

БОЯРСКИЙ Сергей Николаевич

ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ, ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ
ОСОБЕННОСТИ БРОНХООБСТРУКТИВНОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ.

14.00.09 - педиатрия

А в т о р е ф е р а т
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Екатеринбург 1996

Работа выполнена в Уральской государственной
медицинской академии

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ:

доктор медицинских наук, профессор В.И. Шилко.

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ:

доктор медицинских наук, профессор А.М. Чердниченко,

доктор медицинских наук, профессор Я.И. Шаков.

ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ:

Институт педиатрии РАМН, Москва.

Защита состоится "10" апреля 1996 г., в 11⁰⁰
часов на заседании специализированного Ученого совета
Д.084.10.02 Уральской государственной медицинской ака-
демии ИЗ РФ по адресу: ГСП 369, г. Екатеринбург,
ул. Ретина 3.

Ура

Учен

Спец

докт

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность. Заболевания органов дыхания у детей, протекающие с синдромом бронхиальной обструкции, относятся к числу наиболее распространенных, значение данной патологии неуклонно возрастает. Это связано с постоянным ростом числа больных бронхиальной астмой, рецидивирующим обструктивным бронхитом. (Каганов С.Д., Дрич В.М., Вельтишев Г.В., 1982, Мизерницкий Е.Л., 1989, Кролик В.Б., 1989, 1990, Каганов С.Д., 1992, Худзик Л.Б., Иванова Л.С., Пяткина В.С., 1995, и др.).

Обструктивные бронхиты являются самой частой формой заболеваний, протекающих с бронхообструктивным синдромом у детей раннего и дошкольного возраста.

В последние годы значительно возросло число бронхитов, принимающих рецидивирующее течение. (Брезгина С.В., 1984, Артамонов Р.Г., 1988, Арчакова Э.В., 1989, Дурьгин А.Н., 1994,).

Полиморфизм клиники рецидивирующего обструктивного бронхита, а также особенность течения приступного периода бронхиальной астмы у детей раннего возраста (по типу астматического бронхита), создает значительные диагностические трудности. Скрываясь длительное время под маской "рецидивирующий обструктивный бронхит", бронхиальная астма своевременно не диагностируется и не лечится. В то же время, ранняя диагностика и своевременное начало соответствующей терапии определяет прогноз заболевания. (Соколова Т.С., 1986, Мизерницкий Е.Л., 1989, Каганов С.Д., Розина Н.Н., Соколова Л.В., 1993, *Biezman W. Perlman*

С практической точки зрения, необходимость выработки диагностических критериев заболеваний, протекающих с бронхообструктивным синдромом, не вызывает сомнения и проводится многими исследователями. В частности, Мизерницким Ю.Л. даны клиничко - иммунологические критерии. Исследование комплексов эндокринных и вегетативных изменений при рецидивирующем обструктивном бронхите провел Дурьгин А.Н..

Однако, при большом количестве работ, посвященных данной тематике, удельный вес исследований, определяющих роль этиологических факторов бактериального и вирусного характера в развитии бронхообструктивного синдрома недостаточен. В связи с вышеизложенным, представляется весьма актуальным поиск новых клиничко - этиологических взаимосвязей, лабораторных критериев диагностики обструктивного бронхита, рецидивирующего обструктивного бронхита, бронхиальной астмы у детей, что и определило основные цели данной работы.

Цель исследований: Определить этиологическую роль инфекционного фактора в развитии обструктивного синдрома у детей с острой, рецидивирующей и хронической бронхолегочной патологией.

Выявить особенности патогенеза бронхиальной обструкции при различных вариантах заболеваний, протекающих с бронхообструктивным синдромом.

На основе знания этиологии и особенностей патогенеза бронхообструктивного синдрома, разработать терапевтические подходы к лечению и предупреждению прогрессирования основного заболевания.

Задачи исследования: I. Изучить спектр вирусных и бактериальных агентов при развитии бронхообструктивного синдрома у детей на фоне острого, рецидивирующего бронхитов

и бронхиальной асти.

2. Определить особенности клинических проявлений вирус-ассоциированных поражений дыхательной системы, протекающих с бронхообструктивным синдромом.
3. Дать оценку состояния рецепторного аппарата тромбоцитов в зависимости от клинических форм заболевания и при различных видах инфицирования.
4. Исследовать взаимосвязь между этиологическими факторами, иммунологическими показателями и состоянием рецепторного аппарата при различных вариантах поражения бронхиального дерева у детей.
5. Оценить влияние различных видов этиотропной, патогенетической и физиотерапии на течение бронхообструктивного синдрома у детей.

Научная новизна: В отличие от ранее выполненных работ, проведено комплексное исследование по этиологической расшифровке различных вариантов поражения бронхиального дерева с бронхообструктивным синдромом. Отражена связь этиологии с особенностями клинического течения, характером изменений рецепторов тромбоцитов, иммунологическими и вегетативными сдвигами.

