

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
УРАЛЬСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

На правах рукописи

БОЯРСКИЙ Сергей Николаевич

ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ, ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ
ОСОБЕННОСТИ БРОНХООБСТРУКТИВНОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ.

УДК 616.233-002:616.988:616.-022.7

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук.

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор Шилко В.И.

Екатеринбург 1996.

О Г Л А В Л Е Н И Е

В В Е Д Е Н И Е	4 стр.
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	9 стр.
1.1 Особенности клинической картины бронхообструк- тивного синдрома при заболеваниях бронхолегоч- ного аппарата.....	9 стр.
1.2 Основные этиологические факторы, опосредующие бронхообструктивный синдром и показатели имму- но - биологической реактивности при этом.....	11 стр.
1.3 Функциональные и морфологические изменения, патогенетическая характеристика развития брон- хообструктивного синдрома.....	16 стр.
1.4 Особенности состояния и методические возмож- ности диагностики функций рецепторного аппа- рата бронхов.....	32 стр.
ГЛАВА 2. ОБЪЕМ И МЕТОДЫ ЛАБОРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	35 стр.
2.1 Характеристика наблюдаемых детей.....	35 стр.
2.2 Специальные методики, используемые в работе..	45 стр.
ГЛАВА 3. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ БРОН- ХИАЛЬНОЙ ОБСТРУКЦИИ.....	49 стр.
3.1 Общая характеристика детей с острым обструк- тивным бронхитом.....	51 стр.
3.2 Общая характеристика детей с рецидивирующим обструктивным бронхитом.....	63 стр.
3.3 Общая характеристика детей с бронхиальной астмой.....	71 стр.
ГЛАВА 4. ИММУННЫЙ СТАТУС, ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ТРОМБОЦИТОВ И ВЕГЕТАТИВНЫЙ СТАТУС ПРИ БРОН-	

	ХООБСТРУКТИВНОМ СИНДРОМЕ У ДЕТЕЙ.....	78 стр.
4.1	Иммунный статус при остром обструктивном бронхите и рецидивирующем обструктивном бронхите.....	78 стр.
4.2	Функциональная активность тромбоцитов у детей с бронхообструктивным синдромом.....	83 стр.
ГЛАВА 5.	КЛИНИЧЕСКАЯ АПРОБАЦИЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ КОМ- ПЛЕКСОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БРОНХООБСТРУКТИВНОГО СИНДРОМА НА ОСНОВЕ ХАРАКТЕРИСТИК СОСТОЯНИЯ РЕЦЕПТОРНОГО АППАРАТА, ВЕГЕТАТИВНОГО СТА- ТУСА И ЭТИОЛОГИИ ПАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА.....	93 стр.
5.1	Антибактериальная терапия бронхообструктивного синдрома.....	93 стр.
5.2	Применение препаратов метилксантинового ряда..	96 стр.
5.3	Оценка эффективности и выбор метода физиотера- пии рецидивирующего обструктивного бронхита..	100 стр.
ГЛАВА 6.	ЗАКЛЮЧЕНИЕ. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ..	104 стр.
В ы в о д ы.....		111 стр.
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....		113 стр.
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....		114 стр.

В В Е Д Е Н И Е

Актуальность проблемы. Заболевания органов дыхания у детей, протекающие с синдромом бронхиальной обструкции, относятся к числу наиболее распространенных и значение данной патологии неуклонно возрастает в связи с постоянным ростом числа больных острым обструктивным бронхитом, рецидивирующим обструктивным бронхитом, бронхиальной астмой. (Каганов С.Ю., Дюрич В.М., Вельтицев Ю.Е., 1982, Мизерницкий Ю.Л., 1989, Кролик Е.Б., 1989, 1990, Каганов С.Ю., 1992, 1993, Худзик Л.Б., Иванова Л.С., Пяткина Е.С., 1995, и др.).

Острые обструктивные бронхиты являются самой частой формой заболеваний, протекающих с бронхообструктивным синдромом у детей раннего и дошкольного возраста. Поражение нижних дыхательных путей регистрируется у 20% детей заболевших ОРВИ, из них большинство составляют бронхиты. (Рачинский С.В., Таточенко В.К., 1988). До 37,6% из них – обструктивные бронхиты. (Суковатых Т.И., Матуш Л.И., 1990).

В последние годы значительно возросло число обструктивных бронхитов, принимающих рецидивирующее течение. (Брезгина С.В., 1984, Артамонов Р.Г., 1988, Арчакова Э.В. 1989, Дурыгин А.Н., 1994, Рывкин А.И. 1995).

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 способно улучшить прогноз заболе-

вания. (Соколова Т.С., 1986, Романова Л.А., Соколова Л.В., 1993; Bierman W. Perlman J., 1990).

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 клинико-иммунологические критерии дифференциальной диагностики бронхиальной астмы и острого обструктивного бронхита у детей раннего возраста.

Исследование комплексов эндокринных и вегетативных изменений при рецидивирующем обструктивном бронхите проведено Дурьгиным А.Н.

Однако, при большом количестве работ, посвященных данной тематике, удельный вес исследований, определяющих роль этиологических факторов в развитии бронхообструктивного синдрома, недостаточен.

В связи с вышеизложенным, представляется весьма актуальным поиск новых клинико-этиологических взаимосвязей, лабораторных критериев диагностики обструктивного бронхита (ООБ), рецидивирующего обструктивного бронхита (РОБ), бронхиальной астмы (БА) у детей, что и определило основные цели данной работы.

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

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

Задачи исследования:

1. Изучить роль вирусных и бактериальных агентов в развитии бронхообструктивного синдрома у детей.

2. Определить особенности клинических проявлений вирус-ассоциированных поражений дыхательной системы, протекающих с бронхо-

обструктивным синдромом.

3. Дать оценку состояния рецепторного аппарата тромбоцитов в зависимости от клинических форм заболеваний и при различных вариантах инфицированности.

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 бронхообструктивного синдрома в связи с особенностями клинического течения, характером изменений рецепторного аппарата 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 вариант этиологии, наряду с респираторно-синцитиальным вирусом, способствует рецидивирующему течению бронхообструктивного синдрома.

Отражены особенности микробного пейзажа мокроты, в частности серотипов стрептококка пневмонии, в зависимости от длительности бронхитического процесса.

Характер изменений рецепторного аппарата тромбоцитов позволяет дополнить существующие дифференциально-диагностические критерии обструктивного бронхита и бронхиальной астмы.

Длительность выявления гипо- или гиперсенситивности адренорецепторов, гистаминовых рецепторов позволила ориентировать продолжительность терапии в острый и восстановительный период.

Новизной обладают данные об эффективности применения методики чередования синусоидальных модулированных токов и ультразвука на грудную клетку при рецидивирующем обструктивном бронхите в восстановительный период.

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, рецидивирующем обструктивном бронхите, бронхиальной астме.

Высокий риск встречаемости корона-вирусной инфекции при бронхообструктивном 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 клинко-лабораторных показателей для дифференциальной диагностики острого обструктивного бронхита, рецидивирующего обструктивного бронхита, бронхиальной астмы у детей.

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

Проведенная оценка эффективности предложенных методов физиотерапии, при лечении рецидивирующего обструктивного бронхита в период ремиссии, позволяет нам рекомендовать использование ме-

тодики чередования синусоидальных модулированных токов (СМТ) и ультразвука на грудную клетку в комплексе восстановительного лечения.

Внедрение результатов работы: Результаты и основные выводы используются в клинической практике пульмонологических отделений Екатеринбурга 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 используется в учебном процессе на кафедре детских болезней УрГМА.

Апробация работы: Основные положения диссертации докладывались на пленарных заседаниях Свердловского общества детских врачей (1991, 1992, 1995), 1 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 N 10 (Екатеринбург, 1993).

Публикации: Результаты исследований опубликованы в 9 научных работах.

Объем и структура работы: Диссертация содержит 112 страниц машинописного текста, состоит из введения, 6 глав, заключения, выводов и практических рекомендаций, иллюстрирована таблицей. Список литературы включает 130 отечественных и 86 зарубежных источников.

Положения, выносимые на защиту:

1. Развитие бронхообструктивного синдрома у детей, в подавляющем большинстве случаев, связано с вирусным или вирус-бактериальным инфицированием, несмотря на то, что механизм бронхиальной обструкции может быть различным, как и клинические варианты болезни.
2. Одним из основных механизмов, реализуемых вирусной инфекцией при бронхообструктивном синдроме, является воздействие на рецепторный аппарат клеток бронхиального дерева с извращением его чувствительности. Наблюдается гипосенситивность β_2 -адренорецепторов и гиперсенситивность α -адренорецепторов, гистаминовых рецепторов.
3. При построении этиотропной и патогенетической, терапии следует учитывать характер этиологического стимула, состояние рецепторного аппарата и регуляторных систем организма.

Г Л А В А 1

О Б З О Р Л И Т Е Р А Т У Р Ы

1.1 ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ БРОНХООБСТРУКТИВНОГО СИНДРОМА ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ БРОНХОЛЕГОЧНОГО АППАРАТА.

Заболеваемость детского населения на 50% формируется за счет болезней органов дыхания, в том числе обструктивными бронхитами – 45,6 на 1000 детей первого года жизни. (Таточенко В.К., 1994).

По данным ВОЗ, из 125 миллионов детей, ежегодно рождающихся на земном шаре, 10 миллионов не доживают до первого года жизни и еще 5 миллионов – до 5 лет, при этом треть летальных исходов обусловлена ОРВИ и пневмонией. (Douglas Ed. R. M. et al., 1983).

Дети, у которых ОРВИ протекает с бронхообструктивным синдромом, привлекают внимание тем, что в дальнейшем повторяют эпизоды бронхиальной обструкции, формируя группу рецидивирующего обструктивного бронхита (РОБ), и в конечном счете – бронхиальную астму. (Богадельников И.В., 1988; Баранов А.А., 1984; Гавалов С.М., 1987).

Совет экспертов ВОЗ определил обструкцию дыхательных путей как сужение или окклюзию бронхов, вызванную скоплением слизи в просвете бронхов, утолщением стенки, сокращением (спазмом) бронхиальных мышц, уменьшением ретракции легкого, разрушением или компрессией дыхательных путей.

Под обструктивным бронхитом понимают эпизод острого бронхита, протекающий с клинически выраженными признаками бронхиальной обструкции. К этим признакам относят: удлинение выдоха, появление экспираторного шума, участие в акте дыхания

вспомогательной мускулатуры, сухие и разнокалиберные влажные хрипы на выдохе, приступы цианоза, подавленное состояние. (Таточенко В.К. и др., 1981, 1989; Wong Houk, Boon J.F., et al. 1983).

Для бронхиолита характерно распространенное поражение мельчайших бронхов и бронхиол, приводящее к развитию выраженной обструкции дыхательных путей, обычно сопровождающейся значительной дыхательной недостаточностью.

Бронхиолиты, и, особенно, обструктивные бронхиты, с клинической точки зрения, во многом напоминают приступ бронхиальной астмы. Под определением "обструктивный синдром" часто скрывается собственно бронхиальная астма. (Соколова Л.В., Розина Н.Н., Каганов С.Ю., 1994).

На общность многих этиологических и патогенетических механизмов при этих заболеваниях указывает большинство исследователей. (Мизерницкий Ю.Л., 1989; Гавалов С.М., 1989; Busse W.W., 1985; O Connel E.L., 1987; Mor J.C., Simpson J., 1984).

Вопрос о дифференциальном диагнозе заболеваний бронхолегочного аппарата, протекающих с бронхообструктивным синдромом, сложен и далек от своего разрешения.

Предлагаются разнообразные клинические критерии, в частности, дифференциально - диагностическими признаками могут быть: возраст ребенка (Henderson F.M., 1979), наличие массы мелкопузырчатых рассеянных хрипов с выраженной дыхательной недостаточностью, что, по мнению Таточенко В.К., более характерно для бронхиолита.

По мнению Frates R.C., 1983, отличительным признаком бронхиальной астмы от обструктивного бронхита является склонность к повторным заболеваниям с явлениями бронхиальной обструкции. Так уже при первом рецидиве бронхиальной обструкции следует

диагностировать бронхиальную астму.

Однако Mc.Copeshie, 1984, считает, что для подобного вывода необходимо наличие в анамнезе более двух эпизодов бронхообструктивного синдрома.

Бронхиальная астма отличается многообразием клинических и функциональных проявлений, связанных с возрастом больного ребенка, особенностями течения заболевания. (Каганов С.Ю., Розина Н.Н., Соколова Л.В., 1993). Это хроническое персистирующее воспалительное заболевание дыхательных путей, на фоне которого время от времени развиваются эпизоды острых приступов обструкции бронхов. (Чучалин А.Г., 1994; Kau A.B., Cockcroft D.M., 1991).

Для бронхиальной астмы, в отличие от обструктивного бронхита, более характерным является острота и быстрая динамика клинических симптомов. (Таточенко В.К., Исакова О.Ф., Реутова В.С., 1982).

В целом, вопрос о дифференциальной диагностике обструктивного бронхита, рецидивирующего обструктивного бронхита и бронхиальной астмы остается трудным и очевидна необходимость выявления и уточнения этио - патогенетических механизмов формирования синдрома бронхиальной обструкции и экстраполяция их на каждый конкретный случай.

1.2 ОСНОВНЫЕ ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ, ОПОСРЕДУЮЩИЕ БРОНХООБСТРУКТИВНЫЙ СИНДРОМ И ПОКАЗАТЕЛИ ИММУНО - БИОЛОГИЧЕСКОЙ РЕАКТИВНОСТИ ПРИ ЭТОМ.

Ведущее место среди инфекционных причин развития синдрома бронхиальной обструкции в первые два года жизни занимает респи-

раторно - синцитиальный вирус (рнешовирус), относящийся к семейству парамиксовирусов. (Bernard N. Fields, M.D., David M. Knipe, Ph.D., 1989).

Этим вирусом поражается от 11 до 25% детей первого года жизни и 25 -50% детей второго года жизни. Во время эпидемических подъемов заболеваемости респираторными инфекциями - до 89% случаев обструктивных бронхитов и бронхиолитов вызывается этим вирусом.(Гершвин М.Э., 1984; Glesen W.P., 1977).

Особенностью респираторно - синцитиальной вирусной инфекции является вовлечение в патологический процесс главным образом нижних дыхательных путей с развитием клинической картины диффузного бронхита и бронхиолита, нередко сопровождающихся бронхообструктивным синдромом. (Вартанян Р.В., Липкович С.А., и др. 1984). Главным проявлением действия вирусной инфекции является повреждение и воспаление слизистой дыхательного тракта. При этом развиваются мембранодеструктивные процессы, активизируются фосфолипазы, перекисное окисление липидов мембран поврежденных клеток.(Каблукова Е.К., и соавт., 1983, 1987; Мизерницкий Ю.Л., 1989).

Повреждение слизистых оболочек дыхательных путей приводит к отеку и гиперсекреции - механизмам, играющим ведущую роль в формировании бронхообструктивного синдрома у детей раннего возраста.(Milner A.D., Henry R.L., 1982). Характерным для отека является утолщение всех отделов бронхиальной стенки - подслизистого и слизистого слоя, базальной мембраны (Hems P., Taylor R.W., Hatch D. 1982).

Отечный процесс сопровождается во всех случаях усилением слизеобразования. (Couvreur J., et al. 1980). Процесс слизеобразования связан с функцией специальных клеток - бокаловидных, число и размеры которых при отеке слизистой оболочки резко воз-

растает. (Stanescu D.C., Rodenstein D., Cauberghs M., 1982).

Возникновение большого слоя секрета поверх эпителиальных клеток в резкой степени затрудняет осуществление защитной функции легких от инородных частиц, выполняемой аппаратом реснитчатых клеток (мукоцилиарный клиренс). (Pedersen M., Nielsen M.H., Mygind M., 1982; Convreur J., et al., 1980).

Важным фактором формирования бронхообструктивного синдрома под влиянием респираторно - синцитиальной вирусной инфекции является воспалительная инфильтрация. Клеточный состав воспалительного инфильтрата включает в себя эозинофилы, нейтрофилы, макрофаги, моноциты, плазматические клетки. (Kaliner M.A., 1979).

Респираторно - синцитиальный вирус снижает порог чувствительности ирритантных рецепторов к действию биологически активных веществ, в первую очередь к гистамину. (Employ et al., 1976), способствуя нарушению бронхиальной проводимости вне иммунологической реактивности.

Существенным является вероятность непосредственного воздействия респираторно - синцитиального вируса на H₂ - гистаминовые рецепторы, функция которых связана с регуляцией слизиобразования. (Федосеев Г.Б., 1984). Как показывают проведенные данным автором исследования, под действием вирусов происходит повышение уровня цГМФ в иммунокомпетентных клетках, параллельно снижается уровень цАМФ, что обуславливает целый ряд биологических эффектов.

Все больше сведений накапливается о взаимодействии вирусов и мембран клеток. Наиболее известны феномены действия вирусов на текучесть (вязкость) липидного слоя мембран клеток, стимуляция фосфорилирования мембранных белков, воздействие вирусов на состояние гликопротеидов и гликопептидов мембран, что может обусловить развитие аутоиммунного заболевания вследствие из-

менения антигенных свойств мембран клеток. (Levanon A., Kohn A. 1979).

Деструктивные процессы, связанные с поражением мембран, увеличивают толщину стенки бронха, возрастает желеобразный слой бронхиальной слизи. (Medici T.C., et al., 1984).

Данные патофизиологические процессы, в различной степени, свойственны и другим вирусам – гриппа, парагриппа, а также микоплазме пневмонии.

Главное отличие морфогенеза респираторно – синцитиального вируса от морфогенеза вируса гриппа и парагриппа состоит в его внутриклеточной локализации, в цитоплазме, что позволяет данному вирусу успешно избегать действия циркулирующих противовирусных антител. В результате организм остается незащищенным от вируса, распространяющегося путем межклеточного слияния. (Chorpin P.W., et al., 1981).

Существует версия о непосредственном воздействии респираторно – синцитиального вируса на β_2 адренорецепторы, особенно при склонности к атопии. (Романова Л.А., 1987).

Данный факт свидетельствует о возможности развития приобретенной гипосенситивности β_2 адренорецепторов бронхов, что является важным фактором формирования гиперреактивности бронхов, на основе которой сформулирована мембранно – рецепторная теория патогенеза аллергии и респираторных аллергозов. (Scentivanyi, 1968).

Воздействуя на механизм первичной (врожденной) или приобретенной гиперреактивности бронхов через изменение функций рецепторов мембран клеток, респираторно – синцитиальный вирус способен усугублять или вызывать β_2 адренорецепторную недостаточность вплоть до полной блокады данной группы рецепторов. (Frich J., et al., 1979). Данный механизм связан с образова –

нием циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), способных к прямому индуцированию метаболизма арахидоновой кислоты. (Faden U., 1983).

Поддействием ЦИК происходит активация фактора Хагемана или плазминовой системы (плазминоген - плазмин). Фрагменты активированного фактора Хагемана вызывают переход неактивного калликреиногена в калликреин, под действием последнего из кининогена образуется кинин.

Полипептиды этой группы (брадикинин) вызывают спазм гладкой мускулатуры бронхов, расширение и повышение проницаемости сосудистой стенки. (Адо А.Д. и соавт., 1976; Пыцкий В.И. и соавт., 1984; Суровикина М.С., Анохин В.А., 1986).

В последние годы увеличилась выделяемость коронавирусной инфекции при острых бронхолегочных заболеваниях, в том числе и протекающих с бронхообструктивным синдромом. (Румель Н.Б., 1989, 1993). Результаты серозидемиических исследований показывают, что коронавирусы являются причиной 8 - 15% (Levis R. First, 1989) и даже 15 - 20% инфекционных заболеваний верхних дыхательных путей человека. (Larson N.E., et al., 1980). Они могут вызывать и другие заболевания, такие как пневмония, миокардит. (Mcintosh K., et al., 1970).

Известно, что подъем заболеваемости коронавирусной инфекцией отмечается с декабря по апрель, некоторые исследователи документировали цикличность заболеваемости с подъемом каждые 2 - 4 года. (Knobler R.L. et al., 1980).

Сведений о роли коронавирусов в развитии бронхообструктивного синдрома в доступной нам литературе не встретилось.

Воспалительные изменения в бронхиальном дереве значительно усиливаются при присоединении бактериальной инфекции. (Царегородцев А.Д. и соавт., 1987; Edwards K.M., et al., 1985 и др.).

Бактериальные агенты могут существенно влиять на выраженность бронхообструктивного синдрома не только через воспалительные реакции. Так в отношении *Haemophilus influenzae* установлено, что она может способствовать выделению биологически активных веществ непосредственно (Маянский А.И., 1979), а также путем активации системы комплемента через катионные белки нейтрофилов, путем прямого токсического воздействия, повышать чувствительность клеток – мишеней к действию гистамина.

Подобные эффекты известны и в отношении некоторых штаммов стрептококка пневмонии (Катосова Л.В., 1994), в частности для 9, 14, 39 серотипов.

Значительная роль в формировании бронхиальной гиперреактивности отводится непатогенным нейссериям, грибам и стафилококку. (Селиванова Г.В., 1991, и др.).

Таким образом, трудно игнорировать роль инфекционных агентов в развитии бронхообструктивного синдрома, их места в генезе обструктивных форм бронхитов и бронхиальной астмы, сведений об этиологической значимости многих из них явно недостаточно, что затрудняет лечение и профилактику данных болезней.

1.3 ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ, ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАЗВИТИЯ БРОНХООБСТРУКТИВНОГО СИНДРОМА.

В патогенезе бронхиальной обструкции, независимо от причин ее вызывающих, выделяют три механизма: во – первых, активный, вызванный спазмом гладкой мускулатуры бронхов.

В литературе данный механизм чаще обозначается как гиперреактивность бронхов – повышенная реакция бронхов на раздражитель, когда бронхиальная обструкция развивается в ответ на воздействие, не вызывающее такой реакции у большинства здоро-

вых лиц. (Neijins H.C., et al., 1983).

Данный механизм в наибольшей степени относится к бронхиальной астме, определяя тяжесть течения последней. (Бирман Ц.В., Шапиро Г.Г., 1991).

Второй механизм - пассивный. В основе нарушения бронхиальной проходимости лежат: утолщение базальной мембраны бронхов за счет отека и воспалительной реакции, гиперсекреция и изменение реологических свойств бронхиального секрета, нарушение мукоцилиарного транспорта, механическая обтурация бронхов, обусловленная гипертрофией слизистых желез, вздутыми или эмфизематозными легкими, гипертрофией циркуляторной мускулатуры бронхов. Последний вариант встречается при бронхиальной астме.

Третий механизм - связан со снижением эластической тракции легких, что приводит к преждевременному закрытию бронхов, увеличению остаточного объема легких.

Уменьшение эластичности легочной ткани вызывает внебронхиальную обструкцию, которая сходна по своим клиническим проявлениям с внутрибронхиальной. (Verent, Thurlbek, 1982), хотя в обоих случаях повышение воздушности легочной ткани является компенсаторным приспособлением, так как увеличивает силу эластической отдачи, преодолевающую бронхиальную обструкцию. (Федосеев Г.Б., 1989).

Развитие бронхиальной обструкции имеет, несомненно, и адаптационные цели, это подтверждается тем, у детей с бронхообструктивным бронхитом крайне редко развивается бактериальная пневмония (менее 1%), в то время как при необструктивном варианте бронхита бактериальная пневмония развивается в 10 - 14% случаев. (Рачинский С.В., Таточенко В.К., 1988). По мнению этих же авторов, нарушение бронхиальной проводимости препятст-

вует проникновению в нижние отделы бронхиального дерева условно - патогенной микрофлоры верхних дыхательных путей.

В целом, у больных чаще всего встречается комбинация выше перечисленных патогенетических вариантов, явное преобладание какого - либо механизма отмечают лишь у 10% больных бронхиальной астмой. (Henry K., 1982).

Среди причин, способствующих рецидивирующему течению бронхообструктивного синдрома, сотрудниками отдела пульмонологии Московского НИИ педиатрии и детской хирургии выделены: врожденные и наследственные пороки развития легких (поликистоз, гипоплазия легких, трахеобронхиальные дефекты, муковисцидоз), некоторые виды эндокринно - гуморальной патологии, папилломы гортани и трахеи, инородные тела дыхательных путей. (Мизерницкая О.Н., Орнатская М.М., Ардашникова С.Н. и др. 1982; Миронов Н.В., 1987).

Наибольшее значение для успеха терапевтического воздействия имеет выделение ведущих механизмов. Большинство авторов считает наличие гиперреактивности бронхов основой для формирования рецидивирующего течения бронхообструктивного синдрома. В основе гиперреактивности бронхов - нарушение механизмов, регулирующих диаметр бронхов, последний зависит от тонуса гладкой мускулатуры, толщины слизистой оболочки, количества и реологических свойств бронхиального секрета. К системам регулирующим тонус бронхов относятся: вегетативная нервная система, медиаторные клетки, адренэргическая система, а также малоизученная несимпатическая (пуринэргическая) нервная ингибиторная система. (Neijens H.L., Duiverman E.J., 1983; Richardson J., Venan J.U., 1976).

