – P. 197.

136. Effects of sex, race, and puberty on cortical bone and the functional muscle bone unit in children, adolescents, and young adults / M.B. Leonard, A. Elmi, S. Mostoufi-Moab [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2010. – Vol. 95 (4). – P. 1681-1689.

137. Effect of the cytokine levels in serum on osteosarcoma. / H. Xiao, L. Chen, G. Luo [et al.] // *Tumour. Biol.* – 2014. – Vol. 35 (2). – P. 1023-1028.

138. Effects of Ultraprotective Ventilation, Extracorporeal Carbon Dioxide Removal, and Spontaneous Breathing on Lung Morphofunction and Inflammation in Experimental Severe Acute Respiratory Distress Syndrome / A. Güldner, T. Kiss, T. Bluth [et al.] // *The Journal of the American Society of Anesthesiologists.* – 2015. – Vol. 122 (3). – P. 631-646.

139. Effect of vitamin D replacement on musculoskeletal parameters in school children: a randomized controlled trial / G. El-Hajj Fuleihan, M. Nabulsi, H. Tamim [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2006. – Vol. 91. – P. 405-412.

140. Emerging Therapeutic Opportunities for Skeletal Restoration / M. Kawai, U.I. Mödder, S. Khosla, C.J. Rosen // *Nat. Rev. Drug Discov.* – 2011. – Vol. 10 (2). – P. 141-156.

141. Engelsen O. The Relationship between Ultraviolet Radiation Exposure and Vitamin D Status / O. Engelsen // *Nutrients.* – 2010. – Vol. 2 (5). – P. 482-495.

142. ESPR 2013 // *Pediatr. Radiol.* – 2013. – Vol. 43 (Suppl 3). – P. 459-656.

143. Estrada A. Bone densitometry in children and adolescents / A. Estrada, M.S. Ramnitz, R.I. Gafni // *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology.* – 2014. – Vol. 26 (5). – P. 339-346.

144. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline / M.F. Holick, N.C. Binkley, H.A. Bischoff-Ferrari [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* – 2011. – Vol. 96 (7). – P. 1911-1930.

145. Evans C.H. Gene Delivery To Bone / C.H. Evans // *Adv. Drug. Deliv. Rev.* – 2012. – Vol. 64 (12). – P. 1331–1340.

146. Evidence Report/Technology Assessment No. 158: Effectiveness and Safety of Vitamin D in Relation to Bone Health / A. Cranney, T. Horsley, S. O'Donnell [et al.] // Agency for Healthcare Research and Quality; Rockville, MD: 2007. AHRQ publication No. 07-E013.

147. Exposure to urban air pollution and bone health in clinically healthy six-year-old children / L. Calderón-Garcidueñas, A. Mora-Tiscareño, M. Francolira [et al.] // *Arh. Hig. Rada Toksikol.* – 2013. – Vol. 64 (1). – P. 23-34.

148. Extraskelatal benefits and risks of calcium, vitamin D and anti-osteoporosis medications / J.-J. Body, P. Bergmann, S. Boonen [et al.] // *Osteoporos. Int.* – 2012. – Vol. 23 (Suppl 1). – P. S1-S23.

149. Feng X. Disorders of Bone Remodeling / X. Feng, J.M. McDonald // *Annu. Rev. Pathol.* – 2011. – Vol. 6. – P. 121-145.

150. FGF23 gene variation and its association with phosphate homeostasis and bone mineral density in Finnish children and adolescents / M. Pekkinen, C.M. Laine, R. Mäkitie [et al.] // *Bone.* – 2015. – Vol. 71. – P. 124-130.

151. Fitting of bone mineral density with consideration of anthropometric parameters / D.F. Short, B.S. Zemel, V. Gilsanz [et al.] // *Osteoporos. Int.* – 2011. – Vol. 22 (4). – P. 1047-1057.

152. Forum on Aging and Skeletal Health: Summary of the Proceedings of an ASBMR Workshop / S. Khosla, T.M. Bellido, M.K. Drezner [et al.] // *J. Bone Miner. Res.* – 2011. – Vol. 26 (11). – P. 2565-2578.

153. Foong R.E. Vitamin D Deficiency and the Lung: Disease Initiator or Disease Modifier? / R.E. Foong, G.R. Zosky // *Nutrients.* – 2013. – Vol. 5 (8). – P. 2880-2900.

154. Gafni R.I. Overdiagnosis of osteoporosis in children due to misinterpretation of dual-energy x-ray absorptiometry (DEXA) / R.I. Gafni, J. Baron // *J. Pediatr.* – 2004. – Vol. 144 (2). – P. 253-257.

155. Gartner L.M. Prevention of Rickets and Vitamin D Deficiency: New Guidelines for Vitamin D Intake / L.M. Gartner, F.R. Greer // *Pediatrics.* – 2013. – Vol. 111 (4). – P. 908-910.

156. GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention, December 2011. – 124 p.

157. Ginde A.A. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey / A.A. Ginde, J.M. Mansbach, C.A. Camargo Jr. // *Arch. Intern. Med.* – 2009. – Vol. 169 (4). – P. 384-390.

158. Ginde A. A. Vitamin D, respiratory infections, and asthma / A.A. Ginde, J.M. Mansbach, C.A. Camargo Jr. // *Curr. Allergy Asthma Rep.* – 2009. – Vol. 9 (1). – P. 81-87.

159. Global Strategy For The Diagnosis And Management Asthma In Children 5 Years And Younger, GINA, May 2009. – 28 p.

160. Gordon C.M. 2013 Pediatric Position Development Conference: executive summary and reflections / C.M. Gordon, M.B. Leonard, B.S. Zemel // *J. Clin. Densitom.* – 2014. – Vol. 17. – P. 219-224.