Впервые проведена оценка роли корона - вирусной инфекции в развитии бронхообструктивного синдрома у детей. Описана клиническая картина при данном варианте инфицирования, отражено влияние корона - вирусов на иммунологический статус, состояние рецепторного аппарата, прогноз заболевания. Показано, что данный вирусный агент, наряду с респираторно - синцитиальным вирусом, способствует рецидивирующему течению бронхообструктивного синдрома.

Отражены особенности микробного пейзажа мокроты и,

в частности, серотипов стрептококка пневмонии в зависимости от длительности бронхитического процесса.

Характер изменений рецепторного аппарата тромбоцитов позволяет дополнить известные дифференциальные критерии лабораторной диагностики обструктивного бронхита и бронхиальной астмы.

Длительность выявления гипо- или гиперсенситивности рецепторов позволила ориентировать продолжительность терапии.

Практическая значимость: Проведенное исследование позволило оценить роль различных инфекционных факторов в развитии бронхообструктивного синдрома у детей, обосновать критерии назначения антибактериальной терапии при остром обструктивном бронхите (ООБ), рецидивирующем обструктивном бронхите (РОБ), бронхиальной астме (БА).

Высокий риск встречаемости корона-вирусной инфекции при обструктивном синдроме у детей требует соответствующей диагностики, знания клинической картины данного варианта инфицированности и применения противовирусных, иммунологических и обменстабилизирующих средств терапии.

Результаты работы позволяют рекомендовать комплекс клиничко-лабораторных показателей для дифференциальной диагностики ООБ, РОБ, БА у детей.

Оценка состояния рецепторного аппарата тромбоцитов дает возможность целенаправленно выбирать вариант медикаментозной коррекции бронхообструктивного синдрома (БОС), прогнозировать эффективность проводимой терапии в острый и восстановительный период.

Внедрение результатов работы: Результаты и основные выводы используются в клинической практике пульмонологичес-

ких отделений Екатеринбург и области. Данные, в части этиологической расшифровки бронхитов, вошли как отчетные в программу, координируемую НИИ Педиатрии РАМН по изучению этиологии бронхитов и пневмоний.

Ряд положений работы используется в учебном процессе на кафедре детских болезней УрГМА.

Имеется рационализаторское предложение № 4 1064 от 3 декабря 1984 года - "Способ диагностики микоплазменной инфекции при острых пневмониях у детей раннего возраста".
Апробация работы: Основные положения диссертации доложены на пленарных заседаниях Свердловского общества детских врачей (1991, 1992, 1995), I Всесоюзном конгрессе по болезням органов дыхания (Киев, 1990), Всероссийской конференции "Актуальные проблемы пульмонологии детского возраста", (Томск, 1990), Пленуме правления Всероссийского научно-медицинского общества детских врачей, (Нальчик, 1991), 3 национальном конгрессе по болезням органов дыхания, (Санкт - Петербург, 1992), научно - практической конференции ГДКБ № 10, (Екатеринбург, 1993).

Публикации: Результаты исследования опубликованы в 9 научных работах.

Объем и структура работы: Диссертация содержит 112 страниц машинописного текста, состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов и практических рекомендаций; иллюстрирована 21 таблицей. Список литературы включает 130 отечественных и 96 зарубежных источников.

Положения, выносимые на защиту:

I. Развитие бронхообструктивного синдрома у детей, в подавляющем большинстве случаев бронхитов, связано с вирусным и вирус - бактериальным инфицированием, несмотря на

то, что механизмы бронхиальной обструкции может быть различным, как и клинические варианты болезни.

2. Одним из основных механизмов, реализуемых вирусной инфекцией при обструктивном синдроме, является воздействие на рецепторный аппарат клеток с извращением его чувствительности. Наблюдается гипосенситивность β_2 -адренорецепторов и гиперсенситивность α_2 -адренорецепторов, гистаминовых рецепторов.

3. При построении этиотропной и патогенетической терапии, следует учитывать характер этиологического стимула, состояние рецепторного аппарата и регуляторных систем организма.

Содержание диссертации.

Объем и методы исследования.

Работа проводилась на базе городского пульмонологического консультативного центра, ГДКБ № 10, пульмонологического санатория № 6 "Малышок" г. Екатеринбурга. Ряд лабораторных исследований проведен совместно со старшим научным сотрудником лаборатории смешанных инфекций Института Гриппа РАМН, Санкт - Петербург, Румель Н.Б., ассистентом кафедры микробиологии УрГМА Иштутиновой В.Г., сотрудником НИИ Вакцин и сывороток им. Мечникова - Батурой А.П., Москва, зав. лабораторной службой ОДКБ - Вершининой Г.А., Екатеринбург.

Под наблюдением находились 133 ребенка с различными заболеваниями, сопровождающимися синдромом бронхиальной обструкции. Все дети поступали в пульмонологическое отделение в острой фазе заболевания. Диагноз ставился на основании жалоб, данных анамнеза, объективного осмотра, лабораторных и рентгенологических методов, согласно класси-

кации, рекомендованной ГУ лечебно - Профилактической помощи детям и матерям МЗ РСФСР, 1981.