Причины гиперреактивности бронхов разнообразны, они могут иметь наследственно - генетическую природу. (Федосеев Г.Б.,

1988). Так у детей, страдающих повторными бронхиолитами на фоне повышения концентрации ИГ Е с большим постоянством выделяется антиген В7 по системе HLA. (Зарецкая Ю.М., 1983).

Кроме роли наследственной предрасположенности, данный факт подтверждает участие реактинового механизма в рецидивировании бронхообструктивного синдрома. Способность к выработке реактинов генетически детерминирована и наследуется по аутосомно - рецессивному типу. (Kau A.B., 1991; Romaghani S., 1985).

Работы J.M. Hopkin, Long P.A., Sharp P.A. (1992), Shirasaka T. и соавт. (1991), показывают возможности молекулярной генетики, обнаружив сцепление гена атопии с определенным локусом на длинном плече 11 хромосомы.

Ген предрасположенности к атопии передается, в основном, с материнской хромосомой. (Cookson W.O. et al. 1992). Знание генетических механизмов возникновения атопической бронхиальной астмы, несомненно, приведет к новому пониманию природы гиперреактивности бронхов, так как в определенном проценте случаев важное значение в трансформации бронхиолита и обструктивного бронхита в рецидивирующий обструктивный бронхит и бронхиальную астму может иметь генетическая детерминированность к атопии, а персистирующая респираторная инфекция выступает в качестве пускового стимула.

Существует несколько теорий реализации патофизиологических механизмов бронхиальной обструкции. На наш взгляд, следует рассматривать данный процесс в комплексе с клиническими, лабораторными, а также катамнестическими данными.

Широко известна и изучена роль медиаторных клеток. Под воздействием причинных факторов, тучные клетки, базофилы, альвеолярные макрофаги и пр. высвобождают биологически активные

вещества: гистамин, серотонин, простагландины F₂ и A₂, тромбоксан A₂, эозинофильный хемотоксический фактор анафилаксии, лейкотриены B₄, C₄, D₄, E₄, которые через рецепторы дыхательных путей участвуют в развитии бронхообструктивного синдрома. Их совместное или антогонистическое действие приводит к спазму гладкой мускулатуры бронхов, гиперпродукции секрета, повышению проницаемости сосудистой стенки, отеку слизистой бронхов, активации парасимпатической нервной системы, миграции клеток воспаления – нейтрофилов и эозинофилов. (Boushey H.A., Holtzman M.J., Sheller J.R., Nadel J.A., 1980).

Сокращение гладкомышечных клеток связано со взаимодействием актина и миозина, запускаемого ионами кальция. (Abe, Furukawa, 1983). Кроме ионов кальция, играющих основную роль, в создании электрической активности гладких мышц бронхов участвуют ионы натрия. Предполагается, что ионы натрия влияют на процессы высвобождения кальция, связанного в мембране, алостерически изменяя структуру кальциевых каналов. (Seuhzada et al. 1981). Расслабление гладкой мускулатуры бронхов сопряжено со взаимодействием тропонина и миозина, в основе которого лежит ограничение входа ионов кальция в клетку, стимуляция кальциевых насосов мембраны на выход кальция из клетки. Для поддержания оптимального градиента концентрации ионов кальция, необходимого для нормального функционирования большинства внутриклеточных ферментов существуют механизмы активного транспорта ионов кальция против градиента концентрации. К ним относятся: кальциевый насос, представленный кальциевой АТФ – азой клеточных мембран. (Постнов Ю.В., 1983), Na- Ca – обменник, механизмы аккумуляции кальция во внутриклеточных депо – митохондриях и эндоплазматическом ретикулуме. (Курский М.Д., Костерин С.А.,

Избыток ионов кальция в клетке обладает самостоятельным повреждающим действием, в основе которого лежит комплекс интрацеллюлярных дисметаболических сдвигов, активация фосфолипаз и протеаз. (Ulner J., 1983).

Кроме этого, концентрация кальция влияет на высвобождение медиаторов из тучных клеток, стимулирует секрецию слизи бокаловидными клетками слизистой оболочки, способствует проведению импульсов в блуждающем нерве.

Работами ряда исследователей установлена роль нарушения обмена кальция в регуляции иммуногенеза. (Чучалин А.Г., 1985; Святкина О.Б., 1987, 1993).

Однако, единой точки зрения о значимости конкретных механизмов реализации дисбаланса кальция в развитии патологического процесса нет.

Существует три основных гипотезы запуска патологического процесса: это дисбаланс интрацеллюлярного кальция, нарушение энергосинтетических процессов, первичность активации перикисного окисления липидов (ПОЛ).

Все эти процессы связаны между собой и оказывают взаимобразное воздействие.

При воздействии этиотропных факторов на клеточную мембрану происходит образование дополнительных ионных каналов, пронизываемых для кальция. Это приводит к избыточному накоплению последнего в клетке, где кальций осуществляет торможение активности аденилатциклазы, истощая тем самым уровень цАМФ, стимулирует гуанилатциклазу, коренным образом меняя соотношение цАМФ и цГМФ в пользу последней, что ведет к сокращению гладкой мускулатуры бронхов, отеку слизистой и гиперпродукции бронхиального секрета. Таким образом, развитие брон-

хообструктивного синдрома во многом связано с регуляцией уровня кальция в клетке и соответственно с состоянием систем его регулирующих.

Существуют два типа кальциевых каналов. Первый - потенциалозависимый, открывается во время деполяризации клеточной мембраны, второй - активизирующийся путем стимуляции оболочечных рецепторов, идентифицирующихся как β -адренэргические рецепторы. (Збигнев Бонсек, 1989).

Именно второй тип кальциевых каналов наиболее подвержен воздействию катехоламинов, уровень которых резко меняется при активной воспалительной реакции в ответ на внедрение инфекционного агента.

Стимуляция β_2 -адренорецепторов приводит к активации аденилатциклазы. (Nadel С.А., 1979). Образующаяся затем цАМФ, за счет активации специфических протеин - киназ, опосредует многие физиологические и биохимические эффекты гормонов, ингибирует высвобождение гистамина и лейкотриенов. На основании этих данных, полученных экспериментальным путем, и базируется мембрано - рецепторная теория Scantivanyi.

С 40 годов двадцатого века известна повышенная чувствительность ряда лиц, страдающих бронхиальной астмой, к гистамину, ацетилхолину. Тот факт, что данный вариант гиперчувствительности нейтрализуется холинолитиками, дает основание предполагать значительную роль парасимпатической нервной системы в развитии бронхиальной обструкции. (Cross N.J. et al, 1983).

Согласно данной теории, парасимпатическая нервная система или путем ваго - вагальных рефлексов, или за счет ваго - эфферентной связи, вызывает целый ряд процессов, ведущих к развитию бронхиальной обструкции. Среди них выделяются - сти-

муляция секреции в бокаловидных клетках, повышение проницаемости сосудистой стенки, сокращение гладких мышц бронхов. (Nadel S.A., 1979).

Сложная взаимосвязь существует между разнообразными группами рецепторов, расположенных на мембранах клеток бронхиального дерева.

Гистамин, действуя через H₁ – рецепторы, вызывает повышение проницаемости сосудов и способствует отеку слизистой оболочки бронхов. У детей раннего возраста, когда бронхоспазм не является доминирующим, именно этот механизм приводит к нарушению активности натриево – калиевой АТФ-азы, накоплению в клетке избыточных количеств натрия, чем и обуславливает интрацеллюлярный отек.

Стимуляция H₂ – гистаминовых рецепторов увеличивает секрецию в бокаловидных клетках слизистой, особенно при функциональной недостаточности – адренорецепторов и повышении внутриклеточного кальция.

Оба этих процесса, связанные с функцией гистаминовых рецепторов протекают независимо друг от друга. Подавление одной группы рецепторов не ведет к усилению биологической роли другой, хотя в отношении циклических нуклеотидов оба рецептора действуют разнонаправлено. (Kaliner U.A., 1979).

Парасимпатический отдел вызывает сокращение гладких мышц бронхов; легочные симпатические сплетения наоборот – расслабляют бронхиальную мускулатуру. (Cross N.J. et al. 1984).

Контроль парасимпатическим отделом вегетативной нервной системой просвета бронхиального дерева осуществляется от трахеи до бронхиол.

Бокаловидные клетки имеют холинэргическую иннервацию. Ацетилхолин стимулирует, а холинолитики тормозят мукоцилиарный

клиренс. Блокада β_2 -адренорецепторов повышает холинэргическую чувствительность гладких мышц бронхов. (Cross N.J., 1984).

Вышеизложенным подчеркивается важное значение ваготонии в патогенезе бронхиальной обструкции. (Алексеев В.Г., Початников Л.М., 1983).

Вегетативные дисфункции формируют отрицательные эмоции, способствуют усилению нейро-эндокринного напряжения и ведут к пролонгированию синдрома бронхиальной обструкции. (Дурьгин А.Н., 1994).

При анализе роли вегетативных дисфункций, в частности, при ваготонии, установлено, что повышение тонуса блуждающего нерва, кроме непосредственного влияния на просвет бронхов, запускает еще один патогенетический механизм – формирование атопии, как на уровне бронхолегочной системы, так и в целом организме. Этот механизм получает максимальное развитие при отягощенной наследственности и перинатальных травмах ЦНС. (Балаболкин И.И., 1983; Струков Л.А., 1989; Жаков Я.И., 1989).

Наличие разнообразных нарушений в системе нервно – гуморальной регуляции, врожденная несостоятельность рецепторных механизмов в организме реализуется через структурно – функциональные нарушения организации клеточных мембран, нарушая их гомеостатические функции. (Дурьгин А.Н., 1994).

Изучение патогенеза бронхообструктивного синдрома в настоящее время невозможно без углубления представлений о биологических мембранах как основных структурных элементах организма. Поэтому, нашей целью является расширение представлений о патогенетической сущности бронхообструктивного синдрома с позиций состояния рецепторного аппарата мембран клеток – мишеней.

Известно, что изменение функциональной активности тромбоцитов определяется состоянием аденилатциклазной системы. (Лаккин К.М., 1981; Гаврилов О.К., 1985; Назарова И.В., 1989).

Ингибирование аденилатциклазной системы может быть вызвано самыми разнообразными факторами, результатом этого процесса является активация внутрисосудистого свертывания, что является специфическим или неспецифическим компонентом патогенеза различных заболеваний. (Маркосян Р.А., 1981; Шилов Е.М.; 1984, Копылов А.И., 1988; Куликов А.В., 1990).

Факторы, активизирующие синтез аденилатциклазы или ингибирующие фосфодиэстеразу цАМФ, увеличивают уровень цАМФ в тромбоцитах, ионы кальция удаляются из клетки, депонируются в органеллах, в результате снижается активность тромбоцитарных функций. (Кузнецов Н.Н., Вершинина Г.А. 1986; Kelton et al. 1983).

Из работ Халфен Э. (1984), Панченко Е.Ф. (1986), Алмазова В.А. (1990) следует, что на тромбоцитах к настоящему времени определено около 30 типов участков рецепторов связывания биологически активных веществ, катехоламинов, пуринов, тромбина, фактора агрегации тромбоцитов и многих других.

Заслуживает внимания подобие рецепторного аппарата тромбоцитов рецепторному аппарату аминэргических нейронов, гладкомышечных стенок сосудов, бронхов, тучных клеток. (Ткачук В.А., 1985; Гуревич В.С., 1986; Меньшиков М.Ю., 1986; Robertson et al., 1986).

Данные сведения позволяют использовать информацию о состоянии рецепторного аппарата тромбоцитов для косвенной оценки состояния соответствующих рецепторов клеток бронхиального дерева.

Вышеуказанное положение используется и в клинике для определения индивидуальной чувствительности организма к различным препаратам, позволяет моделировать фармакологический процесс. (Гуревич В.С., 1986).

По данным Arnoux et al.(1983), тромбоциты являются не только отражением возможных патофизиологических нарушений в организме, но и участвуют во многих адаптационных и патологических процессах.

" Тромбоцитозависимый бронхоспазм" реализуется по механизму зависимости от альвеолярных макрофагов, нейтрофилов, моноцитов, базофилов и эозинофилов. (Clark et al., 1979), при этом роль альвеолярных макрофагов представляется ведущей в этом процессе. Они осуществляют захват и фагоцитоз чужеродных агентов, попавших в дыхательные пути, предотвращают проникновение агрессора в более глубокие отделы бронхов. Последний механизм срабатывает благодаря высвобождающимся из них лейкотриенам С₄, которые обуславливают кратковременную бронхоконстрикцию.

При стимуляции альвеолярных макрофагов инфекционными агентами, циркулирующими иммунными комплексами, содержащими Ig E, высвобождается лейкотриен В₄, обладающий выраженным бронхоконстрикторным действием и, что также очень важно, генерируется фосфолипидный фактор агрегации тромбоцитов (ФАТ).(Pankin S., 1984).

Кроме ФАТ, активно образуются метаболиты арахидоновой кислоты, в частности - тромбоксан А₂.

ФАТ не является бронхоконстриктором, он стимулирует агрегацию тромбоцитов и высвобождение из них бронхоконстрикторных медиаторов: простогландинов F₂ , тромбоксана А₂, серотонина. (Benveniste et al. 1972).

Выделение бронхоконстрикторов, являющихся одновременно и индукторами агрегации тромбоцитов, приводит к дальнейшему усилению бронхообструктивного синдрома. (Гавалов С.М., Снегурова В.А., 1989).

Возможно, что ФАТ представляет собой сумму биологически активных веществ, которые избирательно вызывают агглютинацию тромбоцитов в сосудах легких, стимулируют выделение последними серотонина или вызывают лизис тромбоцитов с освобождением всех компонентов их цитоплазмы.

Биологическая активность серотонина проявляется спазмом гладкой мускулатуры бронхиального дерева, расширением сосудов и повышением их проницаемости.

Имеются данные о стимулирующем действии серотонина на синтез аденилатциклазы и цАМФ.

И все – таки большинство авторов считает, что образование тромбоцитарных агрегатов нарушает микроциркуляцию, активизирует механизмы свертывания, усиливает проницаемость сосудистой стенки для компонентов плазмы и клеток крови, что способствует усилению воспалительной реакции и собственно бронхообструктивного синдрома.

В формировании бронхообструктивного синдрома значительная роль отводится реакциям иммунной системы. (Баженова Л.К., 1988; Артамонов Р.Г., 1984).

По данным Ботвиньевой В.В. (1986), анализ показателей гуморального и клеточного иммунитета у детей до 2 лет жизни с обструктивным бронхитом и бронхитом без бронхиальной обструкции не выявил статистически значимых различий.

Также, наряду с клиническим сходством бронхиальной астмы и острого обструктивного бронхита у больных детей раннего возраста, выявлена однонаправленность иммунологических

сдвигов, что подтверждает концепцию, предполагающую наличие общих звеньев в их патогенезе. Ни один из иммунологических показателей в отдельности (в том числе уровень Ig E в крови не является достаточно достоверным дифференциально - диагностическим критерием. (Мизерницкий Ю.Л., 1989).

Установлено, что при обструктивном бронхите и бронхиальной астме, происходит достоверное снижение T - клеточного звена иммунитета и дисбаланс субпопуляций T - лимфоцитов за счет снижения уровня T - супрессоров. (Мизерницкий Ю.Л., 1989).

Со стороны гуморального иммунитета отмечается дисиммуноглобулинемия за счет снижения Ig A и Ig J, повышения уровня Ig E в остром периоде заболевания. (Зюбова А.А., Будагов Ф.Г., Эфедиева Н.Е., 1988).

Ведущим иммунологическим фактором, запускающим патогенез бронхиальной обструкции принято считать Ig E. Механизм активации патологического процесса состоит в прикреплении двух молекул Ig E к мембране тучной клетки. Этот процесс приводит к изменению метаболизма цАМФ, активации трансмембранных фосфолипидов под действием фосфолипазы А2. (Ishizaka R., et al. 1981).

Итогом этих превращений является активация метаболизма арахидоновой кислоты и липогеназных продуктов, что способствует трансмембранному поступлению кальция в клетку, фосфорилированию протеинов и дегрануляции тучных клеток. (Dolovich et al., 1979).

Подобный механизм описан и для базофилов. (Vervolet D., 1980).

Результатом дегрануляции тучных клеток является выход ряда описанных ранее биологически активных веществ и реализация их роли в патогенезе бронхообструктивного синдрома.

(Гущин И.С., 1985).

Освободившиеся из гранул тучных клеток вещества считаются первичными медиаторами, роль их широко известна и освящалась нами ранее.

В последние годы открыты и интенсивно изучаются целый ряд биологически активных веществ, таких как эозинофильный хемотоксический фактор, нейтрофильный хемотоксический фактор, фактор, угнетающий миграцию макрофагов, фактор агглютинирующий макрофаги, митогенные факторы к которым относят интерлейкины, интерферроны, лимфотоксины, лизосомальные ферменты, различные компоненты комплемента. (Дворецкий 1984; Пыцкий В.И., 1984; Duncan et al., 1982).

Роль каждого из этих веществ в патогенезе неравнозначна. Нейтрофильный хемотоксический фактор участвует в воспалительных реакциях неиммунной природы, высвобождение данного фактора возможно в результате холодовой, солнечной реакциях, при физической нагрузке, холинэргической крапивнице. (Студеникин М.Я., 1986; Beland K., 1977).

Эозинофильный хемотоксический фактор играет важную роль при аллергических реакциях немедленного типа. (Gzarnetzki, 1976). Действие этого медиатора, высвобождаемого тучными клетками, нейтрофилами и самими эозинофилами, заключается в привлечении эозинофилов к месту реакции, цель которого состоит в инактивации гистамина и других медиаторов воспаления. (Clark et al., 1975).

Изучена возможность участия в патогенезе бронхообструктивного синдрома так называемых холодowych лимфотоксинов - аутоантител антилимфоцитарной направленности. Механизм их действия связан с ингибированием супрессорной и цитотоксической активности Т - лимфоцитов и запуском

иммунопатологических механизмов, описанных ранее. (Гаджиев К.М., и соавт., 1995).

О механизме действия медленнореагирующего вещества анафилаксии (МРВ - А), которое сегодня рассматривается как смесь лейкотриенов С4 и Д4 (Piper , 1982; Coetz 1980), изложено выше.

Пристального внимания заслуживают попытки исследователей связать патофизиологические эффекты биологически активных веществ с этиологическими факторами, такими как иммунные, инфекционные, химические, физические, эмоциональные.*

Большое значение для уточнения механизма развития патологического процесса имеет исследование не столько уровня биологически активных веществ, сколько состояние и функциональная активность соответствующих рецепторов клеток и функция систем организма при этом, возможная связь возникающих изменений с этиологическими факторами.

Среди детей раннего возраста, имевших бронхообструктивный синдром, до 75% приходится на детей с лимфатико - гипопластическим диатезом. (Дурыгин А.Н., 1994).

Установлено, что у этих детей тимомегалия формирует- внутри утробно и является симптомом нарушения иммунной и эндокринной функций тимуса. (Каган В.Е., Савов В.М., 1983; Каюмходжаева М.А., 1993).

Увеличение тимуса у детей раннего возраста при различных инфекционных заболеваниях рассматривают как проявления адаптационного синдрома и дисфункции системы иммуногенеза.

Вместе с тем, широко известно, что функциональные возможности надпочечников значительно зависят от активности тимуса. Влияние тимуса на функцию надпочечников осуществляет-

ся через нервную систему, гипофиз, гипоталамус.

Развитие лимфатико - гипопластической аномалии конституции приводит к выраженным нейроэндокринным нарушениям гомеостаза в организме ребенка.

При исследовании иммунного статуса этих детей выявлялось достоверное снижение как относительного так и абсолютного количества Т - лимфоцитов. Это обуславливает низкую адаптацию детей данной группы к нагрузкам, неспособность поддерживать гомеостаз при действии различных факторов, способствует возникновению различных заболеваний. (Робу А.И, 1989; Санникова Н.Е., 1993).

У детей с лимфатико - гипопластическим диатезом имеет место гиподисфункция надпочечников. Глюкокортикоидные гормоны оказывают действие на многочисленные процессы жизнеобеспечения. Они тормозят высвобождение лизосомальных ферментов, уменьшают выход из клетки медиаторов воспаления, замедляют синтез простагландинов $F2\alpha$, тормозят активность фосфолипазы А2 в клеточных мембранах, предотвращают гидролиз в них, тормозя этим синтез лейкотриенов. (Жоржоллиани Л.Д., 1991).

Глюкокортикоиды повышают чувствительность β_2 - адренорецепторов к агонистам, тем самым усиливают их способность к бронходилатации, стимулируют синтез сурфактанта и увеличение размеров альвеол.

Исследования уровня глюкокортикоидов при бронхиальной астме, рецидивирующем бронхите, остром обструктивном бронхите наиболее полно представлены Дурьгиным А.Н.(1994), им же посвящена роль дисфункции щитовидной железы в формировании синдрома бронхиальной обструкции.

Наличие разнообразных особенностей состояния нервной,

эндокринной, иммунной систем при лимфатико - гипопластическом диатезе делает последний важным преморбидным фоном для развития синдрома бронхиальной обструкции, особенно его рецидивирующего течения и для развития бронхиальной астмы.

Таким образом, наличие разнообразных нарушений в системах: нервно - гуморальной, иммунной, эндокринной, врожденной или приобретенной несостоятельности рецепторных механизмов реализует свои патологические проявления через структурно - функциональные нарушения клеточных мембран и нарушения их гомеостатических функций и зависит от наличия разрешающего фактора - инфекционного или неинфекционного.

1.4 ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ И МЕТОДИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ ФУНКЦИЙ РЕЦЕПТОРНОГО АППАРАТА БРОНХОВ.

При бронхообструктивном синдроме выявляется ряд нарушений механики дыхания и изменение газового состава крови.

Прямым следствием данного процесса является нарушение регионарных вентиляционно - перфузионных соотношений, в результате чего нарушается насыщение кислородом артериальной крови, развивается гипоксия тканей.

Различают две фазы данного процесса: во время первой, в результате действия медиаторов на рецепторы бронхиального дерева возникает бронхообструктивный синдром, гипервентиляция со снижением p_{CO_2} артериальной крови. В последующем с нарастанием вентиляционно - перфузионных соотношений происходит задержка CO_2 в крови, недостаточная отдача его во внешнюю среду.

Начало второй фазы совпадает с первой, но затем гипервентиляция отступает на второй план и нарастает гиперкапния. (Зиль-

бер А.П., 1986; Кассиль В.Л., 1984; Biihlman A.A., 1984).

Для выявления указанных нарушений существует большое количество инструментальных методов исследований. Однако, большинство авторов отмечают сложности использования многих из них в педиатрии из-за невозможности кооперации с детьми раннего и младшего возраста. (Milner A.D., 1982; Brool M. et al., 1984).

Наиболее достоверную и полную информацию о состоянии рецепторного аппарата бронхов дают ингаляционные тесты с использованием различных бронхоконстрикторов, бронходилататоров, физических и химических агентов. (Robertson et al., 1986).

В исследовательской и практической работе данные методы позволяют изучать фармакологические аспекты бронхообструктивного синдрома при различных заболеваниях, дают возможность измерять реактивность гладкой мускулатуры бронхов, определять тип бронхиальной обструкции.

Ингаляционные тесты с использованием агонистов β_2 -адренорецепторов показывают характер функциональной активности данной группы рецепторов независимо от уровня катехоламинов в организме, что имеет большое значение в выборе лечебных мероприятий и определении прогноза заболевания.

Все большее значение приобретает возможность моделирования патологических состояний на клетках-мишенях: эритроцитах, нейтрофилах, лимфоцитах, моноцитах и др. (Федосеев Г.Б., и соавт., 1980; Чучалин А.Г., 1990).

Высокая степень корреляции получаемых этими методами результатов способствует их внедрению в практику. (Федосеев Г.Б., 1989; Чучалин А.Г., 1990; Алмазов В.А., и соавт. 1990).

Учитывая многообразие функций тромбоцитов в развитии бронхообструктивного синдрома, наличие на мембране тромбоцита мно-

гочисленных рецепторных комплексов, в качестве модели рецепторного аппарата бронхов предложено использовать тромбоцит. (Алмазов В.А., 1990).

По данным фармакологического анализа, в настоящее время доказано тождество соотношений между α_2 - и β_2 адренорецепторами тромбоцитов и гладкомышечных структур бронхов человека. (Ткачук В.А., 1985; Гуревич В.С., 1986; Меньшиков М.Ю., 1986; Robertson et al., 1986).

На основании приведенных данных представляется возможным использование исследований изменения динамических функций тромбоцитов, стимулированных биологически активными веществами.

Это позволило бы оценить состояние рецепторного аппарата бронхов, определить преобладающий механизм бронхиальной обструкции при невозможности проведения функциональных и провокационных проб, выбрать метод лечебного воздействия, оценить прогноз заболевания и эффективность проводимой терапии.

ГЛАВА 2. ОБЪЕМ И МЕТОДЫ ЛАБОРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.

2.1 ХАРАКТЕРИСТИКА НАБЛЮДАЕМЫХ ДЕТЕЙ.