161. Greenblatt M. B. Osteoimmunology: a brief introduction / M.B. Greenblatt, J.H. Shim // *Immune Netw.* – 2013. – Vol. 13 (4). – P. 111-115.

162. Hansdottir S. Vitamin D Effects On Lung Immunity And Respiratory Diseases / S. Hansdottir, M.M. Monick // *Vitam. Horm.* – 2011. – Vol. 86. – P. 217-237.

163. Hardin D.S. Treatment of short stature and growth hormone deficiency in children with somatotropin (rDNA origin) / D.S. Hardin // *Biologics.* – 2008. – Vol. 2 (4). – P. 655-661.

164. High prevalence of vitamin D deficiency among children aged 1 month to 16 years in Hangzhou, China / Z. Zhu, J. Zhan, J. Shao [et al.] // *BMC Public Health.* – 2012. – Vol. 12. – P. 126.

165. Holick M.F. Vitamin D: a D-lightful health perspective / M.F. Holick // *Nutrition. Rev.* – 2008. – Vol. 66. – P. S182-S194.

166. Holick M.F. The deficiency vitamin D pandemic and consequences for non-skeletal health: mechanisms of action / M.F. Holick // *Mol. Aspects Med.* - 2008. – Vol. 29. – P. 361-368.

167. Holick M.F. The D-lightful vitamin D for child health / M.F. Holick // *J. Parenter. Enteral. Nutr.* – 2012. – Vol. 36 (1 Suppl). – P. 9S-19S.

168. Hossein-nezhad A. Vitamin D for Health: A Global Perspective / A. Hossein-nezhad, M.F. Holick // *Mayo Clin Proc.* – 2013. – Vol. 88 (7). – P. 720-775.

169. Human defensins and LL-37 in mucosal immunity / M. Doss, M.R. White, T. Tecele, K.L. Hartshorn // *J. Leukoc. Biol.* – 2010. – Vol. 87 (1). – P. 79-92.



170. Hypercalciuria Associated with High Dietary Protein Intake Is Not Due to Acid Load / N.M. Maalouf, O.W. Moe, B. Adams-Huet, K. Sakhaee // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2011. – Vol. 96 (12). – P. 3733-3740.

171. IFN- $\gamma$  and TNF- $\alpha$  Synergistically Induce Mesenchymal Stem Cell Impairment and Tumorigenesis via NF $\kappa$ B Signaling / L. Wang, Y. Zhao, Y. Liu [et al.] // *Stem. Cells.* – 2013. – Vol. 31 (7). – P. 1383-1395.

172. Impact of Change in Sweetened Caloric Beverage Consumption on Energy Intake Among Children and Adolescents / Y.C. Wang, D.S. Ludwig, K. Sonneville, S.L. Gortmaker // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* – 2009. – Vol. 163. – P. 336-343.

173. Impact of Season and Diet on Vitamin D Status of African American and Caucasian Children / K. Rajakumar, M.F. Holick, K. Jeong [et al.] // *Clin. Pediatr.* – 2011. - Vol. 50 (6). – P. 493-502.

174. Inadequate calcium intake is highly prevalent in Korean children and adolescents: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES) 2007–2010 / J.G. Im, S.H. Kim, G.Y. Lee [et al.] // *Public health nutrition.* – 2014. – Vol. 17 (11). – P. 2489-2495.

175. Increased Fat Mass Is Associated With Increased Bone Size But Reduced Volumetric Density In Pre Pubertal Children / Z.A. Cole, N.C. Harvey, M. Kim [et al.] // *Bone.* – 2012. – Vol. 50 (2). – P. 562-567.

176. Influence of Nutrition and Lifestyle on Bone Mineral Density in Children From Adoptive and Biological Families / S. Cvijetic, I. Colic Baric, Z. Satalic [et al.] // *J. Epidemiol.* – 2014. – P. 24 (3). – P. 209-215.

177. Inhaled corticosteroids and bone mineral density at school age: a follow-up study after early childhood wheezing / V.H. Sidoroff, M.K. Ylinen, L.M. Kröger [et al.] // *Pediatr. Pulmonol.* – 2015. – Vol. 50 (1). – P. 1-7

178. Interactions between calcium and phosphorus in the regulation of the production of fibroblast growth factor 23 in vivo / S.J. Quinn, A.R.B. Thomsen, J.L. Pang [et al.] // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2013. – Vol. 304 (3). – P. E310-E320.

179. Intercellular adhesion molecule-1 on synovial cells attenuated interleukin-6-induced inhibition of osteoclastogenesis induced by receptor activator for nuclear factor  $\kappa$ B ligand / M. Suzuki, M. Hashizume, H. Yoshida [et al.] // *Clin. Exp. Immunol.* – 2011. – Vol. 163 (1). – P. 88-95.

180. Interferon gamma and T cells inhibit osteogenesis induced by allogeneic mesenchymal stromal cells / A.S. Dighe, S. Yang, V. Madhu [et al.] // *J. Orthop. Res.* – 2013. – Vol. 31 (2). – P. 227-234.

181. IOM (Institute of Medicine) – Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington DC: The National Academies Press, 2011.

182. Issues in modern bone histomorphometry / R.R. Recker, D.B. Kimmel, D. Dempster [et al.] // *Bone.* – 2011. – Vol. 49 (5). – P. 955-964.

183. Kamen D.L. Vitamin D and molecular actions on the immune system: modulation of innate and autoimmunity / D.L. Kamen, V. Tangpricha // *J. Mol. Med. (Berl).* – 2010. – Vol. 88 (5). – P. 441-450.