У 56 детей (42,1%) был первый эпизод бронхиальной обструкции с явными клиническими проявлениями респираторной инфекции. (Острый обструктивный бронхит - ООБ).

У 35 детей (26,3%) - синдром бронхиальной обструкции выявлялся повторно на фоне рецидивирующих бронхитических эпизодов - РОБ.

22 ребенка составили группу бронхиальной астмы (16,54%).

Клиническое обследование больных детей проведено с помощью общепринятых физических методов. Параклиническое обследование включало: общий анализ крови, мочи, копрограмму, рентгенологическое исследование грудной клетки, а также следующие методы: иммунологические, микробиологические, серологические и ряд функциональных методов: исследование динамических функций тромбоцитов, кардиоинтервалография (КИГ), спирометрия, пневмотахометрия, пикфлоуметрия.

Исследование роли бактериальных агентов, в развитии воспалительной реакции в дыхательной системе, проводилось методом количественного изучения микробного пейзажа мокроты, предложенным *Евсел* в 1965 году. Забор мокроты осуществлялся в первые часы пребывания ребенка в отделении с помощью стерильного шпателя - отсоса. Диагностическим титром считался рост микроорганизмов при разведении материала $10^4 - 10^6$. Микроорганизмы, обнаруживаемые при разведении $10^2 - 10^3$, оцениваются как сопутствующие. Для выделения стрептококка пневмонии использовались диски с оптохином.

Для оценки роли вирусной инфекции, нами был выбран

наиболее достоверный метод вирусологических исследований - серологический. Общепринятым критерием, говорящим в пользу этиологической значимости вирусной инфекции, является четырех - кратное и более нарастание титра антител в течении 10 - 14 дней от начала заболевания. Диагностика вирусной инфекции проводилась в реакциях РСК, РТГА, РНГА в парных сыворотках крови.

В реакции связывания комплемента (РСК) определялся рост титра антител к аденовирусу, респираторно - синцициальному вирусу, корона - вирусу, вирусам гриппа B₉₀. A/Техас/ I/ 77/ НЗ/ № 2.

В реакции торможения гемагглютинации использовались антигены вирусов парагриппа серотипов I, 2, 3, вирусов гриппа A₀/ Киев/ 3304/84/ НО № 15; A/ Закарпатье 954/89/ НЗ № 2, A₂₈₉/ Ленинград/ 83/ НЗ № 25, A/ Вильнюс /26/90/ НЗ № 2 и др..

В последующем, полученные данные контролировались повторными исследованиями тех же парных сывороток в реакции РНГА в отношении корона - вирусов.

Характер нарушений бронхиальной проводимости исследовался стандартными методами - спирометрией и пневмотахометрией, а также пикфлоуметрией с использованием пробы с беротekom для характеристики активности β_2 - адренорецепторов бронхиального дерева.

Определение состояния рецепторного аппарата проводилось на модели тромбоцита. Определение количества тромбоцитов выполнялось методом фазово - контрастной микроскопии. В ретенционном тесте по *Marx et Derlath* в модификации Вершининой Г.А., 1987, исследовались: АСР - адреналин - стимулированная ретенция тромбоцитов к стеклу -

характеризует чувствительность α_2 -адренорецепторов; АСРТ - адреналин - стимулированная ретенция тромбоцитов к стеклу на фоне блокады α_2 -адренорецепторов тромбоцитов тропатеном - тест, подтверждающий участие α_2 -адренорецепторов в ретенции тромбоцитов; ААСРТ - адреналин - алупент - стимулированная ретенция тромбоцитов к стеклу - характеризует чувствительность β_2 -адренорецепторов тромбоцитов на фоне предварительной блокады α_2 -адренорецепторов тропатеном. После проведения каждого теста определялось количество тромбоцитов в пробе крови и рассчитывался процент прореагировавших кровяных пластинок.

Исследования динамических функций тромбоцитов проводились в динамике патологического процесса с определением чувствительности к гистамину и показателями спонтанной ретенции к стеклу при ООБ - I-2 раза, при РОБ и БА - от 2 до 4 раз в разные периоды болезни.

Для оценки возможного механизма патогенеза бронхообструктивного синдрома применялись клинические характеристики патогенетических механизмов бронхиальной обструкции, предложенные Гаваловым С.М.. Дифференциальный диагноз проводился с использованием клинко - иммунологических критериев, предложенных Мизерничкии Г.Л..

Результаты исследований обработаны статистически, достоверность различий оценивали при помощи параметрического критерия Стьюдента (Поляков И.В., Соколова Н.С., 1975) и Пирсона (χ^2).

Проведено катаристическое наблюдение за 35 детьми с ООБ, 24 - с РОБ, 20 детьми с бронхиальной астмой.

Полученные результаты и обсуждение.