Под нашим наблюдением находилось 133 ребенка с различными заболеваниями, сопровождавшимися бронхообструктивным синдромом.

У 56 из них был первый эпизод бронхиальной обструкции с явными клиническими проявлениями респираторной инфекции.

У 35 детей синдром бронхиальной обструкции выявлялся повторно. В эту группу были включены дети имевшие инфекционно – воспалительное поражение крупных и средних бронхов, а также мелких и терминальных бронхов с частыми (не менее 3 – 4 раз в год) рецидивами, протекающими с наличием субклинических или клинических признаков бронхообструктивного синдрома.

В исследование были включены также 22 ребенка с диагностированной ранее бронхиальной астмой инфекционно – аллергической и смешанной формами, а также 20 детей с диагнозом муковисцидоза, легочной или смешанной формами в период обострения бронхолегочного процесса и при клинических признаках бронхообструктивного синдрома.

Под нашим наблюдением находились 200 детей проходивших курс лечения в пульмонологическом санатории "Малышок" города Екатеринбурга. Эти дети проходили курс восстановительной терапии после ликвидации клинических проявлений острого обструктивного бронхита и рецидивирующего обструктивного бронхита.

Контрольную группу составили 22 ребенка дошкольного возраста, не болевшие в течении 6 месяцев бронхолегочными и прочими заболеваниями, не имевшие очагов хронической инфекции, клинических проявлений аллергии, при обязательном условии наличия нормальных анализов крови и мочи.

Исследования проводились в период с 1988 по 1995 год на базе консультативного городского пульмонологического центра, пульмонологического отделения ГКДБ N 10, пульмонологического санатория N 6, " Малышок".

Клинические и лабораторные исследования выполнялись совместно со старшим научным сотрудником лаборатории смешанных инфекций Всероссийского научно - исследовательского института Гриппа, Санкт - Петербург, Румель Н.Б., ассистентом кафедры микробиологии УрГМА - Ишудиновой В.Г., м.н.с. института Физиотерапии и Курортологии - Колотовой Н.А..

Непосредственно перед обследованием проводился врачебный осмотр детей, анализ соответствующих историй развития, ф. 112.

Катамнестическое наблюдение за детьми продолжалось от 6 месяцев до 6 лет на базе городского консультативного пульмонологического центра.

Характеристика распределения детей по возрасту, полу и диагнозу заболевания представлена в таблице N 1.

Как видно из представленных ниже данных, во всех группах наблюдаемых детей преобладал возраст старше трех лет, это связано с особенностью работы пульмонологического центра, который работает на базе пульмонологического отделения для детей старше года.

При таком подборе больных, однако, не следует игнорировать возрастной фактор. Возраст больного может способствовать дифференциации между острым обструктивным бронхитом прочими формами бронхолегочных заболеваний, протекающих с бронхообструктивным синдромом.

Так, среди больных острым обструктивным бронхитом в равной степени встречались дети в возрасте от 1 до 3 лет и старше 3 лет, тогда как рецидивирующим обструктивным бронхитом

страдают дети старше 3 лет.

Особенно выражено различие между этими группами и группой детей с бронхиальной астмой. В последней отмечается абсолютное преобладание детей старше 3 лет, а дети в возрасте от 10 до 14 лет составили 54,5%.

Численность мальчиков и девочек составила соответственно 80 и 53, что отражает значительное преобладание мальчиков с острым обструктивным и рецидивирующим обструктивным бронхитами при сохранении относительного равенства между полами у детей с бронхиальной астмой и муковисцидозом.

Таблица N 1.

Распределение детей, больных различными заболеваниями, протекающими с синдромом бронхиальной обструкции, по полу и возрасту.

Анализируемые показатели	ООБ (n=56)	РОБ (n=35)	БА (n=22)	Муко- висцидоз (n=20)	Всего
Возраст до 1 года	2 (3,57%)	-	-	-	2 (3,57%)
Возраст от 1 до 3 лет	22 (39,3%)	12 (34,3%)	2 (9,1%)	4 (20%)	40 (37,%)
Возраст старше 3 лет	32 (57,2%)	23 (65,7%)	20 (90,1%)	16 (80%)	91 (58,43)
Пол:					
Мальчики	36 (64,28%)	23 (65,7%)	10 (45,4%)	11 (55%)	80 (60,1%)
Девочки	20 (35,72%)	12 (34,30%)	12 (54,6%)	9 (45%)	53 (39,9%)

Итого	56	35	22	20	133
-------	----	----	----	----	-----

- Примечание: 1) ООБ – острый обструктивный бронхит;
 2) РОБ – рецидивирующий обструктивный бронхит;
 3) БА – бронхиальная астма.

У всех наблюдаемых нами детей исследовался анамнез жизни, преморбидный фон и, по возможности, генеология.

Характеристика перинатального анамнеза наблюдаемых детей представлена в таблице N 2.

Таблица N 2.

Особенности перинатального периода наблюдаемых детей.

Анализируемые признаки	Частота признака			
	ООБ(56)	РОБ(35)	БА(22)	Жуковисц.(20)
-Гестоз 1 и 2 половины беременности	9 (16,1%)	8 (22,8%)	6 (27,3%)	5 (25%)
-Инфекционные заболевания матери во время берем.	8 (14,2%)	4 (11,4%)	3 (13,6%)	3 (15%)
-Соматические заболевания матери.	7 (12,5%)	5 (14,2%)	4 (18,18%)	6 (30%)
-Нарушение биомеханизма родов.	12 (21,4%)	9 (25%)	7 (31,8%)	8 (40%)

Из анализа данной таблицы следует, что характер течения беременности, заболеваемость во время беременности и здоровье

матери в большей степени имеет патологическую окраску у матерей, чьи дети в дальнейшем болеют рецидивирующим обструктивным бронхитом, бронхиальной астмой и муковисцидозом.

Во всех группах отмечается превышение анализируемых показателей по сравнению с приведенными в 1984 году профессором Шилко В.И. данных о соответствующих вариантах перинатальной патологии у матерей, дети которых переносили острый простой бронхит. Тогда весь комплекс патологии беременности составил 9,6% (N = 114).

Сведения, приведенные в таблице N 2 подтверждают известные данные исследователей, которые рассматривают перинатальную патологию и, как ее следствие, – повреждение центральной нервной системы в качестве фактора, нарушающего созревание иммунной, эндокринной, вегетативной систем организма, что в дальнейшем определяет устойчивость организма к факторам внешней среды, в первую очередь к респираторным инфекционным агентам, аллергенам и т.д.. (Балаболкин И.И., Кованова И.Н., 1976; Евтушенко С.П., 1986; Соколова Т.С., 1991; Жаков Я.И., 1990).

Для всех групп наблюдаемых нами детей характерен высокий процент клинических проявлений постгипоксической энцефалопатии, в основном превалировал синдром повышенной нервно – рефлекторной возбудимости и синдром вегето – висцеральной дисфункции.

Распространенность патологии центральной нервной системы указывает на исходную несостоятельность гипоталамо – гипофизарных структур, приводящих к нарушению функционального состояния мезодизэнцефальных структур (нарушению эмоционального тонуса, сна, терморегуляции, интеллектуально – мнестической деятельности, вегетативной патологии) наиболее выражена в группе детей сформировавших бронхиальную астму. (Жаков Я.И., 1990). При этом автором выявлялась скрытая недостаточность

продукции гормонов гипофизарного уровня (АКТГ, СТГ, ТТГ), что является косвенным признаком гипоталамической недостаточности у данной группы больных.

Известна значительная роль преморбидного фона в развитии изучаемой патологии. Наиболее значительные преморбидные факторы, выявленные у наблюдаемых детей, представлены в таблице N 3.

Таблица N 3.

Характеристика преморбидного фона наблюдаемых детей.

Анализируемые признаки (n = 133)	Частота признака			
	ООБ (n = 56)	РОБ (n = 35)	БА (n = 22)	Муковисцидоз (n = 20)
Вскармливание				
- естественн. до 4 месяц.	23 (41%)	21 (60%)	7 (31,8%)	5 (25%)
- искусствен.	33 (59%)	14 (40%)	15 (68,2%)	15 (75%)
Постгипоксич. энцефалопатия	18 (32,1%)	12 (34,2%)	10 (45,4%)	8 (40%)
Аллергический диатез	20 (35,7%)	17 (48,6%)	10 (45,5%)	3 (15%)
Лимфатико - гипопласт. диатез	7 (12,5%)	12 (34,3%)	8 (36,4%)	2 (10%)
Хронические очаги инфек.	21 (37,5%)	17 (48,6%)	15 (68,2%)	20 (100%)

Как следует из приведенных в таблице данных - более высо-

кий показатель применения искусственного вскармливания у детей с бронхиальной астмой и муковисцидозом может способствовать серьезной задержке постнатального формирования механизмов резистентности.

Значительно чаще аллергический диатез выявлялся у детей с рецидивирующим обструктивным бронхитом и бронхиальной астмой, чем у детей с острым обструктивным бронхитом. ($p_1 < 0,05$; $p_2 < 0,05$).

Особенно заметны различия при выявлении клинических признаков лимфатико - гипопластического диатеза в этих группах: практически в 3 раза чаще данная аномалия конституции выявлялась у детей с рецидивирующим обструктивным бронхитом и бронхиальной астмой. ($p_1 < 0,01$; $p_2 < 0,01$) чем при остром обструктивном бронхите и муковисцидозе.

Лишь у небольшого числа детей с острым обструктивным бронхитом, рецидивирующим обструктивным бронхитом, бронхиальной астмой документировано наличие в анамнезе анемии и рахита, эти данные не введены в таблицу по этой причине.

Многочисленные клинические и научные наблюдения говорят о значении наследственной предрасположенности в развитии патологии органов дыхания, как острой, так и хронической.

Большее половины матерей, дети которых болели рецидивирующим бронхитом и муковисцидозом, имели хронические очаги инфекции в носоглотке, кариес (74% и 55% соответственно).

Изменения функций сердечно - сосудистой системы и вегето - сосудистая дистония отмечалась чаще у матерей этих же групп детей, что косвенно может свидетельствовать о наследственно - конституциональной предрасположенности и несостоятельности регуляторных механизмов вегетативной нервной системы.

Представляет значительный интерес выявление респиратор-

ных аллергозов у матерей, дети которых имеют различные варианты заболеваний, протекающих с бронхообструктивным синдромом. Как говорилось ранее, в главе посвященной обзору литературы, склонность к атопии генетически детерминирована и передается чаще всего по материнской линии. В наших исследованиях следует отметить подтверждение данного положения.

Результаты анализа здоровья матерей представлены в таблице N 4.

Таблица N 4.

Наиболее частые заболевания матерей, дети которых включены в исследование.

Анализируемые показатели	ООБ (n=56)	РОБ (n=35)	БА (n=22)	Муковисцидо (n=19)
Респираторные аллергозы.	3 (5,3%)	2 (5,7%)	2 (9%)	-
Хронические очаги инфек.	26 (46,4%)	26 (74%)	9 (40,9%)	11 (55%)
Дисфункция сердечно - сосуд.с-мы.	7 (12,5%)	6 (17,1%)	5 (22,7%)	3 (15%)

К важным анамнестическим факторам относится возраст детей к моменту возникновения первого эпизода бронхиальной обструкции.

Это обусловлено анатомио - физиологическими особенностями бронхолегочной системы детей, а также ранней реализацией генетической предрасположенности данной патологии. (Аряев Н.Л., 1984; Луис М.Г., 1992).

Частота заболеваемости острым обструктивным бронхитом

заметно снижается после достижения 2 лет.

У детей с рецидивирующим обструктивным бронхитом и бронхиальной астмой пик повторных эпизодов бронхиальной обструкции совпадает, как правило, с поступлением в детский коллектив (после 3 лет), что объясняется расширением контактов с инфекционными агентами, напряжением всех адаптационных механизмов, особенно центральной, вегетативной нервной и иммунной систем.

В нашем исследовании удалось выявить, что максимальная частота возникновения бронхообструктивного синдрома не зависит от формы заболевания, пик приходится на осень и зиму.

Обострения исследуемого процесса у детей всех анализируемых групп осенью и зимой связаны, по нашему мнению, с эпидемиологическим повышением заболеваемости респираторными, в первую очередь, вирусными заболеваниями.

Большую роль играют климатические и экологические факторы, на что указывалось в работах Гришкина И.И. и соавт. 1994; Каганова С.Ю. и соавт. 1994; Жакова Я.И., 1992 и многих других.

Максимальная частота манифестации бронхообструктивного синдрома приходится на ночное время, особенно это характерно для детей с бронхиальной астмой. Данный факт подтверждает важную роль парасимпатической нервной системы в развитии бронхиальной обструкции. (Федотов А.А., 1989; Федосеев Г.Б., и соавт., 1989).

В этот же период суток наблюдается максимальная активность минералокортикоидов, которые, в условиях воспалительной реакции, усиливают отек слизистой бронхов у больных с бронхообструктивным синдромом. Это еще раз указывает на большую значимость гормональной дисфункции в патогенезе изучаемого явления.

Клинические наблюдения, функциональные и лабораторные исследования проводились в динамике заболевания и включали в себя рентгенологическое обследование (по показаниям), клинические анализы крови, биохимическое исследование крови с определением протеинограммы, С - реактивного протеина, пилоткарпиновый тест при затяжном и рецидивирующем течении бронхолегочного процесса.

Состояние клеточной и гуморальной иммунологической реактивности анализировалось по уровню Ig A, Ig M, Ig J, Ig E, количеству Т - и В - лимфоцитов и их популяций, титру компонента и уровню циркулирующих иммунных комплексов, показателям НСТ - теста. (Manchini G., et al., 1965; Park et al., 1968; Петров Р.В., Хаитов Р.М., 1989).

Характер нарушений бронхиальной проводимости исследовался стандартными методами спирометрии и пневмотахометрии (Подорожный П.Г., 1971), с использованием пробы с беротексом для оценки активности β_2 - адренорецепторов в динамике патологического процесса и для оценки эффективности проводимой терапии.

Для выяснения возможного механизма патогенеза бронхообструктивного синдрома, применялись клинические характеристики патогенетических механизмов бронхиальной обструкции, предложенные Гаваловым С.М.(1989).

Дифференциальный диагноз между обструктивным бронхитом и бронхиальной астмой проводился с использованием клинко-иммунологических критериев, наиболее полно представленных Мизерницким Ю.Л. (1989), а также критериями диагностики бронхиальной астмы, изложенными в материалах " Консенсуса по бронхиальной астме" (1992 - 1994).

Для выявления индивидуальных особенностей вегетативной реактивности в условиях острого периода заболевания и в пе-

риод реконвалесценции, проводилась кардиоинтервалография (КИГ). (Баевский Р.М. и соавт., 1969; Кутерман Л.И., 1972; Вейн А.М., 1991).

Для диагностики муковисцидоза использовали пилокарпиновый тест.

2.2 СПЕЦИАЛЬНЫЕ МЕТОДИКИ, ИСПОЛЬЗОВАННЫЕ В РАБОТЕ.

Исходя из задач работы, для выявления роли инфекционных агентов в развитии бронхообструктивного синдрома при различных заболеваниях, применялись наиболее достоверные и доступные на сегодняшний день методики: количественный микробиологический анализ мокроты больного по Dixon I.M., Miller D.S., (1965), с определением чувствительности выделяемых бактерий к антибиотикам.

Известно, что мокрота больных содержит микрофлору не только из очага поражения, но и из верхних дыхательных путей, носоглотки и ротовой полости, что затрудняет интерпретацию полученных данных. (Матыко Н.А., Петухова Р.Н., 1975; Benard J., 1985). Поэтому об этиологической роли пневмотропных бактерий судят на основании системы косвенных данных.

Основным на сегодняшний день является предложенный Dixon I.M., и Miller D.S. количественный метод.

Возбудителем заболевания считается тот микроорганизм, который находится в наибольшем количестве. Диагностическим титром принято считать концентрацию бактерий 1:10000 - 1:1000000 на 1 мл. мокроты. Бактерии, находящиеся в меньших титрах оцениваются как сопутствующие.

Забор мокроты осуществлялся с помощью стерильного шпателя - отсоса, предложенного сотрудниками кафедры детских болезней УрГМА. (Шилко В.И., и соавт., 1981).

Для правильной интерпретации полученных результатов,

нами проведено исследование микробиологического пейзажа носоглоточной слизи у 32 здоровых детей в возрасте от 2 до 6 лет, не болевших в течении 3 месяцев ОРВИ и не имеющих хронических очагов инфекции в носоглотке и ротовой полости.

Материалом для исследования служила носоглоточная слизь, получаемая при помощи стерильного ватного тампона с задней стенки глотки. Тампон обмывался стерильной средой Конникова и полученный смыв в количестве 0,1 миллилитра высевался на кровяной агар, содержащий 5% крови кролика, желточно - солевой агар, среду Эндо, Сабуро, Конникова.

При использовании такой методики, мы имели возможность определить не только видовой состав микрофлоры, но и получить представление о количественном содержании различных бактерий в исследуемом материале.

Кроме собственных данных, мы использовали результаты подобных исследований, проведенных на нашей кафедре в 1980 - 1984 годах (профессор Шилко В.И.), так как в научной литературе постоянно появляются сведения о меняющейся роли тех или иных представителей возбудителей бронхолегочных заболеваний.

Для оценки роли вирусной инфекции, нами был выбран наиболее достоверный метод вирусологических исследований - серологический.

Общепринятым критерием доказывающим этиологическую роль вирусной инфекции является четырехкратное нарастание титра антител в течении 10 - 14 дней от начала заболевания.

Диагностика роли вирусной инфекции проводилась в реакциях связывания комплемента (РСК), реакции торможения гемагглютинации (РТГА), реакции непрямой гемагглютинации (РНГА) в парных сыворотках крови, взятых с интервалом в 10 - 14

дней.

В реакции связывания комплемента определялся рост титра антител к аденовирусу, респираторно - синцитиальному вирусу (РС - вирус), коронавирусу, вирусам гриппа В90, А/Техас.

В реакции торможения гемаглютинации использовались антигены вирусов парагриппа серотипов 1,2,3, вирусов гриппа: А/Киев/3304/NO п 15, А/Закарпатье 954/89/Н 3 п 2, А 289/Ленинград / 289/ Н 3 п 25, А / Вильнюс / 26/ 90 Н 3 п 2 и другие, наиболее часто встречающиеся серотипы вирусов респираторной группы.

Полученные результаты контролировались повторными исследованиями тех же парных сывороток в постановке реакции РНГА в отношении коронавирусов.

Для оценки возможного механизма бронхообструктивного синдрома, нами была применена методика исследования характера состояния динамических функций тромбоцитов.

Данных о состоянии динамических функций тромбоцитов при остром обструктивном бронхите, рецидивирующем обструктивном бронхите, муковисцидозе в доступной нам литературе не встретилось.

По нашему мнению, этот метод может быть использован не только для характеристики активности некоторых групп рецепторов, но и для выбора медикаментозного варианта лечения и определения прогноза заболевания.

В подборе методик мы учитывали их простоту, доступность, стандартность.

Определение количества тромбоцитов проводилось методом фазово - контрастной микроскопии по Brecher E.E.(1953).

Известно, что количество тромбоцитов прямо коррелирует с тяжестью патологического процесса и может возрастать при положительной динамике.

В ретенционном тесте по Marx et Derlath, в модификации Вершининой Г.А. (1987), выполняемом с цельной кровью в стеклянном капилляре, проводились следующие пробы:

- определялась спонтанная ретенция тромбоцитов к стеклу, характеризующая степень активности воспалительной реакции;
- адреналин - стимулированная ретенция тромбоцитов к стеклу (характеризует чувствительность α_2 -адренорецепторов);
- адреналин - стимулированная ретенция тромбоцитов к стеклу на фоне блокады α_2 -адренорецепторов тропофеном (подтверждает участие α_2 -адренорецепторов в ретенции);
- адреналин - тропофен - алуpent - зависимая ретенция тромбоцитов характеризует чувствительность и активность β_2 -адренорецепторов препятствующих ретенции.

Широко известна роль биологически активных веществ в патогенезе бронхообструктивного синдрома, поэтому в комплекс исследования включена оценка ретенции тромбоцитов, вызванная стимуляцией соответствующих рецепторов гистамином.

Исследования динамических функций тромбоцитов проводились в динамике патологического процесса при остром обструктивном бронхите 1 - 2 раза, при рецидивирующем обструктивном бронхите и бронхиальной астме от 2 до 4 раз в различные периоды болезни. Всего выполнено 290 подобных исследований.

В части случаев (при остром обструктивном бронхите - 12; при РОБ - 10, при бронхиальной астме - 15) исследования чувствительности рецепторов сопоставлялось с данными, полученными при проведении спирометрии и пикфлоуметрии в сочетании с медикаментозной пробой с беротеком для оценки состояния β_2 -адренорецепторов бронхиального дерева.

Описанный набор методик позволяет объективно подойти к решению поставленных целей и задач исследования.

Г Л А В А 3

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ БРОНХИАЛЬНОЙ
ОБСТРУКЦИИ.

Под наблюдением находилось 133 ребенка в возрасте от 11 месяцев до 14 лет включительно.

Отбор больных проводился на основании выявления явных клинических признаков бронхиальной обструкции на фоне катаральных явлений со стороны верхних дыхательных путей и повышенной температуры тела.

Основными клиническими проявлениями бронхообструктивного синдрома были: экспираторная, реже смешаного характера одышка с преобладанием экспираторного компонента, втяжение уступчивых мест грудной клетки, ее вздутие, коробочный оттенок перкуторного звука. Кашель при поступлении был сухой или малопродуктивный. Повышение температуры отмечалось у большинства поступавших в пульмонологическое отделение.

У детей старшей возрастной группы наличие бронхиальной обструкции документировалось спирометрическим методом и пикфлоуметрией.

На рентгенограммах грудной клетки отмечались признаки вздутия легочной ткани, усиление легочного рисунка, расширение межреберных промежутков, уменьшение тени средостения.

У всех детей, в динамике патологического процесса, проводились лабораторные исследования, которые включали в себя: общие анализы крови и мочи, исследование иммунологического статуса, микробиологическое исследование мокроты количественным методом, серологическое исследование парных сы-

вороток крови в реакциях связывания комплемента, торможении гемагглютинации, реакции непрямой гемагглютинации. (Лаборатория смешанных инфекций Всероссийского НИИ Гриппа, Санкт - Петербург).

У 86 детей проведена оценка вегетативного статуса в динамике болезни методом кардиоинтервалографии (КИГ).

Часть детей обследовалась в восстановительном периоде, во время прохождения реабилитационного курса лечения на санаторном этапе. При этом определялась не только динамика клинических и лабораторных симптомов и показателей, но и проводилась оценка эффективности некоторых методов физиотерапии.

На основании проведенных исследований, катамнестических наблюдений более 5 лет за детьми, перенесшими эпизод бронхиальной обструкции на фоне респираторной инфекции, нами были сформированы группы детей с диагнозами, в некоторых случаях подтвержденных ретроспективно: дети с острым обструктивным бронхитом, рецидивирующим обструктивным бронхитом, бронхиальной астмой, представленной атопической или инфекционно - аллергической формами. Группа детей с муковисцидозом наблюдается уже много лет в городском пульмонологическом центре.

Выделение данных групп позволило детализировать особенности анамнеза, клиники бронхообструктивного синдрома при различных вариантах поражения бронхиального дерева, оценить характер полученных лабораторных результатов, откорректировать план лечебных и реабилитационных мероприятий, в каждой из наблюдаемых групп.

3.1 ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ ОБСТРУКТИВНЫМ БРОНХИТОМ.

Под наблюдением находилось 56 детей с острым обструктивным бронхитом. Все дети поступили в пульмонологическое отделение в острый период заболевания.

Диагноз ставился на основании данных анамнеза, объективного осмотра, лабораторных и рентгенологических методов, согласно рабочей классификации, рекомендованной ГУ лечебно - профилактической помощи детям и матерям МЗ РСФСР, 1981 года.

Большинство детей поступили на 2 - 3 сутки от начала заболевания (57%), на 3 - 5 сутки - все остальные дети.

При поступлении предъявлялись жалобы на кашель (100% детей), одышку экспираторного характера (46 больных - 82%), повышение температуры - 53 ребенка (94,6%), насморк - 31 (55%), к более редким жалобам следует отнести возбужденное состояние у 12 детей (21,4%).

Состояние 42 детей, при поступлении в отделение, оценивалось как среднетяжелое (75%), у 14 детей - как тяжелое (25%). Тяжесть состояния оценивалась по степени дыхательной недостаточности и наличию проявлений токсикоза.

Субфебрильная температура выявлялась у 51 ребенка (91%), фебрильная - у 5 детей (9%). У большинства детей повышение температуры отмечалось на 2 сутки от начала заболевания - 46 (85,7%), на 3 день - у 8 больных (14,3%), у 2 детей (3,57%) в первый день болезни.

Фебрильная температура сохранялась, в среднем, 2,4 дня с последующей нормализацией, субфебрильная температура определялась в течении 3,5 дней.