184. Kriegel M. A. Does Vitamin D Affect Risk of Developing Autoimmune Disease?: A Systematic Review / M. A. Kriegel, J. E. Manson, K. H. Costenbader // *Semin. Arthritis Rheum.* – 2011. – Vol. 40 (6). – P. 512-531.

185. Lagishetty V. Vitamin D metabolism and innate immunity / V. Lagishetty, N.Q. Liu, M. Hewison // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 2011. – Vol. 347 (1-2). – P. 97-105.

186. Langhammer A. Long-term therapy in COPD: any evidence of adverse effect on bone? / A. Langhammer, S. Forsmo, U. Syversen // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2009. – Vol. 4. – P. 365-380.

187. Lee J.Y. A Review on Vitamin D Deficiency Treatment in Pediatric Patients / J.Y. Lee, T.-Y. So, J. Thackray // *J. Pediatr. Pharmacol. Ther.* – 2013. – Vol. 18 (4). – P. 277-291.

188. Levine M.A. Assessing bone health in children and adolescents / M.A. Levine // *Indian. J. Endocrinol. Metab.* – 2012. – Vol. 16 (Suppl 2). – P. S205-S212.

189. Liao C. Widespread occurrence of benzophenone-type UV light filters in personal care products from China and the United States: an assessment of human exposure / C. Liao, Kannan // *Environmental science & technology*. – 2014. – Vol. 48 (7). – P. 4103-4109.

190. Licata A. Bone density vs bone quality: What's a clinician to do? / A. Licata // *Pediatrics*. – 2009. – Vol. 123. – P. S193-S198.

191. Linear growth in relation to the circulating concentrations of insulin-like growth factor I, parathyroid hormone, and 25-hydroxy vitamin D in children with nutritional rickets before and after treatment: endocrine adaptation to vitamin D deficiency / A.T. Soliman, F. Al Khalaf, N. Alhemaidi [et al.] // *Metabolism*. – 2008. – Vol. 57 (1). – P. 95-102.

192. Litonjua A.A. Vitamin D Deficiency as a risk factor for childhood allergic disease and asthma / A.A. Litonjua // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* – 2012. – Vol. 12 (2). – P. 179-185.

193. Local Body Composition Is Associated with Gender Differences of Bone Development at the Forearm in Puberty / O. Fricke, Z. Sumnik, B. Tutlewski [et al.] // *Horm. Res.* – 2008. – Vol. 70. – P. 105-111.

194. Low bone mineral density in men with chronic obstructive pulmonary disease / J.M. Duckers, B.A. J. Evans, W.D. Fraser [et al.] // *Respir. Res.* – 2011. – Vol. 12 (1). – P. 101.

195. Lower Trabecular Volumetric BMD at Metaphyseal Regions of Weight-Bearing Bones is Associated With Prior Fracture in Young Girls / J.N. Farr, R. Tomás, Z. Chen [et al.] // *J. Bone Miner. Res.* – 2011. – Vol. 26 (2). – P. 380-387.

196. Mancini G. Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion / G. Mancini, A.O. Carbonara, J.T. Heremans // *Immunochemistry*. – 1965. – Vol. 2 (3). – P. 235-254.

197. Manolagas C. For Whom The Bell Tolls: Distress Signals From Long-Lived Osteocytes And The Pathogenesis Of Metabolic Bone Diseases // S.C. Manolagas, A.M. Parfitt // *Bone*. – 2013. – Vol. 54 (2). – P. 272-278.

198. Mapping low intake of micronutrients across Europe / G.B.M. Mensink, R. Fletcher, M. Gurinovic [et al.] // *Br. J. Nutr.* – 2013. – Vol. 110 (4). – P. 755-773.

199. McDevitt H. Establishing good bone health in children / H. McDevitt, A. McGowan, S. F. Ahmed // *Paediatrics and Child Health.* – 2014. – Vol. 24 (2). – P. 78-82.

200. Measuring vitamin D levels: surrogates are insufficient / A.H. Heald, S.G. Anderson, J.J. Scargill [et al.] // *International journal of clinical practice.* – 2015. – Vol. 69 (1). – P. 131-135.

201. Mechanical Loads and Cortical Bone Geometry in Healthy Children and Young Adults / R.J. Wetzsteon, B.S. Zemel, J. Shults [et al.] // *Bone.* – 2011. – Vol. 48 (5). – P. 1103-1108.

202. Meta-Analysis of Genome-Wide Scans for Total Body BMD in Children and Adults Reveals Allelic Heterogeneity and Age-Specific Effects at the WNT16 Locus / C. Medina-Gomez, J.P. Kemp, K. Estrada [et al.] // *PLoS Genet.* – 2012. – Vol. 8 (7). – P. e1002718.

203. Meta-review: adverse effects of inhaled corticosteroids relevant to older patients / K. Mattishent, M. Thavarajah, P. Blanco [et al.] // *Drugs.* – 2014. – Vol. 74 (5). – P. 539-547.

204. Mitochondrial complex I activity suppresses inflammation and enhances bone resorption by shifting macrophage-osteoclast polarization / Z. Jin, W. Wei, M. Yang [et al.] // *Cell metabolism.* – 2014. – Vol. 20 (3). – P. 483-498.

205. Moore C.E. Vitamin D intakes of children differ by race/ethnicity, sex, age, and income in the United States, 2007 to 2010 / C.E. Moore, J.D. Radcliffe, Y. Liu // *Nutrition Research.* – 2014. – Vol. 34 (6). – P. 499-506.