Наблюдения за детьми проводилось с 1988 года. При изучении анамнеза жизни и роли факторов риска биологического и медико - социального плана определено: для детей с РОБ и БА характерно преобладание мальчиков ($\chi^2 = 6,08$, $p \leq 0,02$), отягощенная наследственность по патологии органов пищеварения; хронические очаги инфекции в носоглотке, аллергодерматозы и респираторные аллергозы достоверно чаще встречались у родителей детей из этих групп, в сравнении с родителями детей, имевших ООБ ($\chi^2 = 5,78$, $p \leq 0,02$).

Анализ основных клинических проявлений заболеваний позволил выявить:

- клинический вариант бронхообструктивного синдрома при ООБ характеризуется обязательным наличием температурной реакции, преимущественно (75%) - средне - тяжелым состоянием. Участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания отмечено у 1/3 детей, при наличии одышки экспираторного характера, выявлялось втяжение преимущественно верхних отделов грудной клетки.
- В острый период РОБ выявлялось: повышение температуры у 54%, одышка экспираторного характера у 31,4% детей, при этом наблюдалось, преимущественно, втяжение нижних отделов грудной клетки, хотя у 17,1% отмечалось втяжение уступчивых мест как верхних, так и нижних отделов грудной клетки.
- В приступе БА наблюдалось, как правило, тяжелое состояние, у всех больных отмечалась одышка экспираторного характера с преимущественным втяжением нижних отделов грудной клетки. Повышение температуры имели 4/5 детей данной группы.

При микробиологическом обследовании, проведенном у 34 больных с ООБ, 25 детей с РОБ и 17 детей в приступном периоде БА, получены следующие результаты:

Таблица № I. Микробиологический пейзаж мокроты у детей с ООБ, РОБ и БА в острый период заболевания.

Характер микрофлоры	Количество больных, у которых обнаружены бактерии в диагностических титрах		
	ООБ (n = 34)	РОБ (n = 25)	БА (n = 17)
<i>Str. pneumoniae</i>	17 (50%)	13 (52%)	2 (11,6%)
<i>Str. viridans</i>	16 (47%)	14 (55%)	-
<i>Str. pyogenes</i>	9 (26,5%)	6 (24%)	-
<i>Haemoph. infl.</i>	6 (17%)	2 (8%)	-
<i>Peimera perfe</i>	12 (35,3%)	17 (68%)	-
<i>Klebs. pneumoniae</i>	4 (11,7%)	-	1 (5,8%)
<i>Staph. aureus</i>	2 (5,9%)	4 (16%)	6 (35%)
<i>Staph. epiderm</i>	3 (8,8%)	5 (20%)	4 (23,3%)
<i>E. coli</i>	-	2 (8%)	2 (11,6%)
<i>Cand. albicans</i>	-	1 (4%)	2 (11,6%)
<i>P. auregen.</i>	-	-	2 (11,6%)

В большинстве случаев, бактерии высевались в различных ассоциациях. Лишь у 5 детей с ООБ был выделен стрептококк пневмонии в монокультуре.

Удалось провести серотипирование стрептококков пневмонии у 17 больных с острым обструктивным бронхитом. Полученные данные представлены на рисунке № I.

Рисунок № I. Серотипы стрептококка пневмонии, выделенные из мокроты детей в острый период ООБ.



Таким образом, наиболее распространенным серотипом стрептококка пневмонии у детей с ООБ нами определен 14 серотип третьей группы.

Для данного серотипа характерно активное участие в развитии пневмонии и бактериальных бронхитов. Он имеет низкую иммуногенность и широко распространен среди носителей. За последние 10 лет зафиксирован 3^x - кратный рост данного серотипа в Москве и Екатеринбурге. (Тягоченко В.К. и соавт., 1994).

Полученные данные позволяют считать существующую 23^x-валентную вакцину вполне пригодной для иммунизации детей в нашем регионе.

В мокроте больных РОБ обнаруживается самая разнообразная микрофлора. Рост роли стафилококковой инфекции, появление грамотрицательной микрофлоры коррелирует с увеличением длительности патологического процесса, требует целенаправленной антибактериальной терапии, использование в пост-рецидивный период средств, восстанавливающих местную реактивность слизистой бронхов и биоценоз дыхательных путей.

Появление грибковой флоры, палочки синего гноя в мокроте больных бронхиальной астмой в приступный период, свиде-

тальствует о глубоких изменениях иммуно - биологической защиты и резистентности бронхиального дерева.

Интересен подъем частоты выявления (20,4%) микоплазмы пневмонии в приступе бронхиальной астмы. Роль последней нуждается в дополнительном изучении.

Анализ результатов серологического обследования позволяет утверждать о ведущей роли респираторно - синцитиальной вирусной инфекции в развитии бронхообструктивного синдрома у детей в 1989 - 1994 годах в городе Екатеринбурге.

Следует отметить незначительную роль вирусов парагриппа всех серотипов (14,3%), что значительно расходится с данными литературы. (Рачинский С.В., 1988).

Аденовирусы, при ОРБ, документировались в 30,6%, корона-вирусная инфекция выявлена у 24,5% детей.