Бледность кожных покровов выявлена у всех детей, сохраняясь весь период болезни.

У 42 детей наблюдался цианоз носогубного треугольника или периорбитальный цианоз при поступлении. Длительность цианоза носогубного треугольника составила 6 - 7 суток у 51 ребенка (91%), у остальных 7 - 12 дней.

Со стороны кожных покровов выявлялись: "мраморность" - у 18 больных (32,14%), акроцианоз - у 12 детей (21,4%).

Увеличение периферических лимфатических узлов, преимущественно шейных, подчелюстных и затылочных, обнаружено у 47 детей (83,9%), лимфатические узлы при пальпации были безболезненны эластичны, не спаянны между собой и окружающими тканями.

При осмотре полости рта и зева у всех детей выявлялась гиперемия зева, гипертрофия миндалин 1 - 2 степени у 7 детей (12,5%), аденоидные вегетации у 3 больных (5,3%), наряду с этим, у 51 ребенка имелось отделяемое слизистого характера из полости носа (91%), у остальных - слизисто - гнойного характера (9%). Средняя продолжительность ринита составила 7,5 дней.

Кашель выявлялся у всех больных, у 49 детей кашель был непродуктивным, сухим (87,5%), у остальных - влажный.

Средняя продолжительность сухого кашля составила 5,4 дня, затем у 46 (82%) больных он трансформировался во влажный, обычно малопродуктивный, у остальных кашель купировался к 9 - 10 дню без перехода во влажный (18%).

Кашель не носил приступообразного характера, хотя у части больных отмечалось усиление кашля с переходом в приступообразный в вечернее время и в горизонтальном положении тела (24% и 42,8% соответственно).

Бронхообструктивный синдром развился у 31 ребенка на 2 день заболевания (55,35%), на 3 день - у 16 детей (28,6%).

на 4 и позднее у остальных 9 (16%).

Развитие бронхообструктивного синдрома, проявляющегося появлением одышки, в сочетании с повышением температуры и кашлем явилось основным поводом для госпитализации.

Семиотика основных клинических проявлений острого обструктивного бронхита представлена в таблице N 5.

Таблица N 5

Частота проявлений основных клинических симптомов у больных острым обструктивным бронхитом (n = 56).

Клинические симптомы	Частота признака	
	абс.	(%)
Кашель	56	100 %
- сухой	49	87,7%
- влажный	7	12,3%
Повышение температуры	56	100 %
- субфебрилитет	51	91 %
- фебрилитет	5	9 %
Одышка	56	100 %
- экспираторная	48	85,7%
- смешанного характера	8	14,7%
Тяжесть состояния		
- тяжелое	14	25 %
- средней тяжести	42	75 %
Бледность кожи	56	100 %

Цианоз носогубного треугольника	42	91 %
Акроцианоз	12	21,4%
Увеличение лимф. узлов	47	83,9%
Гиперемия зева	56	100 %
Гипертрофия миндалин	7	12,5%
Аденоидные вегетации	3	5,3%
Возбуждение	12	21,4%
Наличие ринита	51	91 %

Как видно из приведенных в таблице данных, наиболее постоянными симптомами острого обструктивного бронхита являются : одышка экспираторного или смешанного характера, повышение температуры, чаще до субфебрильных цифр, кашель преимущественно сухой в начале заболевания, бледность кожных покровов, цианоз носогубного треугольника.

Вздутие грудной клетки, коробочный оттенок перкуторного звука также определялись у всех больных.

Большим разнообразием не отличалась аускультативная картина в легких. При поступлении, у 49 детей (87,7%), выслушивались сухие, свистящие хрипы над всей поверхностью грудной клетки. У 7 детей (12,3%) выслушивались мелко- и среднепузырчатые влажные хрипы, преимущественно в нижних отделах грудной клетки.

В дальнейшем, на фоне проводимой терапии и в динамике бронхитического процесса, у 34 больных на фоне сухих хрипов появились разнокалиберные влажные хрипы (60,7%), у остальных детей сухие хрипы преобладали весь период заболевания.

Участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания имело место у 50 детей (89,3%), втяжение уступчивых мест грудной

клетки отмечено у трети больных.

Наиболее постоянными клиническими симптомами бронхообструктивного синдрома при остром обструктивном бронхите у детей являются: вздутие грудной клетки, тимпанит при перкуссии, участие вспомогательной мускулатуры, сухие хрипы при аускультации в первые 3 – 5 дней болезни и появление в дальнейшем преимущественно мелко – и среднепузырчатых хрипов.

Клиническая характеристика бронхообструктивного синдрома при остром обструктивном бронхите представлена в таблице N 6.

Таблица N 6.

Клиническая характеристика бронхообструктивного синдрома у детей с острым обструктивным бронхитом.

Клинические симптомы	Частота признака	
	абс. число	(%)
Вздутие грудной клетки	56	100 %
Тимпанит при перкуссии	56	100 %
Участие вспомогательной мускулатуры	56	89,3%
Втяжение уступчивых мест грудной клетки	18	32,1%
Сухие хрипы при аускультации		
– при поступлении	49	87,7%
– сохранившиеся до купирования бронхитического процесса	15	30,6%

Влажные хрипы		
- при поступлении	7	12,3%
- появившиеся в динамике заболевания	34	69,4%

Изменения со стороны сердечно - сосудистой системы носили функциональный характер и документированы у 16 детей (28,6%) Характеризовались они наличием приглушенности сердечных тонов, умеренной тахикардией; у 7 детей (12,1%) выслушивался функциональный систолический шум на верхушке.

При электрокардиографическом обследовании у этих детей выявлено нарушение процессов реполяризации в миокарде, синусовая тахикардия.

Увеличение размеров печени, сопровождаемое признаками холестаза, выявлено у 13 детей (23,2%), что вероятно, обусловлено интоксикационным синдромом, вегетативными нарушениями, гипоксией.

Диспепсические расстройства выявлены у 8 детей, представлены они запорами до 3 дней, у 2 детей наблюдалось учащение стула до 3 раз в день без высева патогенной кишечной микрофлоры.

Со стороны мочевыделительной системы: у 3 детей выявлены патологические анализы мочи - лейкоцитурия транзиторного характера у 2 детей и оксалурия у одного ребенка.

Микробиологический раздел работы выполнен совместно с ассистентом кафедры микробиологии УрГМА, кандидатом медицинских наук Ишутиновой В.Г..

Известно, что воспалительные изменения слизистой бронхов значительно усиливаются при присоединении бактериальной микрофлоры.

В отношении *Haemophilus influenzae*, некоторых штаммов стрептококка пневмонии, непатогенных нейссерий известно, что они могут способствовать выделению биологически активных веществ, прямо или косвенно способствуя развитию бронхообструктивного синдрома. (Маянский А.И., 1979; Катосова Л.К., 1994).

В связи с вышеизложенным, значительный интерес представляет изучение микробного пейзажа мокроты у больных острым обструктивным бронхитом. Результаты проведенного у 34 больных микробиологического обследования представлены в таблице N 7.

Таблица 7.

Характер микрофлоры мокроты у детей с острым обструктивным бронхитом.

Микрофлора мокроты	Количество больных у которых обнаружены бактерии (n= 34)
<i>Str. pneumonia</i>	17 (50%)
<i>Str. viridans</i>	16 (47%)
<i>Str. pyogen.</i>	6 (17%)
<i>Klebs. pneumonia</i>	9 (26%)
<i>Haem. influenzae</i>	4 (11,7%)
<i>Neisseria perfl.</i>	12 (35,5%)
<i>Staph. aureus</i>	2 (5,9%)
<i>Staph. epiderm.</i>	3 (8,8%)

Как видно из приведенной таблицы, в мокроте больных острым обструктивным бронхитом обнаруживаются в диагностических титрах самые разнообразные бактерии, преобладали же - стреп-

тококк пневмонии (50%), зеленячий стрептококк (47%), условно - патогенные нейссерии (35,3%), клебсиела пневмонии (26%).

В большинстве случаев микроорганизмы высевались в различных ассоциациях. Лишь у 5 детей из мокроты был выделен стрептококк пневмонии в монокультуре, что увеличивает интерес к данной группе бактерий в свете из значительной распространенности среди носителей и больных самыми разнообразными бронхолегочными заболеваниями. (Катосова Л.К., 1990; Кешикбаева А.А., 1986; Уланова М.А. и др. 1990; Burman L.A., Norrby R., Trollfors B., 1985; Coonrod J.D., 1989; Nansman D., 1979; Koskela M., 1987).

Типирование выделенного стрептококка пневмонии дало следующие результаты, представленные в таблице N 8.

Таблица N 8.

Серотипы стрептококка пневмонии, выделенного из мокроты больных острым обструктивным бронхитом. (n = 17).

Серотипы стрептококка пневмонии	3	6	7	23	9	12	14	25
Острый обстр. (абс. число)	2	2	1	3	2	-	6	1
Итого:(%)	11,7%	11,7%	6%	17,6%	11,7%		35,3%	6%

Наиболее распространенным серотипом стрептококка пневмонии у детей с острым обструктивным бронхитом нами был определен 14 серотип третьей группы.

Для данного серотипа характерно активное участие в развитии пневмонии и бактериальных бронхитов. (Таточенко В.К. и др. 1994).

Этиологическая роль бактериальных факторов подтверждается рядом лабораторных тестов. При обследовании, проведенном в остром периоде заболевания, установлены некоторые особенности морфологического состава крови, подтверждающие участие бактериальных агентов в развитии бронхитического процесса. К ним относятся: выявленный у 35,5% лейкоцитоз, у 28,6% документирован нейтрофиллез, увеличение СОЭ свыше 20 мм/час отмечено у 28,6% больных.

Наиболее типичными изменениями морфологического состава крови у детей с острым обструктивным бронхитом следует признать лимфоцитоз и ускорение СОЭ выше 10 мм/час у всех наблюдаемых нами детей.

Показатели морфологического состава периферической крови у больных с острым обструктивным бронхитом представлены в таблице N 9.

Таблица N 9.

Показатели состава периферической крови у детей с острым обструктивным бронхитом.

Анализируемые показатели	Частота признака (n = 56)	
	абсолютные показатели	относительные показатели
Лейкоциты ($\times 10^9/\text{л}$)		
< 5,9	-	-
6.0 - 9.9	36	64,3 %
10.0 - 14.9	17	30,3 %

15.0 - 20.0	3	5,35%
Эозинофилы (%)		
до - 4	48	84,3 %
5 - 10	1	1,8 %
10 - 20	2	3,6 %
Нейтрофилы (%)		
(выше возрастной нормы)	16	28,6 %
Лимфоциты (%)		
(выше возрастной нормы)	34	60,7 %
СО ₂ (мм/час)		
10 - 19	36	64,3 %
20 - 40	16	28,6 %

Рентгенологический метод не является ведущим в диагностике острого обструктивного бронхита, и все же, у 39 детей на рентгенограмме грудной клетки отмечалось значительное повышение прозрачности легочной ткани, низкое стояние диафрагмы, расширение межреберных промежутков, у всех больных - усиление бронхососудистого рисунка.

Наибольший интерес представляет выявление роли различных пневмотропных вирусов в развитии бронхообструктивного синдрома при остром обструктивном бронхите.

Анализ результатов серологического обследования парных сывороток крови позволяет утверждать о ведущей роли респираторно-синцитиальной вирусной инфекции в развитии острого обструктивного бронхита у детей. Рост титра антител к этим вирусам документирован у 27 детей (55,1 %). Аденовирусная инфекция подтверждена у 15 детей (30,6%), грипп А2/ Техас - у 16 детей (32%).

Впервые получены настораживающие сведения о существенной

частоте встречаемости коронавирусной инфекции при остром обструктивном бронхите. Диагностически значимый рост титров выявлен у 10 детей (20%) в реакции связывания комплемента, при повторном исследовании этих же парных сывороток в реакции не-прямой гемагглютинации частота выявления коронавирусов выросла до 24,5%.

Результаты серологического обследования больных острым обструктивным бронхитом представлены в таблице N10.

Таблица N 10.

Данные серологического обследования 49 детей с острым обструктивным бронхитом.

	Серо- типы	Возраст	Возраст	Возраст	Всего	
		с 1 до 3 лет	с 3 до 7 лет	старше 7 лет	абс.	(%)
Р	В90	-	-	1	1	2%
	Корона	2	3	5	10	20%
	А/Тех.	1	10	5	16	32%
С	АД	3	12	-	15	30%
	РС	11	14	2	27	55,1%
К	МП	1	1	6	8	16%
	РНГА	Корона	2	2	8	12
	Пг 1	-	4	-	4	8,2%

Р	Пг 2	-	2	-	2	4,1%
	Пг 3	-	1	-	1	2%
Т	А 325	3	3	3	9	18%
	А 289	1	-	-	1	2%
Г	В85	-	1	-	1	2%
	В369	-	-	-	-	-
А	А/Вильнюс	-	-	-	-	-
	А/Киев	-	-	-	-	-

Примечание: РСК - реакция связывания комплемента; РТГА - реакция торможения гемагглютинации; РНГА - реакция непрямой гемагглютинации; А/Техас. А325 и т.п. - серотипы вирусов гриппа А; В85, В369, В90 - серотипы вирусов гриппа В; Пг. - вирусы парагриппа; корона.- коронавирусы; РС - респираторно - синцитиальные вирусы; АД - аденовирусы; МП - микоплазма пневмонии.

Катамнестическое наблюдение за детьми, перенесшими острый обструктивный бронхит показало, что у 89,3% детей отмечались, в дальнейшем, повторные респираторные вирусные инфекции без явных клинических проявлений бронхообструктивного синдрома.

У 6 детей данной группы, бронхообструктивный синдром приобрел рецидивирующий характер (10,7%).

Возможные причины или факторы, способствующие формирова-

ний рецидивирующего течения обструктивного бронхита будут рассмотрены в следующих главах.

3.2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ С РЕЦИДИВИРУЮЩИМ ОБСТРУКТИВНЫМ БРОНХИТОМ.

Под наблюдением находилось 35 детей с рецидивирующим обструктивным бронхитом, поступивших в пульмонологическое отделение 10 ГКДБ в острый период заболевания, а также 22 ребенка в межрецидивный период заболевания, проходивших курс реабилитационной терапии в условиях санатория " Малышок". Длительность заболевания у детей рассматриваемых групп составила более двух лет, рецидивы бронхообструктивного синдрома возникали 4 и более раз в год.

23 ребенка поступили в пульмонологическое отделение в острой фазе заболевания (65,7%), 6 детей – в период клинического улучшения и 6 детей были включены в данную группу катанестически, так как, перенесенный ранее обструктивный бронхит приобрел у них рецидивирующее течение (17,1%).

Преобладающей оказалась возрастная группа детей старше 3 лет (65,7%), значительно преобладали мальчики – 23 ребенка (65,7%).

Большинство детей поступили на 2 – 3 сутки от начала заболевания (54,3%), остальные поступили позднее.

Основными жалобами при поступлении являлись: сухой кашель – 32 ребенка (91,4%), у 9 детей кашель имел приступообразный характер (25,7%), повышение температуры было зарегистрировано в 19 случаях (54,3%), на наличие одышки экспираторного характера предъявляли жалобу 24 ребенка (68,6%).

На повышение температуры предъявили жалобу 23 ребенка (65,7%), при этом, у 13 детей повышение температуры дости-

гало фебрильных цифр (37,1%). Предъявлялись также жалобы на насморк (68,6%), вялость (54,3%), возбуждение (17,1%), снижение аппетита – 28 детей (80%).

Состояние 13 детей (37,1%) при поступлении расценивалось как тяжелое, у остальных детей – средней тяжести. Тяжесть состояния определялась выраженность интоксикации и наличием дыхательной недостаточности.

Тяжелое состояние сохранялось до 3 суток, среднее – тяжелое – до 11,3 дня в среднем.

Средняя продолжительность температурной реакции составила 3,5 дня.

Бледность кожных покровов отмечалась у всех больных, цианоз носогубного треугольника – у 20 (57,1%), "мраморность" – у 9 детей (25,7%).

Увеличение периферических лимфатических узлов, преимущественно шейных и подчелюстных, выявлено у 33 детей (94,3%).

Проявления аллергического диатеза у 6 детей характеризовались сухостью и шелушением кожи щек, у 5 детей (14,2%) – истинной детской экземой, у 2 детей – нейродермитом (5,7%).

При осмотре полости рта и зева у всех детей обнаружена гиперемия зева, увеличение миндалин до 1 – 2 степени – у 8 детей (22,8%), аденоидные вегетации – у 5 (14,2%)

У 16 детей ринит имел слизистый характер (45,7%), у 12 – слизисто – гнойный (34,3%). Средняя продолжительность ринита составила 6,5 дней.

При поступлении в стационар у всех детей определялись клинические проявления бронхиальной обструкции различной степени выраженности, что наряду с анамнестическими данными позволяло диагностировать рецидивирующий обструктивный бронхит.

Семиотика основных клинических проявлений рецидивирующе-

го бронхита представлена в таблице N 11.

Таблица N 11.

Частота проявлений основных клинических симптомов у больных с рецидивирующим обструктивным бронхитом в острый период.

Клинические симптомы	Частота признака	
	абс. число	(%)
Кашель	35	100
- сухой	32	91,4
- продуктивный	3	8,6
Повышение температуры	23	65,7
- фебрилитет	13	37,1
Тяжесть состояния		
- тяжелое	13	37,1
- средней тяжести	22	62,9
Бледность кожных покровов	35	100
Цианоз носогубного треугольника	20	57,1
" Мраморность " кожных покровов	9	25,7
Увеличение лимфатических узлов	33	94,6
Гиперемия зева	35	100
Гипертрофия миндалин	8	22,8
Аденоидные вегетации	5	14,2
Ринит	28	80
- слизистого характера	16	45,7
- слизисто-гнойного характера	12	34,3
Атопический дерматит	6	17,1
Детская экзема	5	14,2

Нейродермит	2	5,7
Экспираторная одышка	24	68,6

Приведенные в таблице данные позволяют отнести к ведущим симптомам рецидивирующего обструктивного бронхита следующие: кашель, преимущественно сухой, частый, с тенденцией к формированию приступообразного варианта; одышку экспираторного характера; бледность кожных покровов; субфебрилитет; умеренно выраженное вздутие грудной клетки; высокую частоту встречаемости катаральных проявлений респираторной инфекции (гиперемия зева, реакция периферических лимфатических узлов, наличие ринита слизисто - гнойного характера).

Группа детей, имеющих признаки церебральной гипертензии проявляющейся в виде расширения венозной сети в лобно-височной области черепа, гипертонуса глазных яблок, составила 4 человека (11,4%).

Одышка имела преимущественно экспираторный характер, возникала, как правило, на 2 - 3 день от начала заболевания на фоне субфебрилитета, наличия кашля. Максимальная выраженности нарушения бронхиальной проводимости совпадала по срокам со временем обращения к врачу.

Вздутие грудной клетки, тимпанит при перкуссии, участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания достигали своей максимальной выраженности на 3 - 4 день заболевания.

Аускультативные данные отличались значительным разнообразием. При поступлении преобладало жесткое дыхание - у 22 больных (62,8%), выраженный вариант бронхиального дыхания - у 13 детей (37,1%).

Диффузные сухие хрипы выслушивались у всех больных, но у 16 детей - только на выдохе (45,7%), у остальных и на

вдохе и на выдохе.

Разнокалиберные влажные хрипы выслушивались в обе фазы дыхания у 17 больных при поступлении (48,6%), а с 6 дня - у 30 детей вплоть до выздоровления.

Клиническая характеристика бронхообструктивного синдрома представлена в таблице N 12.

Таблица N 12.

Клиническая характеристика бронхообструктивного синдрома у детей с рецидивирующим обструктивным бронхитом в острый период.

Клинические симптомы	Частота признака	
	абс.число	(%)
Вздутие грудной клетки	35	100
Тимпанит	35	100
Участие вспомогательной муску- латуры в акте дыхания	13	37,1
Жесткое дыхание	22	62,8
Бронхиальное дыхание	13	37,1
Диффузные сухие хрипы	35	100
Влажные хрипы на момент поступления	17	48,6
Влажные хрипы, появившиеся в динамике заболевания	30	85,7

Таким образом, жесткое или бронхиальное дыхание с наличием преимущественно диффузных сухих хрипов в первые 5 дней заболевания, в дальнейшем трансформирующихся в разнокалиберные влажные хрипы на фоне умеренного вздутия грудной клетки,

тимпанита при перкуссии – наиболее типичная картина, выявляемая при осмотре дыхательной системы у детей с рецидивирующим обструктивным бронхитом.

Учитывая длительность бронхитического процесса, можно ожидать значительную роль бактериальной микрофлоры в патологическом механизме бронхообструктивного синдрома при рецидивирующем обструктивном бронхите.

Результаты микробиологического обследования мокроты у детей с рецидивирующим обструктивным бронхитом в острый период представлены в таблице N 13.

Таблица N 13.

Характер микрофлоры мокроты у детей с рецидивирующим обструктивным бронхитом. (Острый период).

Микрофлора мокроты	Количество больных, у которых в мокроте обнаружены бактерии.(n=25)	
Str. pneumonia	13	(52 %)
Str. viridans	14	(56 %)
Str. pyogens	6	(24 %)
Haemoph. infl.	2	(2 %)
Neisseria perfl.	17	(68 %)
Klebs. pneumonia	4	(16 %)
Staph. aureus	5	(20 %)
Staph. epiderm.	3	(12 %)
E. coli	2	(8 %)
Cand. albicans	2	(8 %)
Neisseria catar.	1	(4 %)

Как видно из приведенной таблицы, в мокроте больных рецидивирующим обструктивным бронхитом обнаруживаются самые разнообразные бактерии. Наиболее часто в диагностических титрах выделяются различные варианты стрептококков.

Все микроорганизмы высевались в ассоциациях, стрептококк пневмонии чаще всего обнаруживался в ассоциации с зеленым стрептококком и непатогенными нейссериями, что сделало невозможным серотипирование стрептококка.

При анализе полученных результатов следует отметить трехкратный рост выявляемости стафилококков, появление кишечной палочки и грибов *Candida*.

Все это значительно отличает характер микробной флоры мокроты больных рецидивирующим обструктивным бронхитом от микробного пейзажа мокроты у детей с острым обструктивным бронхитом.

Показатели морфологического состава периферической крови отражают характер и степень активности воспалительного процесса. Результаты его обследования представлены в таблице N 14.

Таблица N 14.

Показатели состава периферической крови у детей с рецидивирующим обструктивным бронхитом в острый период.

Анализируемые показатели	Частота признака (n=35)	
	абс. число	(%)
Лейкоциты $\cdot 10^9/\text{л}$ < 5,9	8	22,8

6,0 - 9,9	6	17,1
10,0- 14,9	15	42,8
15,0- 20,0	6	17,1
Эозинофилы (%)		
до 4	19	54,2
5 - 10	13	37,1
10- 20	3	8,5
Нейтрофилы (%)		
(выше возрастных норм)	27	77,1
лимфоциты (%)	4	11,4
СОЗ (мм/час		
10 - 19	28	80,0
20 - 40	3	

Как следует из представленных в таблице данных, для детей с рецидивирующим обструктивным бронхитом характерны; умеренный лейкоцитоз (59,9%), эозинофилия у значительной части детей (45,6%), нейтрофилез (77,1%), ускорение СОЗ (88,5%).

Анализ результатов серологического обследования данной группы детей позволяет отметить ведущую роль респираторно-синцитиального вируса (54,2%), причем у 10 детей (28,6%) определялся исходно высокий титр (1/160; 1/320) к респираторно - синцитиальному вирусу, у 4 детей (11,4%) высокий титр к коронавирусу, что указывает на способность данных вирусов персистировать в организме и в преморбидный (меж-рецидивный период), так как, с развитием болезни у этих детей документировался четырехкратный подъем титра антител к этим вирусам.

Катамнестическое наблюдение в течении 5 лет позволило зафиксировать у 23 детей прекращение рецидивов обструктивного бронхита (65,70), у 6 детей (17,1%) рецидивы бронхита приобрели типичный для бронхиальной астмы характер (приступы удушья), 6 детей сохраняли клинику, характерную для рецидивирующего бронхита весь период наблюдения.

Катамнестическое наблюдение за 22 детьми с рецидивирующим обструктивным бронхитом, получившими в период реабилитации комплекс лечебных мероприятий, направленный на восстановление и нормализацию функций иммунной, вегетативной, дыхательных систем, состояния бронхиальной проводимости и активности рецепторов в условиях пульмонологического санатория "Малышок", показало - отсутствие рецидивов бронхообструктивного синдрома в период наблюдения (5 лет) у 19 детей (86,6%), лишь один ребенок сформировал типичный вариант инфекционно - аллергической бронхиальной астмы (4,5%).

3.3 ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ.

В этой группе наблюдались дети, у которых приступы удушья возникали неоднократно за период курации, а также дети с ретроспективно установленным или подтвержденным нами диагнозом атопической или смешанной формами бронхиальной астмы.

Проанализировано состояние здоровья 22 детей, 10 мальчиков (45,4%) и 12 девочек (54,6%). Преобладал возраст старше 3 лет (90,9%).