206. Mountziaris P.M. The Interplay of Bone-Like Extracellular Matrix and TNF- $\alpha$  Signaling on In Vitro Osteogenic Differentiation of Mesenchymal Stem Cells / P.M. Mountziaris, S.N. Tzouanas, A.G. Mikos // *J. Biomed. Mater. Res. A.* – 2012. – Vol. 100 (5). – P. 1097-1106.

207. Nonerosive arthritis in lupus is mediated by IFN- $\alpha$  stimulated monocyte differentiation that is nonpermissive of osteoclastogenesis / K.A. Mensah, A. Mathian, L. Ma [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2010. – Vol. 62 (4). – P. 1127-1137.

208. Non-pharmacological management of osteoporosis: a consensus of the Belgian Bone Club / J.-J. Body, P. Bergmann, S. Boonen [et al.] // *Osteoporos. Int.* – 2011. – Vol. 22 (11). – P. 2769-2788.

209. Normal reference for bone density in healthy Chinese children / H. Xu, J. X. Chen, J. Gong [et al.] // *J. Clin. Densitom.* – 2007. – Vol. 10 (3). – P. 266-275.

210. Novack D.V. Osteoclast motility: putting the brakes on bone resorption / D.V. Novack, R. Faccio // *Ageing Res. Rev.* – 2011. – Vol. 10 (1). – P. 54-61.

211. Okamoto K. Osteoimmunology-overview / K. Okamoto, H. Takayanagi // *Clin. Calcium.* – 2012. – Vol. 22 (11). – P. 1641-1649.

212. Okamoto K. Regulation of bone by the adaptive immune system in arthritis / K. Okamoto, H. Takayanagi // *Arthritis Research & Therapy.* – 2011. – Vol. 13. – P. 21-29.

213. Optimizing bone health in children and adolescents / N.H. Golden, S.A. Abrams, S.R. Daniels [et al.] // *Pediatrics.* – 2014. – Vol. 134 (4). – P. e1229-e1243.

214. Osteoclastogenesis and osteoimmunology / W. Feng, W. Xia, Q. Ye, W. Wu // *Front. Biosci. (Landmark Ed).* – 2014. – Vol. 19. – P. 758-767.

215. Osteocyte regulation of phosphate homeostasis and bone mineralization underlies the pathophysiology of the heritable disorders of rickets and osteomalacia / J.Q. Feng, E.L. Clinkenbeard, B. Yuan [et al.] // *Bone.* – 2013. – Vol. 54 (2). – P. 213-221.

216. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden: A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of

Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA) / E. Hernlund, A. Svedbom, M. Ivergård [et al.] // *Arch. Osteoporos.* – 2013. – Vol. 8. – P. 136.

217. Palermo N.E. Vitamin D, bone health, and other health benefits in pediatric patients / N.E. Palermo, M.F. Holick // *J. Pediatr. Rehabil. Med.* – 2014. – Vol. 7 (2). – P. 179-192.

218. Pearce S.H. Diagnosis and management of vitamin D deficiency / S.H. Pearce, T.D. Cheetham // *BMJ.* – 2010. – Vol. 340. – P. b56-64.

219. Periarticular bone loss in antigen-induced arthritis / C. Engdahl, C. Lindholm, A. Stubelius [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2013. – Vol. 65 (11). – P. 2857-2865.

220. Persistent Low Level of Osterix Accelerates Interleukin-6 Production and Impairs Regeneration after Tissue Injury / W.-Y. Baek, S.-Y. Park, Y.H. Kim [et al.] // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8 (7). – P. e69859.

221. Poor food and nutrient intake among Indigenous and non-Indigenous rural Australian children / J.D. Gwynn, V.M. Flood, C.A. D'Este [et al.] // *BMC Pediatr.* – 2012. – Vol. 12. – P. 12.

222. Prediction of fat-free body mass from bioelectrical impedance and anthropometry among 3-year-old children using DXA / K. T. Ejlerskov, S. M. Jensen, L. B. Christensen [et al.] // *Sci. Rep.* – 2014. – Vol. 4. – P. 3889.

223. Predictors of vitamin D status and its association with parathyroid hormone in young New Zealand children / L.A. Houghton, E.A. Szymlek-Gay, A.R. Gray [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2010. – Vol. 92 (1). – P. 69-76.

224. Prevalence and Associations of 25-Hydroxyvitamin D Deficiency in US Children: NHANES 2001–2004 / J. Kumar, P. Muntner, F. J. Kaskel [et al.] // *Pediatrics.* – 2009. – Vol. 124 (3). – P. e362-e370.

225. Prevalence and Progression of Osteoporosis in Patients With COPD. Results From TORCH / G.T. Ferguson, P.M.A. Calverley, J.A. Anderson [et al.] // *Chest.* – 2009. – Vol. 136 (6). – P. 1456-1465.

226. Prevalence of overweight in children with bone fractures: a case control study / G. Valerio, F. Gallè, C. Mancusi [et al.] // *BMC Pediatr.* – 2012. – Vol. 12. – P. 166.

227. Pubertal timing and body mass index gain from birth to maturity in relation with femoral neck BMD and distal tibia microstructure in healthy female subjects / T. Chevalley, J.P. Bonjour, S. Ferrari, R. Rizzoli // *Osteoporos. Int.* – 2011. – Vol. 22 (10). – P. 2689-2698.

228. Pulmonary and Radiographic Outcomes of VEPTR (Vertical Expandable Prosthetic Titanium Rib) Treatment in Early-Onset Scoliosis / O. Dede, E.K. Motoyama, C.I. Yang [et al.] // *J. Bone Joint. Surg. Am.* – 2014. – Vol. 96 (15). – P. 1295-1302.