При серологическом обследовании детей с ОРБ выявлено, что у 28,6% отмечался исходно высокий титр антител к респираторно - синцитиальному вирусу, у 11,4% - к корона - вирусам. В целом, результаты серологического обследования детей с ОРБ, совпадают с полученными у детей с острым обструктивным бронхитом.

Для серологических показателей, в группе детей с бронхиальной астмой, характерно сохранение ведущей позиции за респираторно - синцитиальным вирусом (50%), снижение роли корона - вирусной инфекции (12,5%), повышение выявляемости парагриппозной инфекции 3 серотипа, (21,5%).

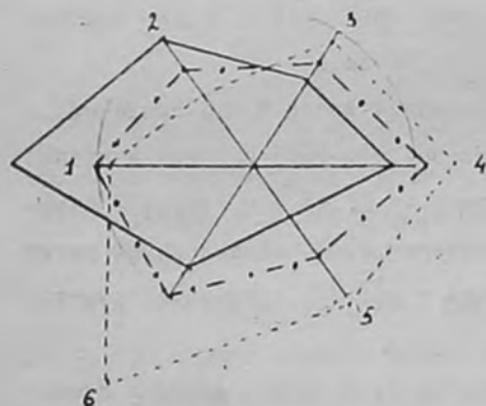
Обращает на себя внимание данные о частоте встречаемости корона - вирусной инфекции, при бронхообструктивном синдроме, у детей на Среднем Урале. Выделен ряд клинических особенностей бронхообструктивного синдрома при корона - вирусном инфицировании. К наиболее заметным следует отнести: боль-

вую продолжительность БОС ($p \leq 0,05$), склонность к рецидивированию и сохранению клинических проявлений бронхиальной гиперреактивности в период ремиссии.

Клинические особенности анализируемых заболеваний подтверждены своеобразным характером состояния рецепторного аппарата на модели тромбоцита и некоторыми иммунологическими изменениями.

Состояние динамических функций тромбоцитов, в зависимости от вида вирусной инфекции представлены на рисунке № 2.

Рисунок № 2.



1. - спонтанная ретенция.
 2. - контроль (физ. раствор)
 3. - АСР
 4. - АСРТ
 5. - ААСРТ
 6. - гистамин- стимулир. ретенция.
- - РС - вирус;
 .-. . - корона-вируо;
 - - - - аденовируо.

Данные, приведенные на рисунке, показывают различное влияние вирусов респираторной группы на состояние динамических функций тромбоцитов.

Наиболее активно снижается чувствительность β_2 - адрено-рецепторов у детей с инфицированностью РС - вирусом и практически не нарушается при аденовирусном инфицировании. ($p_1 \leq 0,01$, $p_2 \geq 0,5$).

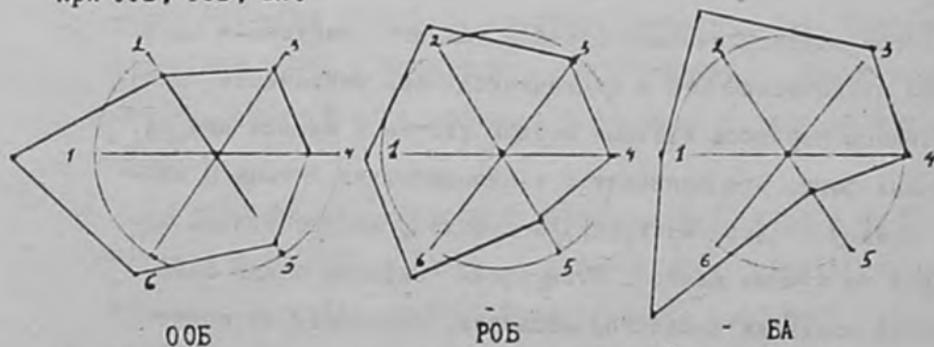
Активность гистаминовых рецепторов тромбоцитов значительно выше при инфицировании детей аденовирусами. ($P \leq 0,05$).

Показатели чувствительности гистаминовых рецепторов у

детей, инфицированных корона - вирусом, не отличаются от таковых у здоровых детей (р 0.1), но при этом документирована гипосенситивность как α_1 - так и β_2 - адренорецепторов тромбоцитов.

Отмечена дезорганизация рецепторного аппарата тромбоцитов и при различных нозологических формах заболеваний, протекающих с бронхообструктивным синдромом. Различия состояния рецепторного аппарата при ООБ, РОБ и БА представлены на рисунке № 3

Рисунок № 3. Состояние рецепторного аппарата тромбоцитов при ООБ, РОБ, БА.



1 - спонтанная ретенция; 2 - контроль (физ. раствор);
3 - АСР; 4 - АСРТ; 5 - ААСРТ; 6 - гистамин - стимулированная ретенция тромбоцитов к стеклу.

Представленные на рисунке данные показывают статистически значимое повышение спонтанной ретенции тромбоцитов к стеклу, что, по - видимому, является отражением активности воспалительной реакции в организме и подтверждает участие тромбоцитов при всех вариантах развития бронхообструктивного синдрома.