Для подтверждения диагноза бронхиальной астмы были использованы критерии, рекомендованные Кагановым С.Ю. и соавт. в 1993 году и материалы консенсуса по бронхиальной астме

(1992,1994), с дополнением клинико-иммунологических характеристик дифференциального диагноза обструктивного бронхита и бронхиальной астмы, предложенных Мизерницким Ю.Л.(1989).

Длительность заболевания у всех детей превышала два года.

19 детей поступило в клинику в приступный период (82,6%), 3 ребенка - в межприступный период для уточнения диагноза и профилактического лечения.

При поступлении в стационар, состояние 15 детей (68,8%) было оценено как тяжелое, у 4 детей - как средней тяжести. Поступившие на обследование в межприступный период трое детей находились в удовлетворительном состоянии.

Основными жалобами при поступлении, в приступе бронхиальной астмы, являлись: выраженная одышка экспираторного характера (100%), сухой, навязчивый кашель у 16 детей (84,2%), отсутствие эффекта от применяемых в домашних условиях бронхолитических препаратов у 6 детей (31,5%).

Субфебрильная температура определялась у 14 детей (73,6%), фебрильная температура у 2 (10,5%), у остальных повышения температуры не отмечалось.

У всех больных в приступный период имелось шумное с форсированным выдохом дыхание, вздутие грудной клетки, участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания.

Длительность приступа у 15 детей (68,8%) составила 4,7 дня.

У 4 детей, поступивших в среднетяжелом состоянии, клиническая картина менялась быстрее, признаки бронхиальной обструкции купировались к 3 дню лечения.

У всех наблюдаемых нами детей кашель сохранялся не менее 10 - 14 дней, усиливаясь в ночные часы.

Проявления аллергического дерматита отмечались у 6 детей (27,2%), причем в стадии манифестации кожного процесса - у 6 детей.

Клинические признаки лимфатико - гипопластического диатеза выявлены у 8 детей (36,4%).

Гиперемия зева, ринит преимущественно слизистого характера имелись у 47,4% и 26,3% соответственно.

К постоянным симптомам приступа бронхиальной астмы, в наблюдаемой группе детей, следует отнести также бледность кожных покровов цианоз носогубного треугольника, акроцианоз у 12 детей (63,1%).

Семиотика основных клинических симптомов у детей с приступом бронхиальной астмы представлена в таблице N 15.

Таблица N 15.

Частота проявлений основных клинических симптомов у больных бронхиальной астмой в приступный период.

Клинические симптомы	Частота признака (n=19)	
	абс.число	(%)
Тяжесть состояния		
- тяжелое	15	68,8
- средней тяжести	4	31,2
Одышка экспираторного характера	19	100
Кашель	19	100
- сухой	12	63,1
Повышение температуры	16	84,1

- субфебрилитет	14	73,6
- фебрилитет	2	10,5
Атопический дерматит	6	31,5
- в стадии манифестации	3	15,8
Клинические проявления лимфатико- гипопластич. диатеза	8	42,1
Гиперемия зева	9	47,4
Ринит	5	26,3

Одышка экспираторного характера возникала остро, уже в первые сутки у 13 детей (68,4%) появилось шумное, с форсированным выдохом, дыхание на фоне вздутия грудной клетки и участия вспомогательной мускулатуры.

Выраженность приступа достигала максимума на второй день заболевания и являлась, как правило, причиной экстренной госпитализации в пульмонологическое отделение.

У всех детей определялся тимпанит при перкуссии, диффузные сухие хрипы различных оттенков выслушивались в обе фазы дыхания с максимумом на выдохе у всех больных, разнокалиберные влажные хрипы выслушивались чаще у детей до 7 лет.

Клиническая характеристика бронхообструктивного синдрома представлена в таблице N 16.

Таблица N 16.

Клинические симптомы	Частота признака (п = 19)	
	абс.число	(%)
Вздутие грудной клетки	19	100
Тимпанит при перкуссии	19	100

Одышка экспираторного характера	19	100
- в первый день болезни	13	68,4
- на 2 день болезни	6	31,6
Участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания	15	78,9
Втяжение уступчивых мест грудной клетки:	19	100
- преимущественно верхних отделов	7	36,8
- преимущественно нижних отделов	13	63,2
Диффузные сухие хрипы	19	100
Разнокалиберные влажные хрипы	11	57,8

Результаты микробиологического обследования мокроты у больных бронхиальной астмой в приступный период представлены в таблице N 17.

Таблица N 17.

Характер микрофлоры у детей в приступе бронхиальной астмы.

Микрофлора мокроты в диагностических титрах	Количество больных (n=17)	
	абс. число	(%)
Staph. aureus	6	35,3
Staph. epiderm.	4	23,29
Cand. albicans	2	11,6

Strept.pneumoniae	2	11,6
Ps. auregenozae	2	11,6
Klebs. pneumoniae	1	6,2

У двух больных не выделено из мокроты бактерий в диагностических титрах.

Преобладание в мокроте детей, находящихся в приступе бронхиальной астмы, различных штаммов стафилококков, появление ранее не встречавшейся синегнойной палочки, повышение частоты обнаружения грибов характеризует возрастание роли бактериальных факторов в развитии бронхитического воспалительного процесса у детей с разными формами бронхиальной астмы.

Анализ результатов серологических показателей ($n = 15$), не позволяет выделить ведущую роль каких - либо вирусов пневмотропной группы. Необходимо отметить повышение титров антител к микоплазме пневмонии у 4 детей (21%).

Показатели морфологического состава периферической крови у детей в приступе бронхиальной астмы представлены в таблице N 18.

Таблица N 18.

Показатели состава периферической крови у детей в приступе бронхиальной астмы.

Анализируемые показатели	Частота признака (n=19)	
	абс.число	(%)
Лейкоциты $\cdot 10^9/\text{л}$		
< 5,9	2	10,5
6,0 - 9,9	3	15,78

9,9 - 14,9	12	63,08
15,0 - 20,0	2	10,5
Эозинофилы (%)		
до 4	3	15,78
5 - 10	12	63,15
10 - 20	4	21,05
Нейтрофилы (%)		
(выше возрастной нормы)	13	68,4
Лимфоциты (%)		
(выше возрастной нормы)	3	15,78
СОЗ (мм/час)	19	100
до 10	6	31,6
10 - 19	12	63,15
20 - 40	1	5,26

Ведущими гематологическими сдвигами в приступе бронхиальной астмы у наблюдаемых нами детей являются: лейкоцитоз, эозинофилия, нейтрофиллез, лимфопения и ускорение СОЗ.

Данный характер гематологических сдвигов отражает высокую активность воспалительной реакции в организме во время приступа бронхиальной астмы.

Представленная выше клиническая характеристика позволяет высказаться о том, что у большинства детей в генезе бронхиальной астмы, особенно в приступный период, значительную роль играет инфекционно - воспалительный компонент (патогенные бактерии в мокроте, температурная и интоксикационная реакция организма, отклонения в показателях периферической крови).

Г Л А В А 4

ИММУННЫЙ СТАТУС, ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ
АКТИВНОСТЬ ТРОМБОЦИТОВ И ВЕГЕТАТИВНЫЙ
СТАТУС ПРИ БРОНХООБСТРУКТИВНОМ СИНДРОМЕ
У ДЕТЕЙ.4.1. ИММУННЫЙ СТАТУС ПРИ ОСТРОМ ОБСТРУКТИВНОМ БРОНХИТЕ
И РЕЦИДИВИРУЮЩЕМ ОБСТРУКТИВНОМ БРОНХИТЕ.

Известно, что характер иммунологических изменений при различных формах бронхообструктивного синдрома может иметь дифференциально - диагностическое значение. (Мизерницкий Ю.Л., 1989; Лукина О.Ф., 1990; Молотилев Б.А., Бурнашева Р.Х., 1983; Кривицкая В.З., Яковлева Н.В., 1991; Пацкуров Д.В., Розанова М.В., Гадаев Х.Х., 1990; Похозей И.В., Яковлева Н.В., 1988; Путов В.Н., и др., 1990; Ткешелашвили Т.С., 1988).

Однако, данные литературы не полностью отражают современных представлений о законах адаптационно - компенсаторного реагирования на этиологические агенты.

По нашему мнению, характер иммунологических сдвигов в организме детей с бронхообструктивным синдромом следует рассматривать в комплексе с: а). состоянием рецепторного аппарата бронхов; б). показателями функции внешнего дыхания; в). оценкой вегетативной реактивности организма.

Нельзя не учитывать и роль этиологических факторов, определяющих, во многом, тяжесть и прогноз заболевания.

Взяв за исходный критерий этиологический вариант поражения (вирус - индуцированный или вирус - бактериальный

процесс), нами проанализированы основные иммунологические показатели крови у детей с различными вариантами бронхо-обструктивного синдрома.

Первую группу составили 24 ребенка с острым обструктивным бронхитом вирусной природы. Для данной группы детей в острый период заболевания характерна тенденция к умеренному лимфоцитозу ($3,32 \pm 0,34$; у здоровых детей $- 2,92 \pm 0,21$; различия не существенны, $p > 0,5$). Относительная нейтропения ($41,3 \pm 2,8$ (%), против $45,6 \pm 2,1$ (%) у здоровых детей.

Острый период обструктивного бронхита, вызванного вирусной инфекцией, характеризовался умеренным повышением показателей циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) $- 59,6 \pm 5,6$ против $48,0 \pm 2,1$ у здоровых детей ($p < 0,05$).

Особое значение для оценки характера патологического процесса имеют уровень Т - клеточного звена иммунной системы и уровень Ig E. (Miller St., 1988; Barkai L., 1987).

Важно отметить значительное снижение теофиллин - чувствительной субпопуляции лимфоцитов ($0,24 \pm 0,06$, при $0,9 \pm 0,09$ у здоровых детей, $p < 0,01$).

Значительные отличия выявляются и в сопоставлении показателей теофиллин - чувствительной и теофиллин - резистентной субпопуляции лимфоцитов. У детей с острым обструктивным бронхитом это соотношение оказалось $2,03 \pm 0,23$, у здоровых детей принято считать нормальным $1,58$ ($p < 0,01$).

Безусловно интересен уровень общего Ig E в сравниваемых группах. У детей с острым обструктивным бронхитом отмечено значительное повышение уровня Ig E $- 230 \pm 36,5$, против 110 ед/мл. у здоровых детей ($p < 0,01$), при этом необходимо отметить значительный разброс показателей, что можно объяснить, наряду с влиянием вирусной инфекции, высокой индивиду-

альностью иммунного ответа, атопическим фоном некоторых детей.

В динамике заболевания, с улучшением состояния детей данной группы, отмечалась четкая тенденция нормализации иммунологических показателей.

Длительнее всего оставались нарушенными соотношение Тфч/ Тфр лимфоцитов, а также уровень циркулирующих иммунных комплексов. Так на момент повторного исследования (10-14 день заболевания) соотношение субпопуляций лимфоцитов составило в среднем $1,98 \pm 0,35$, а уровень ЦИК - $53,4 \pm 3,7$. Остальные показатели не отличались от таковых у здоровых детей.

Вторую группу составили 13 детей с острым обструктивным бронхитом, вызванным вирусно - бактериальной инфекцией.

Для данной группы, в острый период заболевания, характерным оказалось: повышение числа нейтрофилов, НСТ - теста.

Основные иммунологические показатели представлены в таблице N 19, в ней проведено сравнение иммунологических показателей детей с острым обструктивным бронхитом вирусной природы и вирус - бактериальной.

Таблица N 19

Показатели иммунного статуса у детей с острым обструктивным бронхитом вирусной и вирус - бактериальной этиологии в острый период.

Показатели	ООВ вирус- индуцированный (n=23) М+м	ООВ вирус- бактериаль. (n=13) М+м	Р
Лимфоциты (%)	$51,2 \pm 4,7$	$43,1 \pm 3,5$	$p < 0,05$

Лимфоциты *10 ⁹	3,4 ± 1,2	3,2 ± 1,6	p > 0,1
Нейтрофилы (%)	41,3 ± 2,8	53,2 ± 5,8	p < 0,05
Н С Т - тест	10,5 ± 1,8	25,2 ± 6,7	p < 0,01
Ц И К	59,6 ± 5,6	102 ± 14,9	p < 0,01
Т - лимф. (абс.)	2,7 ± 1,2	2,32 ± 0,7	p > 0,1
Тфч (абс.)	0,24 ± 0,06	0,54 ± 0,12	p < 0,5
Тфр (абс.)	0,53 ± 0,12	0,78 ± 0,21	p < 0,05
Соотношение			
Тфр/Тфч	2,03 ± 0,23	1,4 ± 0,54	p < 0,01
Ig A	0,94 ± 0,08	0,97 ± 0,12	p > 0,1
Ig M	1,1 ± 0,1	1,16 ± 0,12	p > 0,5
Ig G	7,74 ± 2,1	10,36 ± 3,2	p < 0,05
Ig E	230 ± 36,5	65 ± 27	p < 0,01

Как видно из приведенной выше таблицы, разделяя острый обструктивный бронхит по характеру этиологически значимого агента, можно выделить некоторые диагностически важные иммунологические критерии.

Во - первых: способность стимулировать образование циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) значительно выше оказалась у бактериальных агентов (p < 0,05), в ответ на бактериальную инфекцию продуцируется больше Ig J (p < 0,05).

По видимому, вирусная инфекция способствует большему дисбалансу со стороны Т - лимфоцитарного звена, в значительной степени подавляя теofilлин - чувствительную субпопуляцию лимфоцитов, что, в конечном итоге, способствует гиперпродукции Ig E (p < 0,05).

Из 36 детей, представляющих группу рецидивирующего обструктивного бронхита, у 15 детей документирована вирусно - бак-

териальная инфицированность, у 20 детей роль бактериального фактора не доказана.

Характер иммунологических изменений у данных групп детей представлен в таблице N 20.

Таблица N 20

Показатели иммунного статуса у детей с рецидивирующим обструктивным бронхитом вирусной и вирус - бактериальной этиологии.

Показатели	Р0Б - вирус- индуциров. (n=20) M±m	Р0Б - вирус бактериаль. (n=15)M±m	P
Лимфоциты (%)	50,5 ± 3,8	41,0 ± 4,8	p< 0,05
Лимфоциты (абс.)	3,1 ± 2,1	2,9 ± 1,9	p> 0,5
Нейтрофилы (%)	41,6 ± 4,8	51,2 ± 3,5	p< 0,05
НСТ - тест	11,3 ± 0,6	23,1 ± 3,1	p< 0,01
Ц И К	46,6 ± 3,9	87,3 ± 9,10	p< 0,01
Т - лимф. (абс.)	2,65± 0,3	2,4 ± 0,5	p> 0,5
Тфч (абс.)	0,34 ± 0,08	0,42± 0,13	p< 0,1
Тфр (абс.)	0,61 ± 0,23	0,72 ± 0,18	p> 0,1
Соотношение Тфр/Тфч	1,8	1,7	p> 0,1
Yg J	9,4 ± 0,8	12,3± 0,9	p< 0,05
Yg A	0,74 ± 0,05	0,67± 0,16	p> 0,1
Yg M	1,31 ± 0,07	1,12± 0,08	p> 0,5
Yg E	145 ± 12	112 ± 9	p< 0,05

Приведенные в таблице данные отражают сходные тенденции

иммунологических сдвигов в крови больных с различными вариантами течения бронхообструктивного синдрома и в значительной степени характеризуют неспецифическую реакцию организма на вид инфекционного агента.

4.2 ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ТРОМБОЦИТОВ У ДЕТЕЙ С БРОНХООБСТРУКТИВНЫМ СИНДРОМОМ.

Одной из главных задач нашего исследования является определение состояния рецепторного аппарата гладкой мускулатуры бронхов на модели рецепторного аппарата тромбоцитов в зависимости от варианта заболевания и этиологического фактора.

Решение данной задачи позволило бы облегчить диагностические проблемы идентификации бронхообструктивного синдрома при различных заболеваниях, оценить роль этиологических факторов, оказать целенаправленную лечебную помощь в каждом конкретном случае, точнее представить прогноз заболевания.

Состояние рецепторного аппарата (на модели тромбоцита) при различных формах заболеваний бронхолегочного аппарата, протекающих с бронхообструктивным синдромом представлено на таблице N 21.

Таблица N 21.

Состояние рецепторного аппарата (на модели тромбоцита) при различных формах бронхолегочных заболеваний, протекающих с бронхообструктивным синдромом.

Показатели	Здоровые дети (n = 20)	ООБ (n = 56)	РОБ (n = 35)	БА (n = 22)	Муков. (n = 20)

Количество тромбоцитов *10 ⁹	229 ± 7,4	203 ± 18,1	214 ± 15,4	186 ± 2,2	192 ± 3,5
Спонтанная ретенция(%)	36,6± 2,2	51,7± 2,7	50,6± 3,1	46,6± 8,1	47,7± 4,3
Контроль, (физ.р-р)	20 -40	38,0±	41,3±	44,3±	19,4±
(%)		3,2	2,4	3,8	2,1
А С Р	76,6±	43,4±	51,6±	71,3±	65,1±
(%)	2,2	6,7	4,7	7,7	6,5
АСРТ	80	59 ±	67,5±	74,4±	72,3±
(%)		6,6	8,4	3,2	2,8
ААСРТ	15	16,7±	13,4±	9,4±	12,3±
(%)		3,5	1,2	1,1	1,8
Ретенция тромбоцитов	30	32,8±	44,6±	53,2±	47,5 ±
стимулир. гистамином		4,2	5,4	3,8	4,2

Примечание: 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 тропофеном, тест подтверждает 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 тропофеном.(Vardumian D.A.,1986).

После проведения каждого теста определялось количество тромбоцитов и рассчитывался процент прореагировавших кровяных пластинок.

Анализируя представленные в таблице показатели следует отметить, что во всех группах регистрируется статистически значимое повышение спонтанной ретенции тромбоцитов к стеклу. Данный показатель является отражением активности воспалительного процесса в организме и подтверждает участие тромбоцитов при всех вариантах бронхообструктивного синдрома. (Фельдштейн Я.А., 1986; Johnson C.E., Befield P.W., 1986).

Низкие показатели тромбоцитов к стеклу после стимуляции адреналином α_2 -адренорецепторов у детей с острым обструктивным бронхитом и рецидивирующим обструктивным бронхитом можно объяснить достаточно высокой активностью β_2 -адренорецепторов.

Блокада α_2 -адренорецепторов тропофеном наибольший эффект дала у детей в приступе бронхиальной астмы, что подтверждает литературные данные о значительном дисбалансе адренорецепторов при бронхиальной астме (гиперсенситивность α_2 -адренорецепторов и гипосенситивность β_2 -адренорецепторов) (Кролик Е.Б., 1989; Szentvanyi A., 1968; Kerry R., 1983).

Некоторые отличия, выявленные между группами детей с острым обструктивным бронхитом и рецидивирующим обструктивным бронхитом указывают на более выраженный дисбаланс адренорецепторов при рецидивирующем течении бронхита.

Исследование рецепторного аппарата тромбоцитов с использованием гистамина подтвердило важную роль гистаминовых рецепторов в развитии бронхообструктивного синдрома при бронхиальной астме и в какой-то степени при рецидивирующем обструктивном бронхите и муковисцидозе. Наиболее высокая чувствительность к гистамину выявлена у детей с бронхиальной астмой и

рецидивирующим обструктивным бронхитом.

Состояние рецепторного аппарата тромбоцитов подтверждает наличие глубоких электролитных нарушений при муковисцидозе. Так дилуция физиологическим раствором способствует, по видимому, нормализации генетически обусловленных изменений мембран и уменьшению ретенции тромбоцитов к стеклу.

Представляет интерес оценка состояния рецепторного аппарата тромбоцитов и в связи с этиологическими факторами.

Известно, что на активность рецепторов бронхиального дерева, оказывает влияние и вирусная и бактериальная инфекция, особенно манифестировано развитие синдрома бронхиальной обструкции при парагриппозной и респираторно - синцитиальной инфекции. (Рачинский С.В., 1989)

Перед нами стояла задача определить влияние различных инфекционных агентов на активность адренорецепторов и гистаминовых рецепторов тромбоцитов.

Для решения данной задачи были выделены две группы.

При наличии бактериальной инфицированности мокроты (бактерии выделялись в диагностических титрах), а также по таким показателям как: лейкоцитоз, нейтрофиллез, ускорение СОЭ, повышение НСТ больше 13%, мы предполагали этиологическую роль бактериальной микрофлоры.

При отсутствии вышеназванных критериев и НСТ меньше 12%, при наличии более чем четырехкратного повышения титра антител к вирусам респираторной группы, предполагаемым этиологическим агентом нами определялись вирусы.

Состояние динамических функций тромбоцитов в зависимости от вида инфекционного агента при остром обструктивном бронхите представлено в таблице N 22.

Таблица N 22.

Состояние рецепторного аппарата тромбоцитов при остром обструктивном бронхите в зависимости от варианта этиологии.

Тесты:	ООБ при вирусном инфициров. (n=18) М+м	ООБ при вирус- бакт. инфицир. (n=10) М+м	Р
Количество тромбоцитов (*10 ⁹)	208,4 ± 6,3	200,9 ± 9,16	p > 0,5
Спонтанная ретенция (%)	46,6 ± 3,8	54,5 ± 4,7	p < 0,05
Контроль, (физ. р-р,%)	36,5 ± 3,7	41,1 ± 2,9	p > 0,1
А С Р (%)	42,3 ± 5,7	45,2 ± 3,3	p > 0,5
А С Р Т (%)	48,5 ± 2,1	49,8 ± 2,3	p > 0,5
А А С Р Т (%)	12,8 ± 1,97	18,0 ± 1,2	p < 0,05
Гистамин - индуцирован. ретенция(%)	35,7± 1,3	31,8± 2,3	p < 0,1

Приведенные в таблице данные свидетельствуют о некоторых существенных различиях между сравниваемыми группами по двум направлениям.

Наиболее значимым оказались различия в показателях спонтанной ретенции (46,6 ± 3,8 и 54,3 ± 4,7; p < 0,05). Как

отмечалось ранее, данный показатель является критерием активности воспалительной реакции и его повышение у детей с бактериальной или смешанной инфицированностью указывает на степень выраженности воспалительной реакции, которая выше при бактериальной инфицированности.

Умеренное снижение чувствительности β_2 адренорецепторов у детей первой группы (вирус - инфицированных) требует более детального анализа.

Нами была поставлена цель - определить состояние рецепторного аппарата тромбоцитов при различных видах инфицированности.

По результатам серологических исследований в 55,1% случаев документирована респираторно - синцитиальная инфекция, в 30,6 % - аденовирусная, в 24% - коронавирусы.

Инфицированность другими типами респираторных вирусов регистрировалась реже и не анализировалась в данной работе.

Состояние рецепторного аппарата тромбоцитов в зависимости от вида вирусной инфекции представлено в таблице N 23.

Таблица N 23.

Состояние рецепторного аппарата тромбоцитов при остром обструктивном бронхите, вызванном различными вариантами вирусной инфекции.

Тесты:	Респиратор- синцит.инфиц. (n = 27)	Коронавирус- ная инфиц. (n = 12)	Аденовирус- ная инфициров. (m = 16)
	М + m	М + m	М + m

Количество тромбоцитов (* 10 ⁹)	195,1 ± 8,3	184,6 ± 9,4	227 ± 8,7
Спонтанная ретенция (%)	48,9 ± 4,1	39,8 ± 2,8	38,9 ± 2,1
Контроль (физ. р-р,%)	43,6 ± 3,7	33,8 ± 4,1	25,0 ± 3,1
А С Р (%)	48,9 ± 4,5	39,7 ± 3,2	42,4 ± 2,1
А С Р Т (%)	45,6 ± 3,4	44,5 ± 1,7	38,3 ± 2,4
А А С Р Т (%)	8,3 ± 3,1	11,4 ± 1,6	16,6± 2,2
Гистамин - индуцир. рет. (%)	24,1 ± 3,4	33,4 ± 2,2	40,8± 3,2

Данные, приведенные в таблице, убедительно показывают различное влияние вирусов респираторной группы на активность адrenoрецепторов, гистаминовых рецепторов.

Наиболее активно снижается чувствительность β_2 - адrenoрецепторов на стимуляцию алуpentом при инфицированности респираторным вирусом и практически не нарушается при аденовирус-

ном инфицировании.

В тоже время, активность гистаминовых рецепторов тромбоцитов значительно выше при инфицированности аденовирусами.

Состояние рецепторов при коронавирусном инфицировании указывает на способность данной группы вирусов снижать чувствительность как β_2 так и α_2 - адренорецепторов. Активность гистаминовых рецепторов не меняется.

С учетом того, что синдром бронхиальной обструкции имел место у всех обследованных детей, можно предположить, что свое патогенетическое влияние коронавирусы могут оказывать нарушая равновесие рецепторных групп на мембране тромбоцита так как активно подавляют и β_2 - и α_2 - адренорецепторы, в этом случае могут активизировать свое влияние другие группы рецепторов, в частности - холинорецепторы или какие -либо другие.