229. Pulmonary function and incident bronchitis and asthma in children: a community-based prospective cohort study / Y.L. Lee, B.F. Hwang, Y.A. Chen [et al.] // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7 (3). – P. e32477.

230. Puthanakit T. Bone health in children and adolescents with perinatal HIV infection / T. Puthanakit, G.K. Siberry // *J. Int. AIDS Soc.* – 2013. – Vol. 16 (1). – P. 18575.

231. Quantitative CT reference values for vertebral trabecular bone density in children and young adults / V. Gilsanz, F.J. Perez, P.P. Campbell [et al.] // *Radiology.* – 2009. – Vol. 250 (1). – P. 222-227.

232. Rachitic Changes, Demineralization, and Fracture Risk in Healthy Infants and Toddlers with Vitamin D Deficiency / J.M. Perez-Rossello, H.A. Feldman, P.K. Kleinman [et al.] // *Radiology.* – 2012. – Vol. 262 (1). – P. 234-241.

233. Raggatt L.J. Cellular and Molecular Mechanisms of Bone Remodeling / L.J. Raggatt, N.C. Partridge. // *The Journal of Biological Chemistry.* – 2010. – Vol. 285. – P. 25103-25108.

234. Randomized Trial of Vitamin D Supplementation and Risk of Acute Respiratory Tract Infection in Mongolia / C.A. Camargo Jr, D. Ganmaa, A.L. Frazier [et al.] // *Pediatrics.* – 2012. – Vol. 130. – P. e561-e567.

235. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren / M. Urashima, T. Segawa, M. Okazaki [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2010. – Vol. 91 (5). – P. 1255-1260.

236. Ratio between mature and immature enzymatic cross-links correlates with post-yield cortical bone behavior: An insight into greenstick fractures of the child fibula / J.P. Berreau, E. Gineyts, M. Pithioux [et al.] // *Bone*. – 2015. – Vol. 79. – P. 190-195.

237. Rauch F. The dynamics of bone structure development during pubertal growth / F. Rauch // *J. Musculoskelet. Neuronal. Interact.* – 2012. – Vol. 12 (1). – P. 1-6.

238. Recent trends and clinical features of childhood vitamin D deficiency presenting to a children's hospital in Glasgow / S.F. Ahmed, C. Franey, H.McDevitt [et al.] // *Arch. Dis. Child.* – 2011. – Vol. 96. – P. 694-696.

239. Reducing routine ionized calcium measurement / G.S. Baird, P.M. Rainey, M. Wener, W. Chandler // *Clin. Chem.* – 2009. – Vol. 55 (3). – P. 533-540.

240. Regulatory T cells protect from local and systemic bone destruction in arthritis / M.M. Zaiss, B. Frey, A. Hess [et al.] // *J. Immunol.* – 2010. – Vol. 184 (12). – P. 7238-7246.

241. Relationship between Vitamin D, Parathyroid Hormone, and Bone Health / A.J. Sai, R.W. Walters, X. Fang, J.C. Gallagher // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2011. – Vol. 96 (3). – P. E436-E446.

242. Report of a Joint Food and Agriculture Organization of the United Nations/World Food Organization of the United Nations Expert Consultation. Human vitamin and mineral requirements. 2011.

243. Review of the concept of vitamin D «Sufficiency and insufficiency» / A.C. Gomez, D.M. Naves, C.M. Rodriguez [et al.] // *Nefrologia*. – 2003. – Vol. 23 (2). – P. 73-77.

244. Risk Factors for Variation in 25-Hydroxyvitamin D3 and D2 Concentrations and Vitamin D Deficiency in Children / A.-M. Tolppanen,



A. Fraser, W.D. Fraser, D.A. Lawlor // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* – 2012. - Vol. 97 (4). P. 1202-1210.

245. Rizzoli R. Dairy products, yogurts, and bone health / R. Rizzoli // *The American journal of clinical nutrition*. – 2014. – Vol. 99 (5). – P. 1256S-1262S.

246. Rosen C.J. Vitamin D Insufficiency / C.J. Rosen // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 364. – P. 248-254.

247. Schmid A. Natural Vitamin D Content in Animal Products / A. Schmid, B. Walther // *Adv. Nutr.* – 2013. – Vol. 4 (4). – P. 453-462.

248. Searing D.A. Vitamin D in Atopic Dermatitis, Asthma and Allergic Diseases / D.A. Searing, D.Y.M. Leung // *Immunol. Allergy Clin. North. Am.* – 2010. – Vol. 30 (3). – P. 397-409.

249. Serum vitamin D concentrations and associated severity of acute lower respiratory tract infections in Japanese hospitalized children / Y. Inamo, M. Hasegawa, K. Saito [et al.] // *Pediatrics International*. – 2011. – Vol. 53 (2). – P. 199-201.

250. Serum vitamin D levels and markers of severity of childhood asthma in Costa Rica / J.M. Brehm, J.C. Celedon, M.E. Soto-Quiros [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2009. – Vol. 179. – P. 765-771.

251. Sex differences in trabecular bone microarchitecture are not detected in pre and early pubertal children using magnetic resonance imaging / C.M. Modlesky, D. Bajaj, J.T. Kirby [et al.] // *Bone*. – 2011. – Vol. 49 (5). – P. 1067-1072.

252. Shapses S.A. Bone Metabolism in Obesity and Weight Loss / S.A. Shapses, D. Sukumar // *Annu. Rev. Nutr.* – 2012. – Vol. 32. – P. 287-309.

253. Singh G. A predictive equation to guide vitamin d replacement dose in patients / G. Singh, A.J. Bonham // *J. Am. Board. Fam. Med.* – 2014. – Vol. 27 (4). – P. 495-509.

