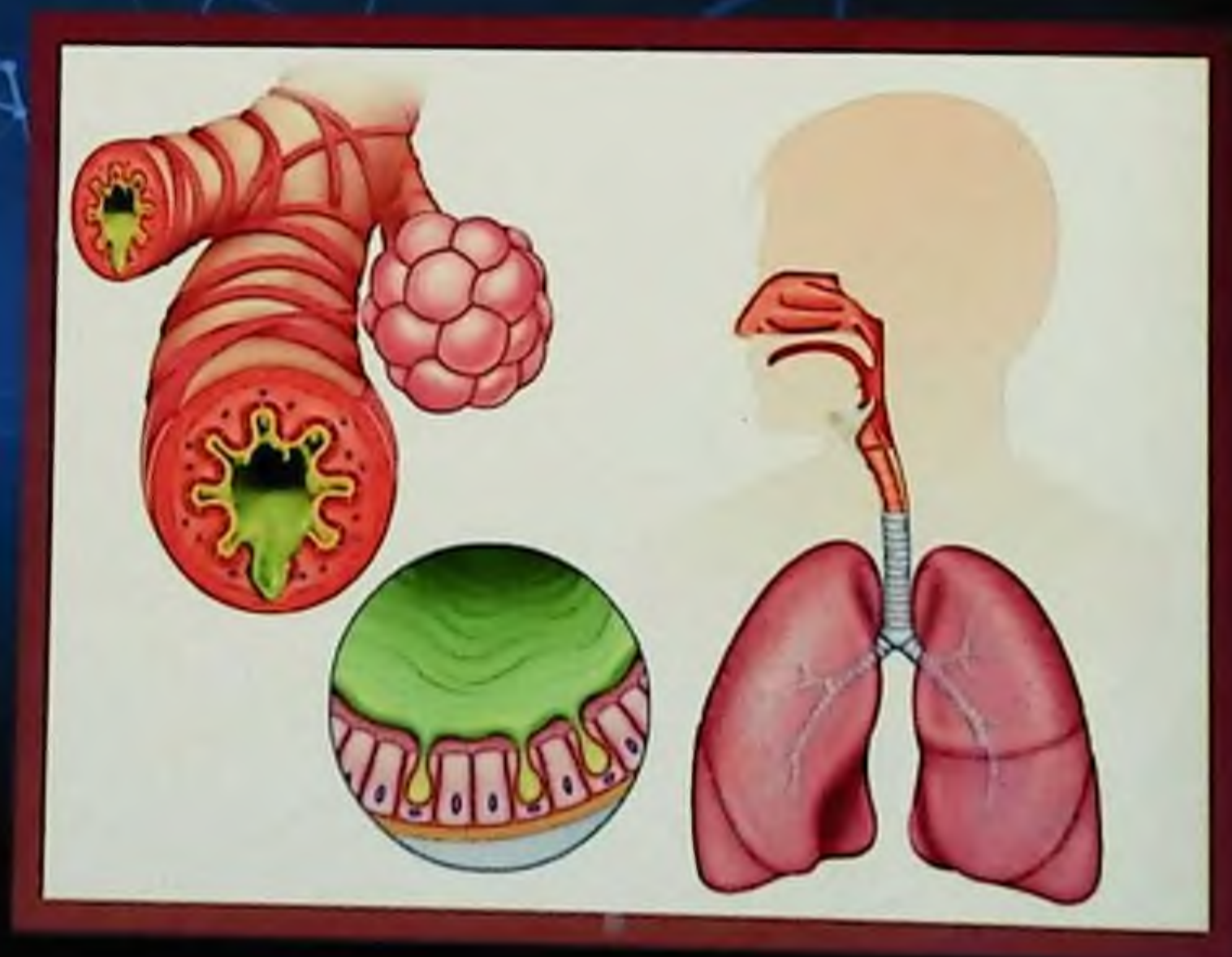


КУДРАТОВА ЗЕБО ЭРКИНОВНА
МУХАММАДИЕВА ЛОЛА АГАМУРАДОВНА
ТУРАЕВА НАФИСА ОМАНОВНА

**«ОСТРЫЙ ОБСТРУКТИВНЫЙ БРОНХИТ У ДЕТЕЙ
С АТИПИЧНОЙ МИКРОФЛОРОЙ»**



**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
МИНИСТЕРСТВО СРЕДНЕГО И ВЫСШЕГО
ОБРАЗОВАНИЯ**

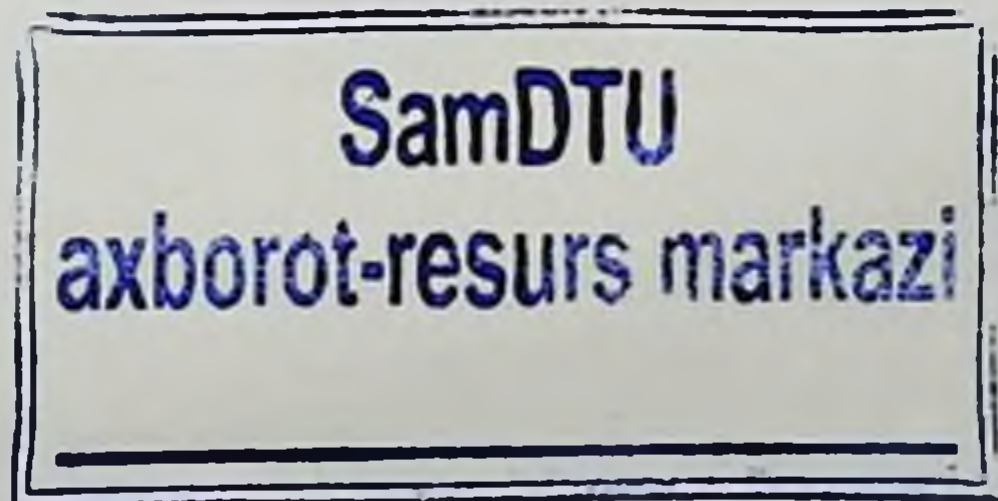


**КУДРАТОВА ЗЕБО ЭРКИНОВНА
МУХАММАДИЕВА ЛОЛА АТАМУРАДОВНА
ТУРАЕВА НАФИСА ОМАНОВНА**

**«ОСТРЫЙ ОБСТРУКТИВНЫЙ БРОНХИТ У ДЕТЕЙ С
АТИПИЧНОЙ МИКРОФЛОРОЙ»**

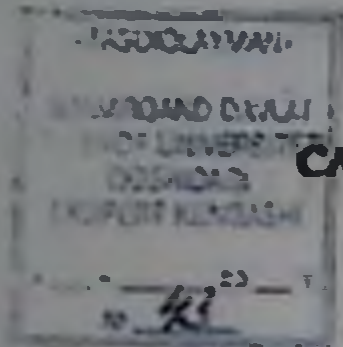
МОНОГРАФИЯ

ЗДРАВООХРАНЕНИЕ - 510000



ARTEX NASHR

САМАРКАНД – 2023



**САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ**

«СОГЛАСОВАНО»
Председатель Экспертного
совета при СамГМУ
Л.Р. Агабабич

« » 2023 г.



«УТВЕРЖДАЮ»
Проректор по научной работе и
инновациям СамГМУ
Ш.Х. Дюмуллаев

« » 2023 г.