В связи с этим интерес представляет исследование не только симпатического отдела но и парасимпатического. (Белоконь Н.А., Кубергер М.Б., 1987; Stilmer - Gerard N.P., 1986).

Известно, что вирусы могут оказывать прямое воздействие на вегетативную нервную систему, угнетая холинэстеразу, способствуя высвобождению ацетилхолина из холинореактивных структур шоковых органов, стимулируют синтез норадреналина, активизируя α_1 - адренорецепторы.

Холинэргическая и α_1 -адренэргическая стимуляция активизирует фосфолипазу А2, что приводит к увеличению синтеза эйкозанов. (Чернух А.М., 1979; Виноградов А.И., 1991; Dahlstrom D., 1973).

Катехоламины, через систему циклических нуклеотидов, воздействуя на кальций - регулирующую систему. изменяют биоэнергетику клетки. (Johnson G.J., Leis L.A., Francis G.S., 1986).

Поэтому мы сочли целесообразным проанализировать состояние

вегетативной нервной системы наблюдаемых нами больных используя кардиоинтервалографию.

В таблице N 24 приведены результаты обследования детей с острым обструктивным бронхитом.

Таблица N 24.

Показатели кардиоинтервалографии у детей с острым обструктивным бронхитом в сравнении с показателями здоровых детей аналогичного возраста.

Показатели	1 - 3 года	4 - 7 лет	7 - 4 лет
ИН1 у здоровых детей. (n=23)	134,8 ± 7	94 ± 15	25 + 150
ИН1 у детей с ООБ (n=36)	187 ± 4,2	132 ± 12,5	113 ± 26,7
ИН2/ИН1 у здоровых детей	1,5 - 3,0	0,9 - 1,8	1 - 3
ИН2/ИН1 у детей с ООБ	2,3	2,9	3,1

Комментируя данные, приведенные в таблице, можно отметить, что в острый период заболевания во всех возрастных группах исходный вегетативный тонус (ИВТ) определяется как симпатикотонический или, у 3 детей, - гиперсимпатикотонический.

Более полную картину дает ортостатическая проба по показателю ИН2/ИН1. Следует выделить группу от 4 - 7 лет. В этой группе документирована гиперсимпатикотония в период развития

бронхообструктивного синдрома на фоне вирусной инфекции.

При наличии симпатикотонической реактивности было документировано статистически значимое повышение спонтанной ретенции тромбоцитов, умеренное снижение чувствительности β_2 -адренорецепторов при повышении чувствительности к адреналину.

Данный феномен может быть связан со сверхстимуляцией α -адренорецепторов через описанные выше механизмы.

Таким образом, по показателям кардиоинтервалографии имеется возможность косвенно характеризовать состояние адренорецепторного аппарата.

КЛИНИЧЕСКАЯ АПРОБАЦИЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ КОМПЛЕКСОВ
ПРИ ЛЕЧЕНИИ БРОНХООБСТРУКТИВНОГО СИНДРОМА НА ОС-
НОВЕ ХАРАКТЕРИСТИК СОСТОЯНИЯ РЕЦЕПТОРНОГО АППАРАТА,
ВЕГЕТАТИВНОГО СТАТУСА И ЭТИОЛОГИИ ПАТОЛОГИЧЕСКОГО
ПРОЦЕССА

5.1 АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ БРОНХООБСТРУКТИВНОГО СИНДРОМА:

Роль бактериальной микрофлоры в развитии воспалительной реакции слизистой бронхов и бронхообструктивного синдрома достаточно вероятна, в особенности это справедливо в отношении рецидивирующего обструктивного бронхита, бронхиальной астмы, муковисцидоза. Данное положение подтверждается так же характерным изменением лейкоциторной формулы крови и иммунологическими тестами, например - повышением Ig E при нейсериальной бронхиальной астме. (Адо А.Д., Шустова В.И., 1980).

Между тем, целесообразность назначения антибактериальных препаратов, в комплексе терапевтических мероприятий, остается спорным вопросом.

Многие авторы приводят убедительные данные об отсутствии влияния антибактериальной терапии на выраженность и динамику клинических симптомов, более того, у детей, получавших антибиотики в стационаре, наблюдалось достоверное повышение частоты бактериальных осложнений, в том числе - пневмонией. (Таточенко В.К., Чаныева Д.К., 1984).

Нам удалось документировать участие бактериальной микрофлоры у 30 из 56 детей с острым обструктивным бронхитом.

Все эти дети получили по одному курсу антибиотиков. Приме-

нялись полусинтетические пенициллины у 23 детей, пенициллин у 5 детей. Линкомицин использовался у 3 детей с выраженным аллергическим фоном. Антибиотики назначались с учетом чувствительности микроорганизмов к ним.

Динамика клинических симптомов у детей данной группы не отличалась от таковой в группе, где роль бактериальной инфекции не документировалась лабораторными методами. Длительность проявления бронхообструктивного синдрома, кашля, физикальных данных в легких оказалась одинаковой в обеих группах. Существенно повлияла антибактериальная терапия лишь на длительность температурной реакции (2,4 дня против 4,1 у детей, не получавших антибактериальную терапию, так как роль бактериального фактора у них не была доказана, $p < 0,05$).

Заслуживает более пристального внимания факт повторения эпизода бронхиальной обструкции у 7 больных острым обструктивным бронхитом и получавших антибиотики (23,3%). Во второй группе, повторение обструктивного бронхита отмечалось у 4 детей (13,75%). Различия оказались существенными ($p < 0,05$).

Это обусловлено, на наш взгляд, более глубоким дисбиocenнозом дыхательных путей у детей, получавших антибактериальную терапию.

Назначения антибактериальной терапии должно сопровождаться активным воздействием, направленным на восстановление местной резистентности дыхательных путей и соответствующей микрофлоры в период реконвалесценции.

Проведенный комплекс исследования выявил статистически достоверное увеличение показателя спонтанной ретенции у детей первой группы, здесь же отмечалось более выраженное снижение чувствительности β_2 -адренорецепторов при инфицированности респираторно-синцитиальным вирусом и стрептококком пневмонии 14 серо-

типа, чем при инфицированности только респираторно - синцитиальным вирусом ($p < 0,05$).

В этом случае, назначение антибактериальных препаратов должно было оказывать положительное влияние на степень бронхиальной обструкции, но по нашим результатам - этого не оказалось.

Таким образом, назначение антибактериальных препаратов не влияет на характер течения бронхообструктивного синдрома, на функциональную активность рецепторного аппарата, длительность бронхообструктивного синдрома.

Определенные показания к проведению антибактериальной терапии дают иммунологические критерии, существенно более измененные у детей с вирус - бактериальной инфицированностью.

Повторное исследование иммунологического статуса у детей, получавших антибактериальную терапию (8 детей) и не получавших антибиотики (12 детей) показало сохранение измененных показателей ЦИК, соотношений Тфр/Тфч, уровней Ig J, Ig M, Ig A, Ig E независимо от применения антибиотиков.

Таким образом, назначение антибактериальной терапии не влияет на процесс восстановления состояния иммунологической реактивности, рецепторного аппарата при остром обструктивном бронхите.

Из 36 детей, представляющих группу рецидивирующего обструктивного бронхита, у 16 документирована вирус-бактериальная инфицированность, у 20 детей роль бактериального фактора не доказана. Все эти дети в течении года получили от 2 до 5 курсов антибактериальной терапии, причем антибиотики назначались без микробиологического обследования, без учета чувствительности микрофлоры, использовались повторные курсы антибиотиков одного и того же ряда. У 12 детей отмечалось превышение длительности курса антибактериальной терапии.

Микробиологическое исследование мокроты этих детей в период ре-

цидива бронхообструктивного синдрома показало наличие выраженного дисбиоза дыхательных путей. В мокроте обнаруживались стрептококки пневмонии (52 %), стафилококки различных групп (32%), а также грамм – отрицательные бактерии и грибы, чего не отмечалось при исследовании мокроты детей, не получавших антибиотики.

Данный факт имеет, безусловно отрицательное значение и может быть связан с нерациональной антибактериальной терапией.

Микробиологический пейзаж мокроты у детей с бронхиальной астмой дополняется высевом в 3 из 22 случаев синегнойной палочки, устойчивой к наиболее распространенным группам антибиотиков, в остальном, микробный пейзаж мокроты больных бронхиальной астмой не отличался от такового при рецидивирующем обструктивном бронхите.

В мокроте больных муковисцидозом в 53% случаев обнаруживались различные штаммы стафилококка, в 18% – синегнойная палочка, в 14% – грибы. Все это указывает на совершенно другой подход к применению антибактериальной терапии в лечении бронхообструктивного синдрома у детей с муковисцидозом и в данной работе этот вопрос не рассматривается.

Таким образом, по мере трансформации формы бронхита, удлинения срока заболевания, а также вследствие нерационального применения антибактериальной терапии у детей развивается глубокий дисбиоз дыхательных путей, способствующий утяжелению бронхитического процесса, переходу в затяжное и рецидивирующее течение, требующее целенаправленной антибактериальной терапии.

Применение антибактериальных препаратов должно быть ограничено случаями, когда роль бактериального фактора доказана, что возможно и для острого обструктивного бронхита и для рецидивирующего течения бронхообструктивного синдрома.

5.2 ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ МЕТИЛКСАНТИНОВОГО РЯДА.

Производные метилксантина используются в лечебной практике более 40 лет (Гавалов С.М., Иванова Т.А., Кондюрина Е.Г., 1986). Действующее начало этой группы – теofilлин, обладающий разнонаправленными эффектами, в том числе на бронхиальный тонус, гипертензию малого круга кровообращения, тонус диафрагмы, мукоцилиарный клиренс и т.д.

Теofilлин эффективен в 80% случаев бронхиальной обструкции. (Сиренко О.И., и др. 1988).

Из 133 наблюдавшихся в острый период бронхообструктивного синдрома – 89 детей получали препараты метилксантинового ряда. Все дети с приступом бронхиальной астмы получали эуфиллин внутривенно от 1 до 5 дней, затем переходили на пероральные формы приема.

Для оценки эффективности действия препарата использовались клинические критерии: у старших детей – динамика спирометрических и пневмотахометрических показателей. У младших детей – характер состояния адренорецепторов тромбоцитов.

Целью проводимого исследования являлось определение влияния теofilлина на состояние рецепторного аппарата, показатели вегетативного гомеостаза в сопоставлении с клиническим эффектом терапии.

Для решения данной задачи были сформированы две группы детей с острым обструктивным бронхитом.

В первую группу вошли 34 ребенка, получавшие эуфиллин весь период наличия бронхообструктивного синдрома.

Во вторую группу вошли 12 детей, не получавшие эуфиллин. Эти дети получали солутан, бронхолитин, антиспастическую смесь, в составе последней основным действующим началом являлся эфедрин.

Состояние рецепторного аппарата тромбоцитов, в зависимости от применения эуфиллина при остром обструктивном бронхите, представлено в таблице N 25.

Состояние рецепторного аппарата тромбоцитов при остром обструктивном бронхите в зависимости от применения эуфиллина.

Тесты:	1 группа (n=34)	2 группа (n=12)	P
	M + m	M + M	
Количество тромбоц.	195 ±	207 ±	p > 0,1
- острый период	8,3	9,4	
(* 10 ⁹)			
- реконвалесц.	231,3 ±	228,3 ±	p > 0,5
	9,4	7,5	
Спонтанная ретенция (%)			
- в острый период	51,7 ± 4,2	50,6 ± 3,7	p > 0,5
- реконвалесц.	41,6 ± 2,5	44,9 ± 3,5	p < 0,1
Контроль (физ.р-р,%)			
- в острый период	38,9 ± 3,9	41,2 ± 6,1	p > 0,5
- реконвалесц.	32,6 ± 4,1	31,3 ± 4,3	p > 0,5
А С Р (%)			
- острый период	43,4 ± 2,2	46,6 ± 3,5	p > 0,5
- реконвалесц.	68,5 ± 6,8	57,8 ± 7,2	p < 0,1
А С Р Т (%)			
- острый период	48,9 ± 9,3	54,3 ± 8,6	p > 0,5
- реконвалесц.	67,5 ± 7,8	68,3 ± 9,3	p > 0,5
А А С Р Т (%)			
- острый период	11,3 ± 3,2	12,2 ± 3,1	p > 0,5
- реконвалесц.	16,7 ± 1,8	13,4 ± 2,5	p < 0,05

Гистамин - индуцированная ретенция (%)			
- острый период	32,8 ± 6,5	39,1 ± 7,5	p > 0,5
-реконвалесц.	34,7 ± 8,2	31,0 ± 2,3	p > 0,5

Показатели динамических функций тромбоцитов в группах, выбранных в зависимости от применяемой терапии, в острый период практически не отличаются друг от друга.

Общее количество тромбоцитов, показатель спонтанной ретенции к стеклу, адреналин - стимулированная ретенция и все остальные не имеют статистически значимых различий.

Эффективность проводимой терапии, наряду с клинической картиной заболевания, динамикой функциональных проб, можно оценить по восстановлению динамических функций тромбоцитов.

Наибольшие отличия коснулись активности β_2 адренорецепторов. Под влиянием эуфиллина, чувствительность этих рецепторов восстановилась полностью, чего не произошло в сравниваемой группе.

Данный эффект вполне совпадает с известным, стимулирующим синтез ц АМФ, эффектом препаратов ксантинового ряда.

Отсутствие нормализации гистамин - стимулированной ретенции тромбоцитов можно объяснить заинтересованностью гистаминовых и холинэргических рецепторов в патогенезе бронхообструктивного синдрома у детей с атопией.

Наряду с широко известной способностью ксантинов стимулировать синтез ц АМФ и восстанавливать активность β_2 - адренорецепторов, ряд авторов объясняет расслабление гладких мышц бронхов кальций - антагонистическим действием.

Установлено, что в миллимолярных концентрациях теofilлин способ-

ствует уменьшению тока кальция в клетки гладкой мускулатуры и депонированию свободного внутриклеточного кальция в митохондриях. (Keilbeck R., 1979).

Учитывая вышеизложенное, касающееся положительного эффекта применения препаратов данной группы, а также данные о возможных отрицательных эффектах применения данных препаратов, в частности, об узкой зоне терапевтической дозы, возможном аритмогенном эффекте (Машковский М.Д., 1986), существует необходимость поиска дополнительных лечебных средств и методов.

В этом направлении, нами проводилась оценка некоторых видов физиотерапии.

5.3. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И ВЫБОР МЕТОДА ФИЗИОТЕРАПИИ РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО ОБСТРУКТИВНОГО БРОНХИТА.

Немаловажным фактором, способствующим рецидивирующему течению бронхообструктивного синдрома, является чрезмерная, иногда, лекарственная нагрузка, в первую очередь адреномиметиками, антигистаминавыми препаратами, эфедрином.

В связи с этим постоянно ведутся поиски снижения лекарственных нагрузок. Широко используются иглорефлексотерапия, камеры влажного высокодисперстного аэрозоля хлорида натрия и многие другие методы.

В последние годы отмечается снижение интереса к традиционным методам физиотерапии, таким как магнитотерапия, электрофорез с различными медикаментозными средствами и т.п..

На наш взгляд, это происходит из за отсутствия четких критериев к выбору метода, в результате снижается эффективность проводимой терапии.

Оценить эффективность, разработать показания к выбору метода физиотерапии в зависимости от исходного состояния - цель исследова-

ния, проведенного на базе местного пульмонологического санатория города Екатеринбурга и детского отделения НИИ курортологии и физиотерапии. Данный раздел работы проводился совместно с заведующей детским отделением, младшим научным сотрудником НИИ курортологии и физиотерапии – Колотовой Н.А. .

Обследовано 200 детей с рецидивирующим бронхитом, из них 22 ребенка с рецидивирующим обструктивным бронхитом в период ремиссии. В оценке исходного состояния применялись следующие клинико-лабораторные параметры: характер жалоб, данные анамнеза жизни, заболевания, клинические данные, некоторые биохимические, иммунологические параметры, а также исследование состояния рецепторного аппарата на модели тромбоцита у детей с рецидивирующим обструктивным бронхитом.

Все дети поступили в санаторий без клинических проявлений бронхообструктивного синдрома.

У 82% отмечался кашель, преимущественно по утрам и с небольшим количеством мокроты.

У 87% детей имелось снижение альбумино – глобулинового индекса, 88,6% имели повышенный уровень γ -глобулинов, что отражает определенный уровень активности воспалительной реакции.

Существенные сдвиги обнаружены в иммунологических показателях: 82% детей имели снижение количества Т – лимфоцитов, особенно Тфч.

У 72% выявилась недостаточность киллерной функции Т – лимфоцитов, как известно, при этом происходит активация выработки антител к интерферону, его связывание и снижение резистентности к вирусной инфекции (Лебедев К.А., Понякина И.Д., 1990).

Снижение абсолютного числа Тфр – лимфоцитов, которое сочетаясь с понижением абсолютного числа Тфч – лимфоцитов формирует многообразие вариантов иммунного ответа, обнаружено у 62 % детей. Так 50% детей имели повышение количества В – лимфоцитов, которое сопровож-

далось снижением функциональной активности последних.

Подобные изменения в клеточном звене иммунитета могут способствовать активизации воспалительной реакции, трансформации в респираторный аллергоз.

Состояние различных групп рецепторов тромбоцитов также говорит о серьезном дисбалансе этой системы в период клинической ремиссии у детей с рецидивирующим обструктивным бронхитом.

При отсутствии клинических проявлений бронхообструктивного синдрома, у 32% детей отмечалось снижение чувствительности β_2 -адренорецепторов на стимуляцию алуpentом, у 44% – определялось повышение стимулированной гистамином ретенции, у 28% детей документировалось повышение спонтанной ретенции, что как правило трактуется как отражение существующей воспалительной реакции в организме.

На основании клинико-лабораторных данных, нам удалось выделить 3 группы детей.

В первую попали дети с активными клинико-лабораторными признаками воспалительной реакции, всего – 144 ребенка, во вторую – дети с высоким риском формирования респираторного аллергоза (выраженной супрессии Тфч-лимфоцитов, гипер. Ig E, снижением уровня Ig A, блокадой – адренорецепторов) – 35 детей.

Третья группа детей не имела убедительных критериев, относящихся к первым двум (21 ребенок).

В дополнение к обычным методам санаторного лечения применялись три метода физиотерапии: ультразвук на грудную клетку, синусоидальные моделированные токи и ультразвук на грудную клетку по методике чередования, а также синусоидальные модулированные токи и электрофорез с ДМСО на грудную клетку.

Как показали контрольные исследования, наиболее эффективным оказался метод чередования синусоидальных модулированных токов и ультразвука на грудную клетку у детей 2 группы. Клинический эффект дос-

тигнут у 91% детей, в течении 2 лет наблюдения 32 ребенка данной группы не сформировали респираторного аллергоза, респираторные инфекции протекали у них без развития бронхообструктивного синдрома и бронхита без бронхиальной обструкции.

В иммунном статусе после проведенного курса физиотерапии отмечалась активация клеточного звена иммунитета.

У детей с рецидивирующим обструктивным бронхитом произошла нормализация динамических функций тромбоцитов, в первую очередь – повышение чувствительности β_2 адренорецепторов к алупенту.

Метод сочетания синусоидальных модулированных токов и электрофореза с ДМСО на грудную клетку оказался эффективным при наличии активного воспалительного процесса.

Не обнаружено нами клинического и лабораторного эффекта при использовании ультразвука при различных вариантах рецидивирующего бронхита.

Г Л А В А 6

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.

Литературные данные и результаты собственных наблюдений подтверждают высокий удельный вес заболеваний бронхолегочной системы, протекающих с бронхообструктивным синдромом в структуре всей бронхолегочной патологии на современном этапе.

Особенно тревожит тенденция роста обструктивных бронхитов, принимающих затяжной и рецидивирующий характер, а также то, что у части детей, рецидивирующий обструктивный бронхит трансформируется в бронхиальную астму. (Каганов С.Ю., 1992; Артамонов Р.Г., 1988; Арчакова Э.В., 1989 ; Осин А.Я., Матвеева Л.А., 1981 и другие).

Выяснению причин формирования бронхообструктивного синдрома, роли различных этиологических факторов, выявлению ряда механизмов бронхиальной обструкции при различных заболеваниях бронхолегочной системы у детей были посвящены предыдущие главы.

Целью проведенных исследований являлся также поиск вариантов целенаправленной терапии.

Результаты исследований, проведенных в острый период заболеваний, протекающих с бронхообструктивным синдромом, позволяют судить о сходстве ряда этиологических и патогенетических признаков.

Однако, детальное рассмотрение полученных результатов и сопоставление последних с клинической картиной обнаружило и существенные различия.

Обследование в период реконвалесценции дало возможность оценить динамику процесса, эффективность терапевтических мероприятий и непосредственные результаты лечения.

Клинико – анамнестические и лабораторные данные, при проведении катамнестического наблюдения от 1,5 до 5 лет, документировали эффективность постгоспитальной терапии, сроки нормализации иммунного статуса, восстановления состояния рецепторного аппарата, вегетативного статуса.

Это позволило нам рекомендовать рациональные формы и методы терапии в острый период, а также в период реконвалесценции.

При изучении анамнеза жизни и роли факторов риска биологического и медико – социального плана у детей с рецидивирующим течением бронхообструктивного синдрома и бронхиальной астмой выявлено:

- преобладание мальчиков ($X = 6,08$; $p < 0,02$);
- отягощенная наследственность по патологии органов пищеварения, заболеваниям бронхолегочной системы, алергодерматозам, респираторным алергозам, наличию хронических очагов инфекции в носоглотке достоверно чаще встречалась у детей данной группы. ($X = 5,78$; $p < 0,05$).
- документировано статистически достоверное повышение частоты перинатального повреждения центральной нервной системы ($X = 5,04$; $p < 0,05$).

Нами не обнаружено различий (между сравниваемыми группами детей) по характеру течения беременности, весо-ростовым показателям, таким факторам риска биологического порядка как рахит, анемия, хронические расстройства питания.

Отмечена одинаковая сезонность обострений бронхитического процесса, пик заболеваемости падал на зимне-весенний период, последнее указывает на общность ряда этиологических факторов при остром обструктивном бронхите, рецидивирующем обструктивном бронхите и бронхиальной астме. В отношении муковисцидоза следует сказать, что обострения легочного процесса имеют слабо выраженную сезонность.

Частота вирусного и вирус – бактериального инфицирования:

ведущими вирусными агентами при остром обструктивном бронхите являются – респираторно – синцитиальный вирус (54%), аденовирусы (30,6%), вирусы гриппа А/Техас (32,4%), коронавирусы (28,6%).

Вирус – бактериальная инфицированность документирована у 53,5% детей с острым обструктивным бронхитом.

Из мокроты больных острым обструктивным бронхитом наиболее часто (50%) выделялись различные серотипы стрептококка пневмонии, чаще в различных ассоциациях. Лишь у 5 детей стрептококк пневмонии был выделен в диагностически значимом титре и в монокультуре.

Удалось провести серотипирование стрептококка пневмонии. Наиболее распространенным серотипом определен 14 серотип третьей группы.

Для данного серотипа характерно активное участие в развитии пневмонии и бактериальных бронхитов. За последние 10 лет зафиксирован трехкратный рост выделения данного серотипа у больных в Москве, Екатеринбурге.

Особенностью 14 серотипа является его низкая иммуногенность, широкое распространение среди носителей.

Полученные данные о встречающихся в нашем регионе серотипах стрептококка пневмонии делают возможным применение существующей 23 валентной вакцины для иммунизации населения против пневмококковой инфекции, что имело бы значительный материальный эффект от снижения соответствующей заболеваемости.

Роль бактериального фактора при любом варианте бронхита сказывается в более выраженном синдроме интоксикации ($X = 10,65$; $p < 0,01$), длительности лихорадки ($X = 15,67$; $p < 0,01$), преобладании лейкоцитоза и нейтрофилеза в периферической крови ($X = 35,54$; $p < 0,01$), рядом иммунологических сдвигов: повышение НСТ – теста, уровня циркулирующих иммунных комплексов, повышение уровня Ig J и Ig M.

Обоснованное вышеперечисленными критериями назначение антибактериальной терапии влияло на динамику клинико – лабораторных симп-

томов разнонаправлено.

Положительное влияние антибактериальной терапии отмечено в отношении уменьшения синдрома интоксикации, на 1,4 дня короче оказалась длительность периода подъема температуры у детей с рецидивирующим обструктивным бронхитом, лечение муковисцидоза, в период обострения легочного процесса без антибиотиков невозможно, так как в дыхательных путях этих больных развивается выраженный инфекционно – воспалительный процесс, вызванный стафилококками и синегнойной палочкой.

Длительность и степень выраженности бронхообструктивного синдрома при остром обструктивном бронхите не отличалась в группах по признаку применения антибиотиков. Характер нарушений активности рецепторов зависел от вида вирусной инфекции, вызвавшей заболевание. Наибольшее влияние на активность рецепторов оказывает респираторно-синцитиальный вирус и коронавирус. Общим для данных вирусов оказалось влияние на адренорецепторы, под их влиянием происходит снижение функциональной активности β_2 -адренорецепторов и этим нарушается равновесие регулирующих тонус гладкой мускулатуры бронхов, бронхиальную секрецию рецепторных групп в пользу ответственных за бронхоконстрикцию и продукцию слизи. Бронхообструктивный синдром, при этом, приобретает клинические черты, описанные С.М. Гаваловым (1989) для недостаточности β_2 -адренорецепторов.