254. Sources and Determinants of Vitamin D Intake in Danish Pregnant Women / C.B. Jensen, S.B. Petersen, C. Granström [et al.] // *Nutrients*. – 2012. – Vol. 4 (4). – P. 259-272.

255. Stem cell-mediated osteogenesis: therapeutic potential for bone tissue engineering / J. Neman, A. Hambrecht, C. Cadry, R. Jandial // *Biologics*. – 2012. – Vol. 6. – P. 47-57.

256. Street football is a feasible health-enhancing activity for homeless men: biochemical bone marker profile and balance improved / E.W. Helge, M.B. Randers, T. Hornstrup [et al.] // *Scand. J. Med. Sci. Sports*. – 2014. – Vol. 24 Suppl. 1. – P. 122-129.

257. Summary of evidence-based review on vitamin D efficacy and safety in relation to bone health / A. Cranney, H.A. Weiler, S. O'Donnell, L. Puil // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2008. – Vol. 88. – P. 513S-519S.

258. Sundaram M.E. Vitamin D and Influenza / M.E. Sundaram, L.A. Coleman // *Adv. Nutr.* – 2012. – Vol. 3 (4). – P. 517-525.

259. Supplemented vs. unsupplemented human milk on bone mineralization in very low birth weight preterm infants: a randomized clinical trial / P.R. Einloft, P.C.R. Garcia, J.P. Piva [et al.] // *Osteoporosis International*. – 2015. – Vol. 7 (4). – P. 1-7.

260. Systems Genetic Analysis of Osteoblast-Lineage Cells / G. Calabrese, B.J. Bennett, L. Orozco [et al.] // *PLoS Genet.* – 2012. – Vol. 8 (12). – P. e1003150.

261. T and B cells participate in bone repair by infiltrating the fracture callus in a two-wave fashion / I. Könnecke, A. Serra, T. El Khassawna [et al.] // *Bone*. – 2014. – Vol. 64. – P. 155-165.

262. Takayanagi H. Osteoimmunology in 2014: Two-faced immunology—from osteogenesis to bone resorption / H. Takayanagi // *Nat. Rev. Rheumatol.* – 2015. – Vol. 11 (2). – P. 74-76.

263. Tangye S.G. Insights into the Role of STAT3 in Human Lymphocyte Differentiation as Revealed by the Hyper-IgE Syndrome / S.G. Tangye, M.C. Cook, D.A. Fulcher // *The Journal of Immunology*. – 2009. – Vol. 182. – P. 21-28.

264. Targeted exercise against osteoporosis: A systematic review and meta-analysis for optimising bone strength throughout life / R. Nikander, H. Sievänen, A. Heinonen [et al.] // *BMC Med.* – 2010. – Vol. 8. – P. 4-7.

265. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know / A.C. Ross, J.E. Manson, S.A. Abrams [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2011. – Vol. 96. – P. 53-58.

266. The Changing Balance Between Osteoblastogenesis and Adipogenesis in Aging and its Impact on Hematopoiesis / M. Bethel, B.R. Chitteti, E.F. Srour, M.A. Kacena // *Curr. Osteoporos. Rep.* – 2013. – Vol. 11 (2). – P. 99-106.

267. The clinical utility of bone marker measurements in osteoporosis / G. Wheeler, M. Elshahaly, S.P. Tuck [et al.] // *J. Transl. Med.* – 2013. – Vol. 11. – P. 201.

268. The Effect of Vitamin D and Inhaled Corticosteroid Treatment on Lung Function in Children / A.C. Wu, K. Tantisira, L. Li [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2012. – Vol. 186 (6). - P. 508-513.

269. The effect of vitamin D on airway reactivity and inflammation in asthmatic children: A double - blind placebo - controlled trial / R. Bar Yoseph, G. Livnat, Z. Schnapp [et al.] // *Pediatr. Pulmonol.* – 2015. – Vol. 50 (8). – P. 747-753.

270. The ever-expanding conundrum of primary osteoporosis: aetiopathogenesis, diagnosis, and treatment. / S. Stagi, L. Cavalli, S. Seminara [et al.] // *Ital. J. Pediatr.* – 2014. – Vol. 7 (40). – P. 50-55.

271. The impact on children's bone health of a school-based physical education program and participation in leisure time sports: The Childhood Health, Activity and Motor Performance School (the CHAMPS) study, Denmark / M. Heidemann, E. Jespersen, R. Holst [et al.] // *Preventive medicine.* – 2013. – Vol. 57 (2). – P. 87-91.

272. The International Society for Clinical Densitometry (ISCD) and the International Osteoporosis Foundation (IOF) convened the FRAX® Position Development Conference (PDC) in Bucharest, Romania, on November 14, 2010.

273. The longitudinal effects of physical activity and dietary calcium on bone mass accrual across stages of pubertal development / J.M. Lappe, P. Watson, V. Gilsanz [et al.] // *Journal of Bone and Mineral Research*. – 2015. – Vol. 30 (1). – P. 156-164.

274. The Nonskeletal Effects of Vitamin D: An Endocrine Society Scientific Statement / C. J. Rosen, J. S. Adams, D. D. Bikle [et al.] // *Endocr. Rev.* – 2012. – Vol. 33 (3). – P. 456-492.

275. The reconstitution of the thymus in immunosuppressed individuals restores CD4-specific cellular and humoral immune responses / M. Plana, F. Garcia, L. Darwich [et al.] // *Immunology*. – 2011. – Vol. 133 (3). – P. 318-328,

276. The Relationship Between Cow's Milk and Stores of Vitamin D and Iron in Early Childhood / J. L. Maguire, G. Lebovic, S. Kandasamy [et al.] // *Pediatrics*. – 2013. – Vol. 131. – P. e144-e151.