Наиболее активными оказались α_1 - адренорецепторы тром-

боцитов у детей в приступе бронхиальной астмы ($71,3 \pm 7,7$), значительное снижение ретенции тромбоцитов после блокады α_1 -адренорецепторов тропafenом также наблюдалось у детей в приступе бронхиальной астмы, что подтверждает литературные данные о значительном дисбалансе адренорецепторов при бронхиальной астме (Szentivanyi 1968. Федосеев Г.Б., 1995). Отмеченная гипосенситивность β_2 -адренорецепторов на стимуляцию адулентом, подтверждает это положение и является диагностически значимым тестом при диагностике бронхиальной астмы.

Итогом адренэргической блокады является нарушение соотношения циклической АМФ и циклической ГМФ, увеличение трансмембранного переноса кальция внутрь клетки и выхода его из клеточных депо, что приводит к взаимодействию актина и миозина, спазму гладкой мускулатуры бронхов, высвобождению медиаторов из тучных клеток, стимуляции секреции слизи бокаловидными клетками слизистой оболочки, способствует проведению импульсов в блуждающем нерве.

Приведенные выше сведения явились базой для назначения корректирующей терапии блокаторами кальциевых каналов и β_2 -адреномиметиками.

Снижение показателей ретенции тромбоцитов к стеклу, после стимуляции адреналином, в группах детей с ООБ и РОБ можно объяснить сохранением чувствительности β_2 -адренорецепторов и конкурентным влиянием адренорецепторов на динамические функции тромбоцитов.

Необходимо отметить, что чувствительность β_2 -адренорецепторов статистически ниже у детей с РОБ, что делает эту группу промежуточной между острым обструктивным бронхитом и бронхиальной астмой.

Показательным является и состояние (активность) гистаминовых рецепторов тромбоцитов. Нами выявлена гиперсенситивность этих рецепторов у детей с РОБ и, особенно, с приступом бронхиальной астмы: 44,6% и 53,2% соответственно ($p_1 \leq 0,05$, $p_2 \leq 0,01$).

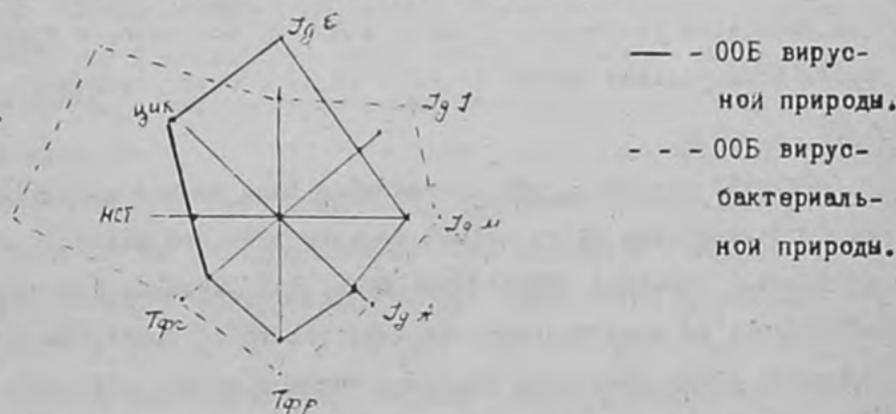
Следует отметить, что приведенные выше данные согласуются с результатами исследования функций внешнего дыхания, в частности, снижение показателей $\dot{V}_{E\dot{V}}$, $0\dot{F}V_T$, индекса Тиффно отмечалось во всех группах, но лишь у детей с приступом бронхиальной астмы отмечался заметный прирост данных показателей после пробы с баротekom, что указывает на идентичность реакции рецепторного аппарата бронхиального дерева и тромбоцитов.

Невозможность проведения ингаляционных тестов до 5-6 летнего возраста, а также, высокая степень корреляции полученных данных с результатами изучения состояния рецепторного аппарата на модели тромбоцита, позволяет рекомендовать последний для диагностики ведущего патогенетического механизма бронхиальной обструкции.

Комментируя результаты иммунологического обследования, следует отметить некоторые различия в иммунном ответе у детей с острым обструктивным бронхитом и рецидивирующим обструктивным бронхитом, возникшие, на наш взгляд, как результат действия вирусных или вирус - бактериальных ассоциаций на организм.