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

Приведенные выше данные обосновывают применение в комплексе лечения бронхообструктивного синдрома при остром обструктивном бронхите - β_2 -адреномиметиков, метилксантинов, а также препаратов, способных ограничить переход внеклеточного кальция в клетку (блокаторов кальциевых каналов). Применение данных препаратов при лечении острого обструктивного бронхита должно быть эффективно в более чем 70 случаев из 100, учитывая эпидемиологию рассматриваемого заболевания.

При других вариантах инфицирования развиваются смешанные варианты бронхообструктивного синдрома, при которых трудно клинически выявить ведущий патогенетический механизм.

Бронхообструктивный синдром при рецидивирующем бронхите еще больше характеризовался развитием дисбаланса рецепторного звена, в значительной степени напоминая в этом отношении бронхиальную астму. Здесь еще в большей степени отмечался дисбаланс рецепторов в сторону β_2 -адренэргической недостаточности, что позволяет рассматривать детей с рецидивирующим обструктивным бронхитом как угрожаемых по развитию бронхиальной астмы, особенно если в развитии заболевания включается иммунная система. Катамнестическое наблюдение за детьми с рецидивирующим обструктивным бронхитом подтверждает данный вывод, изложенный в предыдущих главах.

Таким образом, развитие бронхообструктивного синдрома при остром и рецидивирующем обструктивном бронхите связано в варианте вирусной инфекции, которая в значительной степени влияет на патогенетический механизм процесса и обуславливает применение целенаправленной патогенетически обоснованной терапии.

Развитие бронхообструктивного синдрома при бронхиальной астме в значительной степени обусловлено иммунологическими причинами. Роль вирусной инфекции просматривается лишь в провоцировании приступа, специфичности влияния вирусной инфекции на патогенетический

механизм развития приступа бронхиальной астмы установить не удалось, роль бактериальной инфекции вероятно возрастает параллельно длительности и тяжести заболевания, это следует учитывать в выборе варианта лечения как в приступный так и межприступный период.

Бронхообструктивный синдром при муковисцидозе во обусловлен, в первую очередь течением основного заболевания. Роль бактериальной микрофлоры при этом является определяющей как тяжесть так и прогноз заболевания. Характер состояния рецепторов отражает степень нарушения водно-солевого баланса, парадоксальная реакция на дилацию крови физиологическим раствором может быть диагностическим тестом состояния водно-солевого обмена, а также и собственно муковисцидоза (Павлов Г.В., 1993).

Данные об эпидемиологии острого обструктивного и рецидивирующего бронхитов позволяют прогнозировать подъем или снижение заболеваемости. Известна цикличность заболеваемости респираторно-синцитиальной вирусной инфекции, что делает возможным проведение специфической противовирусной профилактики.

В отношении малоизученной коронавирусной инфекции известно, что ей также свойственны периодические подъемы заболеваемости каждые 2 года. Для коронавирусов свойственно также формировать гиперреактивность бронхов, что приближает ее по своим свойствам к респираторно-синцитиальной вирусной инфекции и повышает интерес к эпидемиологии коронавирусов, особенности клинических проявлений.

Нами было установлено, что коронавирусная инфекция вызывает клинику поражения мелких бронхов с развитием бронхообструктивного синдрома характеризующегося развитием одышки с участием вспомогательной мускулатуры преимущественно в нижних отделах грудной клетки, наличием сухих и мелкопузырчатых влажных хрипов над всей поверхностью грудной клетки уже в самом начале развития бронхообструктивного синдрома, длительность клинических проявлений брон-

хиальной обструкции оказалась на 1,8 дней больше чем при инфицировании респираторно – синцитиальным вирусом ($X = 4,56$; $p < 0,05$),

Течение *болезни имеет* благоприятный характер, тяжелое состояние отмечалось у 3 больных (25%), тогда как при респираторно – синцитиально – вирусном инфицировании до 40% детей имели состояние, которое расценивалось как тяжелое.

Характер иммунологических сдвигов, состояние вегетативной нервной системы, рецепторного аппарата тромбоцитов отражено в предыдущих главах.

Катамнестическое наблюдение показало формирование рецидивирующего течения бронхообструктивного синдрома в 16,6%, что существенно ниже чем при остром обструктивном бронхите, вызванном РС-вирусной инфекцией (26,2%; $P < 0,05$), но выше чем при аденовирусном и других вариантах инфицирования, вызывающих развития бронхообструктивного синдрома. В целом, обнаружение значительной роли коронавирусной инфекции в развитии бронхообструктивного синдрома ставит большое количество вопросов перед специалистами различных отраслей медицины.

Все дети с бронхообструктивным синдромом получают большое количество лекарственных препаратов, способных вызывать самые неблагоприятные последствия (метилксантины, адреномиметики, антигистаминовые препараты, эфедрин), особенно в случаях рецидивирующего течения болезни.

С целью снижения медикаментозной нагрузки, при лечении рецидивирующего обструктивного бронхита, нами опробирован и рекомендуется метод чередования синусоидальных модулированных токов и ультразвука на грудную клетку. Этот метод целесообразней применять в период реабилитации и в условиях санаторного этапа.

ВЫВОДЫ

1. Ведущими вирусными агентами, индуцирующими бронхообструктивный синдром, являются: при ООБ – респираторно – синцитиальный вирус (54%); аденовирусы (30,6%); коронавирусы (23,4%); при РОБ – респираторно – синцитиальный вирус (65%); аденовирусы (23,4%); коронавирусы (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 глубину степень нарушений адаптационных механизмов: иммунологической, вегетативной реактивности, состояния рецепторного аппарата.
4. Состояние рецепторного аппарата тромбоцитов отражает некоторые варианты патогенетического механизма формирования бронхообструктивного синдрома. Получены сведения о влиянии респираторно-синцитиального, аденовирусов, коронавирусов на адрено- и гистаминовые рецепторы.
5. Критериями риска формирования рецидивирующего течения бронхообструктивного синдрома являются: инфицированность респираторно – синцитиальным вирусом или коронавирусами в сочетании с бактериальной инфицированностью, гипосенситивность β_2 - адренорецепторов.
6. Данные о состоянии рецепторного аппарата, полученные на модели тромбоцита, позволяют проводить обоснованную патогенетическую терапию бронхообструктивного синдрома; наличие гипосенситивности β_2 - адренорецепторов у части детей с ООБ и РОБ требует использо-

вания β_2 -агонистов в комплексе патогенетической терапии.

7. Использование метода чередования СМТ и ультразвука на грудную клетку в восстановительный период РОБ оказывает стойкий клинический эффект, подтверждающийся восстановлением рецепторных соотношений и 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 функции внешнего дыхания.
3. Результаты исследования позволяют шире 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 ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адо А.Д., Федосеева В.К., Иммунология и иммунодиагностика бронхиальной астмы, В кн.: иммунологические аспекты легочной патологии.- М.: 1980, с. 167 - 199.
2. Адо А.Д. Патофизиология бронхиальной астмы. В кн.: Новые аспекты бронхиальной астмы: Симпозиум. М.: 1981, Sandoz, с. 1-8.
3. Адо А.Д., Томилец В.А. Метаболическая функция легких при аллергии.- В кн.: Метаболизм легких при неспецифических заболеваниях органов дыхания. Л., 1979, с. 12-14.
4. Арчакова Э.В., Рецикова Г.Г., Клименко И.В. Рецидивирующий обструктивный бронхит - преастма?// Педиатрия.- 1989.-№8., с. 89 - 91.
5. Аряев Н.Л. Клинико-патогенетическое значение изменений структуры и функции биомембран при заболеваниях легких у детей.// Автореферат дисс. доктора мед. наук. - М., 1984., 32 с. .
6. Алмазов В.А., Гуревич В.С., Попов Ю.Г., и др. Структура и функции рецепторов тромбоцитов.// Гематология и трансфузиология .1990.- N 10., с. 25-28.
7. Артамонов Р.Г., Нисевич Л.Л. Рецидивирующий бронхит у детей и подростков.- Л.: Медицина, 1984., с. 19-21.
8. Артамонов Р.Г. Добровольская Р.А. Рецидивирующие бронхиты.// Актуальные проблемы педиатрии.- М.: Медицина, 1978., с. 245-259.
9. Алферов В.П., Орлов А.В., Неспецифическая гиперреактивность бронхов и бронхопровокационные тесты у больных бронхиальной астмой.: Обзор литературы.// Педиатрия.-1989.- №3.,с. 94-97.
10. Балаболкин И.И., Яблокова Ф.М., Ботвиньева В.В., и др.

- Клинико-патогенетические варианты бронхиальной астмы у детей.// Педиатрия.- 1986.-№9.-С. 15-17.
11. Балаболкин И.И., Ботвиньева В.В., Мещерякова Л.П. Клиническое значение исследования общего и специфического Ig E при atopических заболеваниях у детей.// Актуальные вопросы педиатрии. - М.: Медицина, 1983.- С.9-14.
 12. Баженова Л.К., Баяндина Г.Н., Хасанова А.В. Пути коррекции иммунологических сдвигов при рецидивирующих обструктивных бронхитах у детей младшего возраста.// Сб. науч. тр. 1 ММИ им.Сеченова. - 1988.- С 6.
 13. Белоконь Н.А., Кубергер М.Б. Болезни сердца и сосудов у детей.: Руководство для врачей.- Т. 1,2.- М.: Медицина, 1987. - Т.2.- С.- 480.
 14. Берсенев В.А., Лыжина А.С. Показания к использованию антибиотиков у детей раннего возраста при ОРВИ с обструктивным синдромом./ депон.во ВНИИМИ МЗ СССР, N 13606-87.- 1987.
 15. Ботвиньева В.В., Ботвиньев О.К., Шамсиев Ф.М., и др. Состояние иммунной системы и неспецифических факторов защита в онтогенезе у детей с острыми респираторными заболеваниями.//Педиатрия.-1988.-N 5.-С. 42-46.
 16. Ботвиньева В.В. Иммунная система при острых, затяжных и хронических инфекционно-воспалительных болезнях органов дыхания у детей.// Педиатрия.- 1985.- N1.- С.21-25.
 17. Болезни органов дыхания у детей.// Под ред. Рачинского С.В., Таточенко В.К.- М., 1987.-494.
 18. Брезгина С.В. Особенности течения рецидивирующего бронхита в условиях крупного города. Автореферат канд. дисс., Свердловск, 1984.-18 с.
 19. Бронхообструктивный синдром у детей.// Методические реко-

- мендации. / Под ред. Гавалова С.М. - Новосибирск, 1989.
20. Богадельников И.В., Подлипаев Н.Д., Скубенко Г.И. Об обстр. синдроме у детей при ОРВИ. // Педиатрия. - N4. 1986. с77.
 21. Богданова А.В. К проблеме рецидивирующего и хронического бронхита у детей. // Тез. доклада 1 Всес. конгресса по болезням органов дыхания. - Киев, 1990. - 943 с.
 22. Биктимиров В.В., Степанюк Г.И., Сидорук А.М., и др.. Применение бензофуурокаина в терапии детей с рецидивирующей бронхолегочной обструкцией. // Педиатрия. - 1993. N 9. С. 12.
 23. Бирман Ц.В., Шапиро Г.Г. Клинические проявления гиперреактивности бронхов у детей. // Сандоз ревю. - N 2. 1991, с. 12-17.
 24. Вартанян Р.В., Чешик С.Г., Иванова Л.А. РС - вирусная инфекция и бронхообструктивный синдром у детей раннего возраста. // Тез. доклада 1 Всес. конгресса по болезням органов дыхания. - Киев, 1990. - С. 170.
 25. Вартанян Р.В., Липкович С.А. и др. Бронхообструктивный синдром как клиническое проявление РС - вирусной инфекции у детей раннего возраста. // Вопросы охраны материнства и детства. - 1984. - N 11. - С. 31-34.
 26. Вартанян Р.В. Клинико - иммуноцитологические особенности цитомегаловирусной и РС-вирусной инфекции у детей раннего возраста. // Педиатрия. - 1988. - N 9. - С 15-17.
 27. Вейн А.М. Заболевания вегетативной нервной системы. // Руководство для врачей. // М.: Медицина, 1991. - С. 616.
 28. Вельтищев Ю.Е. Клеточные мембраны и патология детского возраста. // Проблемы мембранной патологии в педиатрии. Сб. научных трудов. - М., 1984. - С. 5-9.
 29. Вельтищев Ю.Е., Святкина О.Б. Атопическая аллергия у детей. // Росс. Вестник перинат. и педиатр. - 1995. - N 1. -

С.4-10.

30. Вонсек Збигнев. Препараты, блокирующие кальцевый канал и их значение в лечении бронхиальной астмы.// Новости фармации и медицины. 1989.- N 5.- С.12-17.
31. Вершинина Г.А. Состояние динамических функций тромбоцитов и плазменного гемостаза у детей с аллергическим диатезом и аллергодерматозами. Дис. канд. мед. наук, 1986.-С. 171.
32. Василевский И.В., Суковатых Т.С., Ростовцев В.Н. Некоторые вопросы исследования бронхиальной астмы.// Педиатрия.- 1986.-N 12.- С. 19-23.
33. Гаймоленко И.Н. Метод бальной оценки эффективности лечения при бронхиальной астме у детей.// Диспансеризация и факторы риска в педиатрии.- Красноярск, 1986.- С. 78-82.
34. Гончарук З.Н., Зиновьева Л.И., Бакланова К.Н. Факторы риска в возникновении бронхиальной астмы у детей.// Сб. Диспансеризация и факторы риска в педиатрии.- Красноярск, 1986.- С. 69-74.
35. Гришкин И.Г., Лекомцева О.И., Крестьянинова Л.В. Состояние окружающей среды и частота заболеваний органов дыхания у детей./ Новые технологии в педиатрии. Материалы конгресса педиаторов России, 1995, с. 18.
36. Гавалов С.М., Горшкова Н.Ф., Савина О.М., и др. Семейная реабилитация детей, часто и длительно болеющих бронхолегочными заболеваниями.//Педиатрия.- 1986.-N 3.- С. 56-59.
37. Гавалов С.М., Часто и длительно болеющие дети.-Новосибирск: Изд - во Новосибирского университета, 1991.
38. Гавалов С.М. Патогенетические основы и структура заболеваемости ЧБД детей.// Тр. ин-та/ Новосибирский мед. ин-т, 1990.-Т.136 - С. 36-45.
39. Гаджиев К.М., Эббова А.А., Алиева Л.С. Иммунопатологичес-

киев основы обострений бронхиальной астмы при острой респираторной вирусной инфекции у детей раннего возраста.// Российский вестник перинатологии и педиатрии.- 1995.-№3.- С. 37.

40. Гуревич В.С. Таурин и функция возбудимых клеток.- Л.: Наука, 1986.- С. 95.
41. Гущин И.С. Стресс и аллергия.// Вестн. АМН СССР.- 1985.- N 8.- С. 63-69.
42. Дворецкий Л.И., Петраков Д.Ф., Воробьев П.А. Некоторые вопросы дифференцированной коррекции нарушений местной защиты у больных хроническим бронхитом.// Тез. доклада 1 Всес. конгресса по болезням органов дыхания./ Киев.- 1990.-С. 297.
43. Дурьгин А.Н., Захарова Г.Я., Петрушина А.Д. Эффективность применения диаскэла при рецидивирующем обструктивном бронхите у детей.//Тез. доклада, 3 Национальный конгресс по болезням органов дыхания./ Санкт - Петербург.- 1992.-С. 165.
44. Евтушенко С.Е. Клиническая модель нейрогенного иммунодефицита у взрослых неврологических больных, перенесших перинатальную патологию.// Нейрогуморальная регуляция иммунного гомеостаза./ Тез. доклада к 4 Всесоюзн. симпозиум " Регуляция иммунного гомеостаза".-Суздаль, 5-7 мая, 1986. Л.: 1986.-С.193-194.
45. Жоржолиани Л.Д., Мchedlishvili М.А., Чурадзе Т.А. Характер нарушения метаболизма тирозина и активность коры надпочечников при бронхиальной астме у детей.// 2 Всесоюзный конгресс по болезням органов дыхания.- Сб. резюме.- Челябинск, 1991.- С. 84.
46. Жаков Я.И., Полтарин В.А. Концентрация Ig 5-Тсупресо-

- ров у детей с бронхиальной астмой, протекающей на фоне перинатальной патологии ЦНС.// Факторы клеточного и гуморального иммунитета при различных физиологических и патологических состояниях: Тез. доклада X научной конференции. Челябинск, 1990.- С. 52- 53.
47. Жаков Я.И., Мицкевич С.Э., Мансурова А.В. Бронхиальная реактивность у детей в промышленном районе города.// 3 Национальный конгресс по болезням органов дыхания, Санкт - петербург, 1992, с. 48.
- 48 Жаков Я.И. Формирование бронхиальной астмы у детей с перинатальной патологией центральной нервной системы.//1 Всесоюзный конгресс по болезням органов дыхания.Киев.-1990.- С.102.
49. Жихарев С.С., Минеев В.Н. Дифференцировка клеток как основа патогенеза бронхиальной астмы.- / Тез. доклада , 1 Всесоюзный конгресс по болезням органов дыхания./ Киев.- 1990.- С. 140.
50. Жогин С.В. Роль механизмов повреждения клеточных мембран в патогенезе и клинических проявлениях атопической бронхиальной астмы у детей.// Авт. канд.диссер.1984.
51. Исаева Л.А., Родов М.Н., Шелагурова Л.Н. Бронхиальная обструкция у детей раннего возраста на фоне острых респираторных вирусных заболеваний. М.: М. ВНИИМИ. Обзор. информация.- 1985.- С. 65.
52. Катосова Л.К., Таточенко В.К. Пути улучшения этиологической диагностики острых пневмоний и плевритов у детей. Педиатрия.-1987.- N 1.- С. 9-13.
53. Катосова Л.К. Клинико-биологическая оценка пневмотропной флоры при острых и хронических бронхолегочных болезнях у детей.// Дис. д-ра мед. наук,- М; 1990,-С.407.

54. Каганов С.Ю. Аллергические заболевания легких у детей.// Педиатрия.- 1989.- № 1.- С. 107 - 111.
55. Каганов С.Ю., Святкина О.Б., Заболотских Т.В. и др. Хронические бронхолегочные заболевания у детей и патогенетическая роль липидных медиаторов.// Вопр. охр. мат. и детства.- 1990.- №9.- С. 3-8.
56. Каганов С.Ю., Тарасова О.Н., Розина Н.Н. Применение эуфиллина при бронхиальной астме у детей.//Вопр. охр. материнства и детства.- 1989.-№ 5.- 52-56.
57. Каганов С.Ю., Мизерницкий Ю.Л., Розина Н.Н. Аллергические болезни легких у детей, как проблема экопатологии.// Материалы конгресса педиатров России, 1995. Москва. С. 27.
58. Каган В.Е., Савов В.М., Диденко В.В. и др. Кальций и перикисное окисление липидов в мембранах митохондрий и микросом сердца.//Бюлл. экс. биол. и мед.-1983.-№ 4. С. 46-48.
59. Колтыпин А.А. Основные черты динамики инфекционных процессов.// Педиатрия.- 1943.- №6- С. - 5-10.
60. Кцюян Л.А., Акунц В.Б., Дискретно-динамический анализ иммунного статуса детей дошкольного возраста, больных рецидивирующим и астматическим бронхитом.// Иммунология.- 1986.- № 5 - С. 60-63.
61. Кривицкая В.З., Яковлева Н.В. Показатели гуморального ответа на респираторно-синцитиальную вирусную инфекцию у детей с острыми бронхитами.// Лаб. дело.- 1991.- № 7.- С. 45-48.
62. Кролик Е.Б.. Бронхиальная реактивность у детей.//Педиатрия, 1989.- №5.- С. 97-100.

63. Кролик Е.Б., Лукина О.Ф., Реутова В.С. Бронхообструктивный синдром при ОРВИ у детей раннего возраста.// Педиатрия.- 1990.- № 3.- С. 8-13.
64. Кубергер М.Б., Белоконь Н.А., Соболева Е.А. Кардиоинтервалография./ Метод. рекомендации.- М., 1986.- С.15-17.
65. Кубергер М.Б., Белоконь Н.А., Соболева Е.А. Кардиоинтервалография в оценке реактивности и тяжести состояния больных детей./ Метод. рекомендации.- М., 1985.- С. 20.
66. Курский М.Д., Костерин С.А., Воробец З.Д. Регуляция внутриклеточной концентраций кальция в мышцах.- Киев: Наукова думка, 1986.- С.144.
67. Куликов А.В. Предоперационная оценка гемокоагуляционных расстройств и их коррекция бутироксаном у беременных с сахарным диабетом и с нефропатией.//Автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук. Свердловск. 1990- С.18.
68. Копылов А.Н., Валимухаметова Д.А., Нигмедзянова А.З.. Особенности нарушения гомеостаза при острой пневмонии.// Тез. доклада, 1 Всесоюзный конгресс по болезням органов дыхания./ Киев.- 1990.- С. 225.
69. Лабораторные методы исследования в клинике./ Под ред. Меньшикова М.Ю. - М: Медицина, 1987.-С. 368.
70. Лакин К.М., Балуда В.П. Фармакологическая регуляция жидкого состояния крови// Актуальные проблемы гемостазиологии/ Под редак.Б.В. Петровского, Е.И. Чазова, С.В. Андреева.- М.: Наука, 1981.- С. 430-460.
71. Лефковиц Р. Выявление бета-адренэргических рецепторов// Взаимодействие гормонов с рецепторами. Пер. с англ/Под ред. J. Levi.- М.: Мир, 1979.- С. 324-338.
72. Лукина О.Ф. Бронхообструктивный синдром при ОРВИ у детей

- раннего возраста. // Педиатрия. - 1990. - № 3. - С. 8-13.
73. Луис М.Г. Чувствительность и реактивность бронхов у больных хроническим бронхитом, преастмой и бронхиальной астмой // Автореф. канд. дис. мед. наук. - Л. - С.12.
74. Маркосян Р.А., Козин Е.Я., Попов Е.Г. Одновременная регистрация 4 функциональных параметров тромбоцитов // Бюл. экс. биол. и мед. - 1982. - Т.94. - № 8. - С. 123-125.
75. Манохин Б.Н., Бердышева Л.В., Волина Е.В. Роль адренорецепторов в адренэргических процессах // Манохин Б.Н.. Катехоламинэргические нейроны. - М.: 1979. - С.139-151.
76. Маянский А.Н., Галиуллин А.Н.. Реактивность нейтрофила. - Казань: изд. Казан. Ун-т. -1984. - С. 160.
77. Механизм действия различных ингибиторов агрегации тромбоцитов. / Лакин К.М., Макаров В.А., Новикова Н.В., и др. // Вестн. АМН СССР. - 1984. - № 11. - 54-62 стр..
78. Мизерницкий Ю.Л. Клинико-иммунологические аспекты дифференциальной диагностики обструктивного бронхита и бронхиальной астмы у детей раннего возраста. // Молекул. и клеточ. аспекты клин. и иммунол. - М. - 1989. - С. 213-219.
79. Мизерницкий Ю.Л. Клинико-иммунологическая характеристика атопической бронхиальной астмы и острого обструктивного бронхита у детей раннего возраста: Дисс. канд. мед. наук. - Москва, 1989. - 193.
80. Мизерницкий Ю.Л. Клинико-иммунологические критерии дифференциального диагноза атопической бронхиальной астмы и острого обструктивного бронхита у детей раннего возраста. ?
1 Всес. конгресс по болезням органов дыхания, Киев, 1990. - С.-28.
81. Мизерницкая О.Н., Орнатская М.М., Ардашникова С.Н. Патология легких врожденного и наследственного характера у детей.