277. The Role of Body Mass Index, Insulin, and Adiponectin in the Relation Between Fat Distribution and Bone Mineral Density / M. Carola Zillikens, A.G. Uitterlinden, J.M. van Leeuwen [et al.] // *Calcif. Tissue Int.* – 2010. – Vol. 86 (2). – P. 116-125.

278. The Soluble Interleukin-6 Receptor Is a Mediator of Hematopoietic and Skeletal Actions of Parathyroid Hormone / S.W. Cho, F.Q. Pirih, A.J. Koh [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2013. – Vol. 288 (10). – P. 6814-6825.

279. T-Lymphocytes Enable Osteoblast Maturation via IL-17F during the Early Phase of Fracture Repair / D. Nam, E. Mau, Y. Wang [et al.] // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7 (6). – P. e40044.

280. Toll-like receptor ligands LPS and poly (I:C) exacerbate airway hyperresponsiveness in a model of airway allergy in mice, independently of

inflammation / M. Starkhammar, O. Larsson, S. Kumlien Georén [et al.] // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9 (8). – P. e104114.

281. Turer C.B. Prevalence of Vitamin D Deficiency Among Overweight and Obese US Children / C.B. Turer, H. Lin, G. Flores // *Pediatrics*. – 2013. – Vol. 131. – P. e152-e161.

282. Turk N. Prevalent hypovitaminosis D in Crohn's disease correlates highly with mediators of osteoimmunology / N. Turk, Z. Turk // *Clin. Invest. Med.* – 2014. – Vol. 37 (3). – P. 21382.

283. Updated Recommendations for the Diagnosis and Management of Osteoporosis: A Local Perspective / H. Raef, M. Al-Bugami, S. Balharith [et al.] // *Ann. Saudi Med.* – 2011. – Vol. 31 (2). – P. 111-128.

284. US Department of Agriculture; Agricultural Research Service. The Continuing Survey of Food Intakes by Individuals (CSFII) and the Diet and Health Knowledge Survey (DHKS), 2010-2012.

285. Vatanparast H. Vitamin D Insufficiency and Bone Mineral Status in a Population of Newcomer Children in Canada / H. Vatanparast, C. Nisbet, B. Gushulak // *Nutrients*. – 2013. – Vol. 5 (5). – P. 1561-1572.

286. Viruses and vitamin D in the etiology of type 1 diabetes mellitus and multiple sclerosis / C. Jankosky, E. Deussing, R.L. Gibson, H.W. Haverkos // *Virus. Res.* – 2012. – Vol. 163. – P. 424-430.

287. Vitamin D – a systematic literature review for the 5th edition of the Nordic Nutrition Recommendations / C. Lamberg-Allardt, M. Brustad, H.E. Meyer, L. Steingrimsdottir // *Food. Nutr. Res.* – 2013. – Vol. 3. – P. 57.

288. Vitamin D and Immune Function / B. Prietl, G. Treiber, T. R. Pieber, K. Amrein // *Nutrients*. – 2013. – Vol. 5 (7). – P. 2502-2521.

289. Vitamin D and Its Role During Pregnancy in Attaining Optimal Health of Mother and Fetus / C.L. Wagner, S.N. Taylor, A. Dawodu [et al.] // *Nutrients*. – 2012. – Vol. 4 (3). – P. 208-230.

290. Vitamin D: beyond bone / S. Christakos, M. Hewison, D.G. Gardner [et al.] // *Ann. NY Acad. Sci.* – 2013. – Vol. 1287 (1). – P. 45-58.

291. Vitamin D controls T cell antigen receptor signaling and activation of human T cells / M.R. von Essen, M. Kongsbak, P. Schjerling [et al.] // *Nat. Immunol.* – 2010. – Vol. 11 (4). – P. 344-349.

292. Vitamin D decreases respiratory syncytial virus induction of NF-kappaB-linked chemokines and cytokines in airway epithelium while maintaining the antiviral state / S. Hansdottir, M.M. Monick, N. Lovan [et al.] // *J. Immunol.* – 2010. – Vol. 184 (2). – P. 965-974.

293. Vitamin D Deficiency and Its Predictors in a Country with Thirteen Months of Sunshine: The Case of School Children in Central Ethiopia / T. Wakayo, T. Belachew, H. Vatanparast, S.J. Whiting // *PloS one.* – 2015. – Vol. 10(3). – P. 22-25.

294. Vitamin D deficiency Associated with Increased Incidence of Gastrointestinal and Ear Infections in School-Age Children / K.A Thornton, C.R.D. Marín, M. Mora-Plazas, E. Villamor // *Pediatric Infectious Disease Journal.* – 2013. – Vol. 32 (6) – P. 585-593.

295. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations / M. Misra, D. Pacaud, A. Petryk [et al.] // *Pediatrics.* – 2008. – Vol. 122. – P. 398-417.

296. Vitamin D deficiency in Korean children: prevalence, risk factors, and the relationship with parathyroid hormone levels / I.H. Chung, H.J. Kim, S. Chung, E.G. Yoo // *Ann. Pediatr. Endocrinol. Metab.* – 2014. – Vol. 19 (2). – P. 86-90.

297. Vitamin D deficiency is common in children and adolescents with chronic kidney disease / H.J. Kalkwarf, M.R. Denburg, C.F. Strife [et al.] // *Kidney Int.* – 2012. – Vol. 81 (7). – P. 690-697.