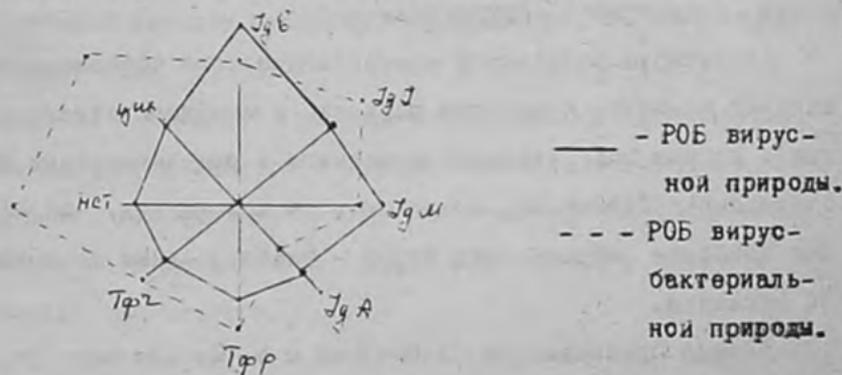
Данные представлены на рисунке № 4. Из них следует, что в острый период ООБ вирусной природы происходит значительное снижение Тфч - лимфоцитов и связанное с этим значительное повышение ИГБ ($p_1 \leq 0,05$, $p_2 \leq 0,01$), (рис. 4.1).

Рисунок № 4.1. Показатели иммунного статуса у детей с ООБ вирусной и вирус - бактериальной этиологии.



Для группы детей с вирус - бактериальным инфицированием наиболее характерным оказалось: значительное повышение ИСТ ($25,2 \pm 6,7$, $p \leq 0,05$), ЦИК ($102 \pm 14,9$, $p \leq 0,01$).

Полученные нами данные по РОБ (рисунок № 4.2) имеют сходные тенденции иммунологических сдвигов, что отражает своеобразие реакции организма на вид инфекционного агента. Рисунок № 4.2. Показатели иммунного статуса у детей с РОБ вирусной и вирус - бактериальной этиологии.



При оценке состояния вегетативной реактивности детей с различными вариантами бронхообструктивного синдрома, нам

удалось выявить преобладание симпатикотонической реактивности у детей в острый период ООБ, что отражает известную педиатрам симпатикус - фазу инфекционного заболевания.

Однако, в остром периоде РОБ и бронхиальной астмы определялись ваготоническая или асимпатикотоническая реактивность, что указывает на истощение и, возможно, извращение адаптационных механизмов.

Базируясь на результатах этиологической диагностики, особенностях состояния рецепторного аппарата, иммунологических сдвигах и характере вегетативных регуляций, нами были подобраны и апробированы комплексы терапевтического воздействия.

Целенаправленное назначение антибиотиков (при ООБ - одной трети больных, РОБ - в 44%, БА - в 52% случаев) способствовало уменьшению общеклинических проявлений болезни, таких как синдром интоксикации, длительность температурной реакции и кашля, но не сказалось на длительности и выраженности бронхообструктивного синдрома, восстановлении иммунологической реактивности и состоянии рецепторного аппарата.

Даже целенаправленное использование антибиотиков, в комплексе лечения бронхообструктивного синдрома, приводит к развитию дисбиоценоза дыхательных путей, приводящем к угрозе рецидивирующего течения БОС в 1,8 раз чаще, чем в случаях, когда антибиотики не применялись. Применение антибиотиков следует завершать, в период ремиссии, мероприятиями, направленными на восстановление биоценоза бронхиального дерева.

Использование препаратов ксантинового ряда оказалось эффективным при всех вариантах БОС, но в различной степени.

Наибольший эффект, по клиническим критериям и показателям функции внешнего дыхания, получен у детей с РОБ и БА,

при этом отмечалось восстановление чувствительности α -адренорецепторов к IO - I4 дня от начала заболевания, без применения метилксантинов - гипосенситивность α -адренорецепторов сохранялась до 1,5 - 2 месяцев. Данный эффект вполне совпадает с известным стимулирующим влиянием метилксантинов на синтез ЦАМФ.

Нами прослежено состояние рецепторного аппарата и иммунологического статуса в межрецидивный период РОБ. При этом, на основе состояния этих систем, мы определяли эффективность ряда методов физиотерапии, используемых для восстановительного лечения в условиях санаторного этапа. Проведенный анализ эффективности некоторых методов физиотерапии (ДМСО - электрофорез + СМТ на грудную клетку, СМТ + ультразвук и просто ультразвук на грудную клетку), позволяет рекомендовать к использованию, в комплексе восстановительной терапии ООБ и РОБ, метод чередования СМТ + ультразвук на грудную клетку. Эффективность данной методики подтверждается и лабораторными методами: нормализацией иммунологических показателей, в первую очередь соотношения Т_{гч} - и Т_{фр} - лимфоцитов, снижением ИГЕ, а также - повышением активности α -адренорецепторов тромбоцитов и клинически - отсутствие рецидивов отмечено у 78,3% детей с РОБ, в контрольной группе - 54,2%.

В результате этапного подхода к лечению с использованием в острый период целенаправленной антибактериальной терапии, конкретизированной (по состоянию рецепторного аппарата) патогенетической терапии, а также санаторного этапа, с использованием физиотерапии, нам удалось получить положительный эффект у детей с ООБ - 91% в течении 2 лет наблю-

дения не давали рецидивов, у 9% детей процесс трансформировался в РОБ.

78,3% детей с РОБ в течении 2 лет не давали рецидивов, в бронхиальную астму, из этой группы, ушло 4 ребенка (II,3%).