- Под редакцией Каганова С.Ю. и Капустян А.М. - 1982. - С.12-13.
82. Машковский М.Д. Лекарственные средства, пособие для врачей по фармакотерапии. - В 2 частях. - 9 издание - М.: Медицина, 1984.
83. Михайлова З.М., Уланова М.А., Катосова Л.К. Особенности гуморального иммунитета к пневмококку у детей и подходы к специфической иммунотерапии острой пневмонии. // Современные методы иммунотерапии. / Л.: - 1990. - С. 40-44.
84. Назарова Н.В. Состояние тромбоцитарных и эритроцитарных звеньев гемостаза при бронхиальной астме. // Педиатрия. - 1989. - № 8. - р. 43-44.
85. Никитина В.В. Предупреждение бронхиальной астмы у детей путем регуляции адренергического дисбаланса на этапе предастмы. // Сб. "Актуальные вопросы профилактики неспецифических заболеваний легких. Л., 1985, с. 153-158.
86. Огнева М.Л., Кузьмин С.Н., Першин Б.Б. Эффективность применения иммуномодулирующих средств в комплексе оздоровительных мероприятий у часто болеющих детей. // Педиатрия. - 1986. - № 1. - С. 11-14.
87. Орлов А.В. Значение теории устойчивого патологического состояния в лечении детей с бронхиальной астмой. / Тез. 1 Всесоюз. конгресса по болезням органов дыхания, Киев, 1990, с. 115.
88. Осин А.Я., Матвеева Л.А. Клинические варианты рецидивирующего бронхита у детей. // Вопр. охр. матер. и детства. - 1981. - № 10. - С.9-12.
89. Петров Р.В., Михайленко А.А. Оценка здоровья практически здоровых лиц с помощью иммунологических показателей // Им-

- мунология.- 1990.- N 1.- С 60 - 64.
90. Походзей И.В., Кокосов А.Н., Яковлева Н.В. К клинико-вирусологическому и клинико-иммунологическому анализу больных, часто болеющих бронхитом.// Современные методы иммунотерапии при бронхолегочной патологии. Л.- 1990.-С.32.
91. Полтарин В.П., Жаков Я.И. Корреляционные связи иммунологической и эндокринной систем при бронхиальной астме у детей.// Факторы клеточного и гуморального иммунитета при различных физиологических и патологических состояниях: Тез.докл, X научной конференции.- Челябинск, 1990, с. 117.
92. Пыцкий В.А., Адрианова Н.В., Артомасова А.В. Аллергические заболевания.- М.: Медицина, 1984.- С. 272.
93. Постнов Ю.В. Первичная гипертензия как патология клеточных мембран.// Кардиология.- 1983.- N 12.- С. 5-12.
94. Печуров Д.В., Розанова Н.В., Гадаев Х.Х. Функциональное состояние Т - лимфоцитов периферической крови у детей с бронхиальной астмой.// Сб. : Возрастные особенности развития, профилактика диагностика и лечение нарушений функций органов кислородообеспечения у детей. - Иваново.- 1990.- С.- 67-70.
95. Путов В.Н., Яковлева Н.В., Походзей И.В. Респираторно-вирусная инфекция и иммунная реактивность больных с различными формами бронхита.// Тер.арх.- 1990.- N 3.- С. 49-62.
96. Панченко Л.А., Грунтовская Л.Г., Вовк С.И. Биологические взаимосвязи между коронавирусами человека и животного.// Вопр. вир.- Т36, N 1.- 1991.-С. - 4-6.
97. Ревнова М.О. Клинические и патогенетические аспекты синдрома бронхиальной обструкции у детей раннего возраста.// Педиатрия.- 1990.- N9.- С. - 110.

98. Рову А.И. Стресс и гипоталамические гормоны: Кишинев Штиица, 1989.-200.
99. Рывкин А.И., Побединская Н.С., Ларюшкина Р.Н. Роль рецидивирующего бронхита в профилактике формирования инвалидности с детства.// Материалы конгресса педиатров России. Москва. 1995.- С. - 243.
100. Сафронова О.Н., Компанеев В.М., О функциональных нарушениях лимфоцитов при бронхиальной астме у детей.// Педиатрия.- 1988.- № 7.- С. 110-111.
101. Сафронова О.Н., Недельская С.Н., Боярская Л.Н. Клинико-лабораторные критерии в диагностике ОРВИ и респираторных аллергозов у детей.// Педиатрия.- 1991.- № 8.- С. 22.
102. Сопина Р.Ф. Реабилитация детей с бронхиальной астмой в местном пульмонологическом санатории // Вопр. охр. мат. и детст.- 1987.- № 3. - С.67.
103. Санникова Н.Е., Шилко В.И., Бурдина Г.Ж. Состояние хронореактивности у детей с лимфатико - гипопластическим диатезом// Тез. докл. Совещания проб. комиссии АМН СССР.- 1991.с. 111.
104. Святкина О.Б. Патогенетическое значение структурно-функциональных изменений мембран иммунокомпетентных клеток и возможности их коррекции при atopической бронхиальной астме у детей: Автореферат дис. ... д-ра мед. наук.- М., 1987.
105. Святкина О.Б., Погосий Н.Н., Панкова Г.Ф. и др.// Рос. вест. перинатологии и педиатрии. - 1993.- Т38, № 5.-С. 27-29.
106. Семенова Н.Ю., Ширяева И.С., Савельев Б.П. Влияние физической нагрузки на бронхиальную проходимость у детей, больных бронхиальной астмой.// Педиатрия.- 1993.- № 9.- С. 14-16.
107. Салихова М.М., Джамалханова Р.Д., Пак С.Т. ЭКД как фактор риска в формировании бронхолита с обструктивным синдромом.// Ташкент, 1986.- С. 75-76.

108. Тарасенко В.А. Влияние семейной предрасположенности и личного анамнеза на течение обструктивного бронхита у детей.// Донец.гос.мед. ин-т.- Донецк.- 1988.-С. 5.
109. Таточенко В.К., Ботвиньева В.В., Курамбаев А. Эффективность задитена при рецидивирующем обструктивном бронхите.// Вопр. охр. мат. и детст.- 1992.- N 2-3. С. 13-15.
110. Таточенко В.К., Рачинский С.В. Острые респираторные заболевания у детей.- М., 1981.
111. Таточенко В.К. Острые пневмонии у детей.// Из-во Чебоксар. ун-та, Чебоксары.- 1994.- С. 323.
112. Таточенко В.К. Эпидемиология и этиология острых респираторных заболеваний.// Педиатрия.- 1987.- N 5. - С. 62-66.
113. Таточенко В.К., Ширяева И.С., Дорохова Н.Ф. Эффективность аэрозолей спазмолитических препаратов при обструктивных формах бронхитов у детей раннего возраста.// Вопр. охр.мат. 1988.-N 8.- С. 31-32.
114. Тимман Х.Х. Проблемы диспансерного обслуживания больных хроническим бронхитом.// Педиатрия. - 1983.-N 3.-С. 66-67.
115. Ткешелашвили Т.С., Виксман М.Е. Клинико-иммунологические параллели у детей с кожными проявлениями экссудативно-катарального диатеза и респираторной патологией на фоне аллергического диатеза.// Педиатрия.- 1988.- N 3.-С. 34-36.
116. Тытеева Е.Ю. Клинико - морфологические варианты бронхообструктивного синдрома у детей раннего возраста.// Актуальные проблемы пульмонологии детского возраста.- Томск.- 1990.- 52-53.
117. Тулуевская Л.М., Святкина О.Б., Панкова Г.Ф. и др.// Патол. физиолог.- 1993.- С.446.

118. Тюрин Н.А., Зайцева Г.П., Арион В.Я. и др. Динамика клеточного иммунитета у детей с БА под влиянием тактивина. // 1 Всес. конгресс по болезням органов дыхания: Тез. докл. Киев.-1990.- 347.
119. Фаустова М.Е., Шкирмантова И.В. Роль H.influenzae в этиологии острых и хронических НЗЛ у детей и взрослых. // Тез. докл. 1 Всес. конгресса по болезням органов дыхания.- Киев.- 1990.- 1990.- С. 683.
120. Фадеева К.И. Клинико-иммунологическая характеристика ОРВИ у детей раннего возраста. // Автореферат дис. на соиск. степ. канд. мед. наук.- Волгоград, 1984.
121. Федосеев Г.Б., Хлопотнова Г.П. Бронхиальная астма.- Л: медицина.- 1988.
122. Федосеев Г.Б., Жихарев С.С., Лаврова Т.Р. и др. Физиологические и патофизиологические механизмы проходимости бронхов.- Л.- 1984.-234.
123. Фельдштейн Я.А. Исследование чувствительности бета1 и бета2 адренорецепторов у детей, больных бронхиальной астмой. // Диспансеризация и факторы риска в педиатрии.- Красноярск, 1986.-С. 83-85.
124. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма. - М: Медицина.- 1985.-159.
125. Чучалин А.Г., Апульцина И.Д. Простогландины F2a и E2a у больных бронхиальной астмой. // Сов.мед.- 1983.- N 5.- С. 6-10.
126. Ширяева К.Ф., Богданова А.В. Диагностика и течение рецидивирующего бронхита у детей. // Педиатрия.- 1982.-1982.- N 9.-С. 25-26.
127. Ширяева И.С., Попова Л.А., Тавчновская Л. Функция внешнего дыхания при острой и затяжной пневмонии у детей. // Вестн. АМН.- 1978.- N 7.- С. 79-84.

128. Эюбова А.А., Будагов Ф.Г., Рзакумява Д.М. Клинико-иммунологическая оценка применения тактивина при обструктивных бронхитах у детей.// Педиатрия.- 1991.- N 1.-С. 108.
129. Юхтина Н.В. Особенности формирования и течения инфекционно-аллергической и смешанной формы бронхиальной астмы у детей.// Нальчик, 1986.- 111-112.
130. Ялкупт С.И., Котов С.А., Бережная Н.М. Исследование адренергической регуляции у больных с атопической формой бронхиальной астмы .// Иммунология.- 1985.-N3. -79-80.
131. Abdulla J.H. Beta-adrenergic receptor in human platelets// J. Ather Scl.R.-1969.- Vol. 9 - P. 171 - 177.
132. Abo T., Morimoto C., Toguchi T. et al. Evidence of aberration off T-cell subsets in age individuals.// Scand.J. Immunol. 1981, vol.145, N 12.P. 151-160.
133. Busse W.W., Anderson C.L., Dick.E.S. et al. R reduced granulocyte response to isoproterenol histamin and prostoglandine E after in vitro incubation with Rhinovirus 16.- Amer. Rev. resp. dis. 1980, vol. 122. n 5, P. 641-645.
134. Busse W.W., Svenson C.-A., Borden E.S. et al. Effect of influenza A viruses on leukocyte histamin-release.- J. All. Clin. Immunol., 1983, vol 71, N 4, p. 382-383.
135. Benveniste J., Vargaftig B.B. Platelet-activating factor: an ether lipid with biological activiti// Ether Lipidis: Biochemical and Biomedical Aspect/ ed Manhold H.K., Paltauf F Amsterdam,1983.-p. 335-376.
136. Benveniste J., Le Couedic J.P., Kamain P. Aggregation of human platelets by platelet activating factor// Lancet.- 1975.-vol.1.-p. 344-345.
137. Banister J.U., Bannister W.h. What is Superoxide dismu-

- tase?// Biochem. Educ.-1981.- Vol.9.- N 2.-P. 42-45.
138. Barnes P.J// Immunol. and Allerg. Clin. N.a.-1990.- Vol. 10.-p.314.
139. Beland K. Respiratori allergies - asthma and rhinitis.- In.Allergy unmaked, Medical Education Dynamics, Woodbridge, N.Y.,USA,1977, p.26-39.
140. Bierman W., Perlman D.// Disorders of the Respiratory Tracy in Children.- London, 1990.-P. 557- 601.
141. Beta-Adrenergic Receptor Binding on Polymorhonuclear Leu- kocytes in Atopic ermatitis/ S.P.Galant, S.Underwood, S. al- lred et al.// J. Invest. Dermatol.-1979.-Vol.72. - P. 330- 333.
142. Born G.U.R. Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal.// Natyre.- 1962.-Vol.194.- p.927.
143. Bouvier By Calcium Antagonists and Platelet Function// Arzneimittel-Forschung/ Drug Receach.- 1982.-Vol.33.- P. 1401-1405.
144. Characterization of the -Adrenergic Receptor on the Hu- man Platelet/R. Klysner.,P.H.Andersen/ Acta Pharmacol. Toxicol. - 1984.-Uol.54.- p. 265-269.
145. Clare K.A. Interaction of human platelets with -Adreno- ceptor agonist.// Br. J. Pharmacol.- 1983.- Suppl.,March.- p. 158.
146. Conilly M.E., Greenacre J.K. The lymphocyte beta-adrenore- ceptor in normal subjects and patients with bronchial asthma//
147. J.Clin. Invest.- 1976.- Uol.58.-P.1307-1316.
148. Copron A., Joseph M., Ameisen J.C. Platelets as effectors in immune and hypersensitivity reaction.// Arch.Allergy, suppl. Immunol., 1987,vol. 82, p. 307-312.

149. Cropp G.I.A.// Chest.- 1985.-Vol.87 N 1.- Suppl.- P. 55S-62S.
150. Cohen C. - Med. Clin. Amer., 1974, vol. 58, p. 25-42.
151. Couvreur J. Grimfeld A., Toutnier G. Les sequel des bronco-neumopathies de virus du jeine age.-Med. infantile, 1980, vol. 87, N 6, p. 629-636.
152. Charpin J. Genetic factor in the pathogenesis of asbestosis>// Bull. Acad. Nat. Med. (Paris).-1981.- Vol. 165.- N 1. - P. 47-49.
153. Dixon J.M.S., Miller D.C.- Lancet, 1965, vol. 2,p. 1046-1048.
154. Dhaud R. The effect of acute respiratori infection on pulmonary function. J. Pediatric , 1987, vol. 54, N2,p. 177-181.
155. Davies S.L., Horton R.M., Mistry H. et al.// Brit. J. Pharmacol. 1986, Suppl. Dec., 801-810.
156. Dickson W. Diasodium Cromoglycate in allergic Airways Disease. Edd.J Pepys, A.W. Franklend.- London.- 1989.- P. 105-109.
157. Duncan M.R., Dell^Orco R.T. Relationship of heat labile glucosae-6-phospat dehydrogenases and multiple molecular forms of enzyme in sensecent human fibroblasts// J. Cell physiol.- 1977.- Vol.93.- N 1.- P. 49-57.
158. Dolovich J.Immunologic findings in asthma.- In:Airway reactivity. // Astra Pharmac., 1980, p. 151-156.
159. Frick O.L., German D.K., Milles J. Development of allergy in childhood// J. Allergy. 1979, vol.64,p. 228-230.
160. Fucuda Noboru, Honda Masanobu. Role of calcium ion in ac-thinduced steroidogenesis in human.// J.Steroid Biochim.- 19887 - 31.- N 3.- p.337 - 344.
161. Enyedi A., Sarcadi B., Farago A. et al. Characteristics of the calcium pump in vesicles isoleted from human platelets//

- Acta physiol.Lung. 1986, vol. 68, N 1, p. 99.
162. Galant S., Durseti L., Underwood d S. et. al. Beta-adrenergic receptors of polymorphonuclear paticulases in bronchial asthma.-// J. Clin. Invest..- 1980.-Vol.65.- p.577-585.
 163. Galal.O. Lymphozytare Beta 2 - adrenoreceptor - Dichte und Funktion bei Kindern.// Msch.Kinder. -1989.- U.-134.- N4.- S. 213-21476.
 164. Gerhz R.S. Evaluation of recurent respiratory tract infections in children.//Minesota Med. -1983.- Vol. 66,N 5.- P. 229-230.
 165. Gross N.J., Scordin M.S. Anticholinergic, antimuscarinec bronchodilatators.// Am. Rev. Resp. Dis. - 1984.- Vol.- 129.- N 5.- P. 756-770.
 166. Gergen P.J. Mullally D. J., Evans R. National survey of prevalence of asthma amond children in the USA 1976-1980.// Pediatr. 1988.- Vol.-81.- N1.- P. 1-7.
 167. Geuet B., Leclerc F.,Nuyts L.P. et al. La broncholithe-obliteratede du nourrisson.// Ann. Pediat., 1991, vol.28.- N 5, p. 583 - 586.
 168. Glesen W.P. Parecles O.N., Allison J.S. et al. Risk of respiratory syncytial virus infection for infants from low income families in relationship to age, sex, ethnic group and maternal antibody level.// J. Pediatr. 1981, vol.- 98.- N 5,p. 708-715.
 169. George M. Vaughan J. In vitro cell migration as model for delayed hypersensitivity .// Clin. Immunol. and Immunopathol. 1989,vol. 12, N 1, p: 119 -126.
 170. Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma.- Washington6 1991.- P. 136.

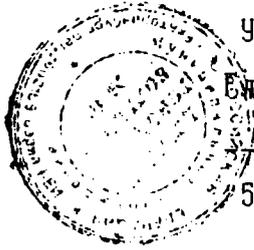
171. Hoffman T., Ferrarini M. The role of natural Killer cells in survival functions of large lymphocytes including regulation of cell proliferation.// *Ibid.* 1983.- Vol. 29.- N 2.- p. 323-331.
172. Henry R.L.,Hodges I.G.C., Milner A.D. et al. Respiratory problems 2 uearsaftter bronchiolitis in infancy.// *Arch. Dis, Childh.*- 1983.- Vol.58.- N 9.- P. 713-716.
173. Henderson F.M., Clyde W.A., Collier A.M. et al. The etiologic and epidemiologic spectrum of bronchiolitis in pediatric practice.- *J. Pediatr.* 1979, vol. 95, N 2, p.183-190.
174. Horn M.E., Brain E.A., Gregg I. Respiratory viral infection and wheezy bronchitis in childhood.- *Thorax*, 1979, vol. N 1 , p.23-28.
175. Isaaks D., Clarke J.R., Tyrell H.B. Selective infection of lower respiratory virus in children with recurent respiratory tract infection.- *Brit. med. J.* 1982, vol. 284, N 6331, p. 1746-1748.
176. Ishizaka K., Ishizaka T. Structural and biologic characteristics of Ig E.- In: *Allergy unmasked. A new understanding.* Medical Education Dynamics. Woodbridge, N.Y.,USA6 1979, p. 20-25.
177. Ishizaka K.Regulations of the Ig E response.- *Behring Inst. Mitt.*,1981, vol. 68, N 1, p. 7-18.
178. Ishizaka K., Sanders K. Formation of Ig E binding factors by human T lymphocytes. - *J. Immunol.*- 1982, vo. 126, N 15, p. 1692 - 1696.
179. Jonson M.A., Drew W.L., Robertson M. - Branhamella/ Neisseria/ catarrhalis a lower respiratory tract patogen?- *J. Clin. Microbiol.*, 1981, vol. 13, N 6, P. 1066-1069.

180. Kaliner M.A. Mast cell- derived mediators and bronchial asthma/ Symposium, Hamilton, 1979,1980, p. 175-179.
181. Kaul T.N., Welliver R.C., Wong D.T. et al. Secretary antibody respons to RS- virus infection.- Amer. J Dis. 19916 vol. 1356 N 1 p. 1013-1016.
182. Kau A.B.// J. Allerg. Clin. Immunol. 1991.- Vol. 87, N 5, p. 893.
183. Kjellman N., Businco L. // ETAC Science.- UCB.- 1994.-N 2. - P. 7-8.
185. Kostrouchova M., Hlouskova Z. Uvona bunecne imuniti y etio- patogenezi obstruk. bronchititaly v detskem veku.// Ges. Pediatr. - 1989.- T.44.- N 7. c. 406-409.
186. Kolski G.B. The use theophylline clearabs in pediatric status asthmaticus./ Amer. J. Dis. Child.,1987, vol. 141.- N 3, p. 282-287.
187. Koskela M. Serum antibodies to pneum. C polysaccaccharide in children: response to acute pneumococcal otitis media or to vaccination.// Pediatr. Infect. Dis.J.- 1987.- Vol. 6.- P. 519-526.
188. Kerry R., Scrutton M.C. Platelet beta - adrenoceptors.// Br. J. Pharm.-1983.- Vol. 79.- P.681-691.
189. Kelton J.G. Antiplatelet agents>//Clin. Pharm. -1983.- Vol. 12.- p. 311-354.
190. Marx J.L. The leukotrienes in allergy and inflammation.// Science, 1982, 215,N 12, p. 1380-1383.
191. Milner A.D., Henry R.L. Acute airway obstruction in children unde 5.- Thorax, 1982,vol. 37,N 9,p 641-645.
192. Mok J.G., Simpson H. Outcome of acute lower respiratory tract infections in infancy.- Brit. med. J., 19826 vol. 285, p. 333-337.

193. Mallin W., Pongratz-roder M., Pinter H7 et al.// Acta med. austral.-1991.- Vol. 18, N 2.- P. 75.
194. Orgel H.A. Genetic and developmetal aspects of Ig E.- Pediatr. Clin. N.Amer., 1985,vol. 229, p.17-23.
195. Nadel G.A. Autonomic regulation of airway submucosal gland secretion.- Astra Pharm.,1980, p. 54- 58.
196. Morley J., Smith D.// Agents and Actions.- 1989.- Vol.26. - N 2.- P. 31-39.
197. Mancini G., Carbonare A.O., Haremans J.F. - Immunochemistry< 1965,v. 2,p. 235-254.
198. Levanon A., Kohn A. Changes in cell membrane microviscosity associated with absorbtion of fusing and nonfusing viruses.// FEBS Lett7.-1979.-Vol.85.- N 2.-P. 245-248>
199. Neijens L., Orosz M. Inflommatory mediator az asztma bronchiale pathogeneziseben .// Pneum. Lung. - 1983. Vol.40.- N 3.- P. 89 - 94.
200. O^Connor G.T., Sparrow D., Weiss S,T. The roul of allergy and nonspecific airway hyperresponsiveness in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease.// Amer. Rev. Resp. Dis. - 1987. Vol. 140, N 1, p. 225-252.
201. Scheinmann P., Benoist M.R.et al. Virus et asthme.-Ann. Pediatr., 1983, vol. 30, N 5, p. 311.
202. Scotti K. et al.Food allergy in fully brest-fed infants.- Clin. Allergy6 19906vol. 10, N 1,p 3-9.
203. Szentivany A. The conformational flexibility of adreno-receptors and the constitutional basis of atopy.// in: Asthma Series-26 1980, Basel, p. 9 - 15.
204. Stilmer - Gerard N.P. Parasympathetic stimujation as. a mechanism for platalet - activating factor induced contractile responses in the lung.// J. Pharm. exp. Ther.

1986.- Vol. 237.- P. 209 -213.

205. Welliver R.C. Viral infection and obstructive airway disease in early life.-Ped. Clin. N. Amer., 1983, vol.30, p. 819 - 828.
206. Wong Houk Boon et al. Acute bronchiolitis in infancy.- J. Singapore Pediat. Soc., 1983, vol. 25, N 3-4, p. 89 - 95.



УТВЕРЖДАЮ

Б.ч. врач 10 ГДКБ

Н.П. Попова (Попова Н.П.)

5" марта 1996 года.

А К Т

Внедрения результатов диссертационной работы Боярского С.Н. на тему: " Этиологические, патогенетические и клинические особенности бронхообструктивного синдрома у детей".

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе: зам. главного врача по лечебной части 10 ГДКБ к.м.н. Зеленцова В.Л., зав. пульмонологическим отделением Бугрова Ю.А., зав. лабораторным отделением Меледина Л.С. удостоверяем, что в 1988 году, в лабораторной и пульмонологической службе 10 ГДКБ внедрен метод определения функциональной активности тромбоцитов с использованием в качестве индукторов агрегации – адреналина, гистамина, алулента.

Использование результатов обследования больных обструктивным бронхитом, бронхиальной астмой позволило оптимизировать комплекс терапии, улучшить диагностический процесс.

Зам. глав. врача по лечебной

части, к.м.н. *Зеленцова* (Зеленцова В.Л.)

Зав. пульмон.отделением *Бугрова* (Бугрова Ю.А.)

Зав. лабораторным отд. *Меледина* (Меледина Л.С.)



УТВЕРЖДАЮ

Гл. врач 10 ГДКБ

Н.П. Попова (Попова Н.П.)

А К Т

Внедрения результатов диссертационной работы Боярского С.Н. на тему: "Этиологические, патогенетические и клинические особенности бронхообструктивного синдрома у детей".

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе: зам. главного врача по лечебной части 10 ГДКБ к.м.н. Зеленцова В.Л., зав. отделением физиотерапии Меньшикова Т.А., удостоверяем, что с 1993 года, в комплексе мероприятий по лечению детей, больных рецидивирующим обструктивным бронхитом, используется методика чередования синусоидальных модулированных токов и ультразвука на грудную клетку.

Использование данного метода улучшает эффективность проводимой терапии, уменьшает объем лекарственной нагрузки, дает стойкий клинический эффект у 91,4% процента, против 78,2% при использовании прочих методов.

Зам. главного врача по лечебной работе, к.м.н. *Зеленцова* Зеленцова В.Л.

Зав.отд. физиотерапии _____ (Меньшикова Т.А.)

УТВЕРЖДАЮ

Гл. врач 8 ГДКБ

 (Усова Л.А.)



А К Т

Внедрения результатов диссертационной работы Боярского С.Н. на тему: "Этиологические, патогенетические и клинические особенности бронхообструктивного синдрома у детей".

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе зам. главного врача по лечебной работе 8 ГДБ Покальчук Л.М., зав. отделением Бишаровой Л.Ф., удостоверяем, что с 1993 года, в лабораторно-диагностическом процессе используется метод определения состояния рецепторного аппарата бронхов, на модели тромбоцита, в комплексе диагностики заболеваний бронхолегочной системы протекающих с бронхообструктивным синдромом.

Использование данного метода позволяет целенаправленно проводить патогенетическую терапию с использованием адреномиметиков, антигистаминовых препаратов. Повышать качество диагностического процесса.

Зам. главного врача по лечебной работе,  (Покальчук Л.М.)

Зав.отд.  (Бишарова Л.Ф.)