298. Vitamin D in asthma and future perspectives / H. Huang, K. Porpodis, P. Zarogoulidis [et al.] // *Drug. Des. Devel. Ther.* – 2013. – Vol. 7. – P. 1003-1013.

299. Vitamin D Insufficiency and Severe Asthma Exacerbations in Puerto Rican Children / J.M. Brehm, E. Acosta-Pérez, L. Klei [et al.] // *American*

Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2012. – Vol. 186 (2). – P. 140-146.

300. Vitamin D insufficiency: implications for the immune system / F. Baeke, C. Gysemans, H. Korf, C. Mathieu // *Pediatr. Nephrol.* – 2010. – Vol. 25(9). – P. 1597-1606.

301. Vitamin D is required for IFN- $\gamma$ -mediated antimicrobial activity of human macrophages / M. Fabri, S. Stenger, D.M. Shin [et al.] // *Sci. Transl. Med.* – 2011. – Vol. 3. – P. 102-104.

302. Vitamin D-binding protein directs monocyte responses to 25-hydroxy- and 1,25-dihydroxyvitamin D / R.F. Chun, A.L. Lauridsen, L. Suon [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2010. – Vol. 95. – P. 3368-3376.

303. Vitamin D-Fortified Milk Achieves the Targeted Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentration without Affecting That of Parathyroid Hormone in New Zealand Toddlers / L.A. Houghton, A.R. Gray, E.A. Szymlek-Gay [et al.] // *J. Nutr.* – 2011. - Vol. 141 (10). – P. 1840-1846.

304. Vitamin D Signaling in the Bovine Immune System: A Model for Understanding Human Vitamin D Requirements / C.D. Nelson, T.A. Reinhardt, J.D. Lippolis [et al.] // *Nutrients.* – 2012. – Vol. 4 (3). – P. 181-196.

305. Vitamin D Status among 4-Month-Old Infants in New England. A Prospective Cohort Study // A. Merewood, S.D. Mehta, X. Grossman [et al.] // *J. Hum. Lact.* – 2012. – Vol. 28 (2). – P. 159-166.

306. Vitamin D status and acute lower respiratory infection in early childhood in Sylhet, Bangladesh / D.E. Roth, R. Shah, R.E. Black, A.H. Baqui // *Acta Paediatr.* – 2010. – Vol. 99 (3). – P. 389-393.

307. Vitamin D status and calcium metabolism in adolescent black and white girls on a range of controlled calcium intakes / C.M. Weaver, L.D. McCabe, G.P. McCabe [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2008. – Vol. 293. – P. 3907-3914.

308. Vitamin D supplementation for improving bone mineral density in children / T.M. Winzenberg, S. Powell, K.A. Shaw, G. Jones // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2010, Issue 10. Art. No.: CD006944.

309. Vitamin D Supplementation Reduces the Risk of Acute Otitis Media in Otitis-prone Children / P. Marchisio, D. Consonni, E. Baggi [et al.] // *Pediatric Infectious Disease Journal*. – 2013. – Vol. 32 (10). – P. 1055-1060.

310. Vitamin D2 is as effective as vitamin D3 in maintaining circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D / M.F. Holick, R.M. Biancuzzo, T. C. Chen [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2008. – Vol. 93. – P. 677-681.

311. Vitamin D3 is more potent than vitamin D2 in humans // R.P. Heaney, R.R. Recker, J. Grote [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2011. – Vol. 96. – P. E447-E452.

312. Wacker M. Sunlight and Vitamin D: A global perspective for health / M. Wacker, M.F. Holick // *Dermatoendocrinol.* – 2013. – Vol. 5 (1). – P. 51-108.

313. Wacker M. Vitamin D-Effects on Skeletal and Extraskelatal Health and the Need for Supplementation / M. Wacker, M.F. Holick // *Nutrients*. – 2013. – Vol. 5 (1). – P. 111-148.

314. Wagner C.L. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents / Wagner C.L., Greer F.R., American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding, American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition // *Pediatrics*. – 2008. – Vol. 122. – P. 1142-1152.

315. We are what we eat – is it time to reconsider calcium-deficiency rickets in Nigeria? / C.A. Sharp, P. Magnusson, M.W. Davie, L.M. Oginni // *Tropical Medicine & International Health*. – 2015. – Vol. 20 (4). – P. 408-410.

316. Wei M.Y. Vitamin D and multiple health outcomes in the Harvard cohorts / M.Y. Wei, E.L. Giovannucci // *Mol. Nutr. Food Res*. – 2010. – Vol. 54. – P. 1114-1126.

317. Weinstein R.S. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis and Osteonecrosis / R.S. Weinstein // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* – 2012. – Vol. 41 (3). – P. 595-611.



318. Wiley A.S. Milk Intake and Total Dairy Consumption: Associations with Early Menarche in NHANES 1999-2004 / A.S. Wiley // PLoS One. – 2011. – Vol. 6 (2). – P. e14685.

319. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards: length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weightfor-height and body mass index-for-age: methods and development. Geneva: WHO 2006, WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age // Acta Paediatr. Suppl. – 2006. – Vol. 450. – P. 76-85.

320. Wythe S.E. Cells of the immune system orchestrate changes in bone cell function / S.E. Wythe, V. Nicolaidou, N.J. Horwood // Calcified tissue international. – 2014. – Vol. 94 (1). – P. 98-111.

321. Zhang R. Vitamin D in health and disease: Current perspectives / R. Zhang, D.P. Naughton // Nutr. J. – 2010. – Vol. 9. – P. 65.

322. Zofková I. Drug induced osteoporosis / I. Zofková // Vnitr. Lek. – 2013. – Vol. 59 (1). – P. 59-63.