Выводы.

1. Ведущими вирусными агентами, в развитии бронхообструктивного синдрома, являются: при ООБ - респираторно - синцитиальный вирус (54%), аденовирусы (30,6%), корона - вирусы (28,8%); при РОБ - респираторно - синцитиальный вирус (65%), аденовирусы (23,4%), корона - вирусы (22,8%).
2. Роль бактериальной инфекции документирована у 33,3% детей с острым обструктивным бронхитом, у 44% детей с РОБ, у 52% детей в приступе бронхиальной астмы.
3. Роль бактериальных факторов нарастает параллельно длительности и активности заболевания, что выражается в появлении в диагностических титрах грамотрицательных бактерий, различных штаммов стафилококков, микоплазмы пневмонии, указывая на глубокую степень нарушений адаптационных механизмов: иммунологической, вегетативной реактивности, состояния рецепторного аппарата.
4. Состояние рецепторного аппарата тромбоцитов отражает механизм бронхообструктивного синдрома. Получены сведения о влиянии респираторно - синцитиального вируса, аденовирусов и корона - вирусов на адренорецепторы, гистаминовые рецепторы.
5. Критериями риска развития рецидивирующего течения БОС являются: инфицированность респираторно - синцитиальным или корона - вирусами в сочетании с бактериальной инфицированностью, гипосенситивность 5μ адренорецепторов, вагостония или асимпатикотония.

6. Данные о состоянии рецепторного аппарата, полученные на модели тромбоцита, позволяют проводить обоснованную патогенетическую терапию БОС, наличие гипосенситивности β_2 адренорецепторов у части детей с ООБ и РОБ требует использования β_2 -агонистов в комплексе патогенетической терапии.

7. Использование методики чередования СМТ и ультразвука на грудную клетку в восстановительный период оказывает стойкий клинический эффект, подтверждающийся более быстрым восстановлением рецепторных соотношений и нормализацией иммунного статуса.

Практические рекомендации.

1. Полученные данные позволяют рекомендовать, в план обследования детей с бронхообструктивным синдромом различного генеза, комплекс доступных методов этиологической диагностики: бактериологическое обследование мокроты, вирусологическое обследование, что позволит целенаправленно проводить антибактериальную терапию, противовирусное лечение.

2. Изучение и анализ динамических функций тромбоцитов конкретизирует патогенетическую терапию. Метод показан в клинике детей раннего возраста, когда трудно выполнить исследования функций внешнего дыхания.

3. Результаты исследования позволяют в ряде случаев рекомендовать применение β_2 -агонистов при лечении ООБ и РОБ в острый период, методику чередования СМТ и ультразвука на грудную клетку в восстановительный период рецидивирующего обструктивного бронхита.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Иммунный ответ при микоплазменных пневмониях у детей раннего возраста. / сб. СНИИВИ, 1983, с.29 - 31, (соавт. Шилко В.И., Румель Н.Е.).
2. Опыт применения синактен-депо при бронхиальной астме у детей. / Тезисы докладов Всесоюзной конференции "Актуальные проблемы аллергии в педиатрии. Москва, 1987, (соавт. Шилко В.И., Санникова Н.В.).
3. Микробиологический пейзаж носоглотки и иммунологическая реактивность у здоровых детей раннего возраста. / Тезисы докладов 2 Областной медицинской научно-практической конференции молодых ученых. Свердловск, 1988, с.13).
4. Видовой состав и количественная характеристика микрофлоры мокроты при бронхолегочных заболеваниях у детей. / Тезисы докладов годичной научной сессии мед. института, Свердловск, 1990, с. 38-40. (соавт. Ишутинова В.Г., Шилко В.И., Батура А.П., Бубнов А.А.).
5. функциональное состояние рецепторного аппарата бронхов и микробиологический пейзаж мокроты при бронхообструктивном синдроме у детей. / I Всесоюзный конгресс по болезням органов дыхания, сб. резюме, Киев, 1990, с. 127. (соавт. Шилко В.И.).
6. К вопросу о роли некоторых инфекционных агентов в развитии бронхообструктивного синдрома у детей с острой бронхолегочной патологией. / Тез. докладов Всероссийской научно-практической конференции, Томск, 1990, с. 24- 27, (соавт. Ишутинова В.Г., Батура А.П.).
7. К вопросу о функциональном состоянии рецепторного аппарата (на модели тромбоцита) при муковисцидозе. / Тез. докладов Всероссийской научной конференции, Москва - Нальчик, 1991, с. 123 (соавт. Шилко В.И., Павлов Г.В., Сергеева Л.М.).

8. Выбор метода физиотерапии рецидивирующего обструктивного бронхита у детей. / Пульмонология, № 4, 1992, с.202. (соавт. Колотова Н.А.).

9. Периодические и региональные особенности серотипового спектра пневмококков у детей с респираторными заболеваниями и здоровых носителей. / Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии, 1994, № 3, с. 3 - 9. (соавт. Таточенко В.К., Катосова Л.К. и др.).