КУДРАТОВА З.Э., МУХАММАДИЕВА Л.А., ТУРАЕВА Н.О

**«ОСТРЫЙ ОБСТРУКТИВНЫЙ БРОНХИТ У ДЕТЕЙ С АТИПИЧНОЙ
МИКРОФЛОРОЙ»**

МОНОГРАФИЯ

САМАРКАНД – 2023

УДК: 616.233-002-053.2

ББК: 54.12 О-76

Острый обструктивный бронхит у детей с атипичной микрофлорой.
Кудратова Зебо Эркиновна, Мухамадиева Лола Атамураловна, Турасва
Нафиса Омдиновна. ARTEX NASHR Самарканд: 2023-104 стр

В монографии обобщены данные литературы и многолетние исследования коллектива Самаркандского государственного медицинского университета посвященные вопросам диагностики, клиники, лечебной тактики острых обструктивных бронхитов у детей с атипичной микрофлорой. Монография предназначена для педиатров, врачей общей практики, магистров, клинических ординаторов и студентов медицинских институтов.

РЕЦЕНЗЕНТЫ:

**Руководитель отдела пульмонологии
РСНИИМЦ Педиатрии МЗ РУз,
д.м.н., профессор Шамсиев Ф.М.**

**Заведующая отделения прикладной
химии института технологий
и менеджмента Ашока, PhD, доцент Dr. Sana Fatma**

ISBN: 978-9943-9328-7-6

© ARTEX NASHR, 2023

© Кудратова Зебо Эркиновна, Мухамадиева Лола Атамураловна, Турасва Нафиса Омдиновна

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ	7
ГЛАВА. I. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ОСТРОМ ОБСТРУКТИВНОМ БРОНХИТЕ У ДЕТЕЙ.	9
1.1. Этиологическая структура острых обструктивных бронхитов у детей на современном этапе.....	9
1.2. Клиническое течение острых обструктивных бронхитов у детей в зависимости от этиологических факторов.	15
1.3. Иммунологические аспекты острых обструктивных бронхитов у детей.	18
1.4. Лабораторная и инструментальная диагностика ООБ у детей.	22
1.5. Принципы терапии хламидийной и микоплазменной инфекций...	23
ГЛАВА II. ОБЪЁМ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	28
2.1. Объём исследования	28
2.2. Методы исследования Иммунологические методы исследования	29
ГЛАВА III. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ ОБСТРУКТИВНЫМ БРОНХИТОМ	34
3.1. Сравнительная общая характеристика обследованных детей с острым обструктивным бронхитом с и без атипичной микрофлорой.....	34
3.2. Клинические особенности ООБ у обследованных детей	39
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	43
4.1. Этиологическая структура обследованных детей с ООБ с атипичной микрофлорой.....	43
4.2. Клинические особенности течения ООБ с атипичной микрофлорой в зависимости от вида дифференцированной терапии.....	50

4.3. Показатели гуморального иммунитета у детей с ООБ атипичной микрофлоры в зависимости от вида дифференцированной терапии.....	55
4.4. Цитокиновый статус детей с ООБ атипичной микрофлорой после лечения.....	63
4.5 Иммунологические показатели у детей с ООБ атипичной микрофлоры в зависимости от вида лечения.....	64
4.6. Катамнестические наблюдения исследуемых групп	70
4.7. Показатели иммуноглобулинов А, М, G, Е и цитокиновый статус у детей с ООБ атипичной микрофлорой в катамнезе у обследованных больных.....	74
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	84
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	92
ИСТОЧНИК ЛИТЕРАТУРЫ	93

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АЦЦ**- ацетилцистеин
БО-бронхообструкция
ВОЗ- Всемирная организация здравоохранения
ЦНС-центральная нервная система
РС-вирус-респираторно синтициальный вирус
ОБ-обструктивный бронхит
ООБ- острый обструктивный бронхит
ОРВИ-острая респираторная вирусная инфекция
ЭКГ-электрокардиография
ИФА-иммуноферментный анализ **МАТ**- моноклональные антитела
ПАТ- поликлональные антитела
ППЦНС-перинатальное поражение центральной нервной системы
ДН-дыхательная недостаточность
СОЭ-скорость оседания эритроцитов
СямГМУ-Самаркандский государственный медицинский университет
СФРНЦЭМП-Самаркандский филиал республиканского научного центра экстренной медицинской помощи
УЗИ- ультразвуковое исследование
ОРЗ-острые респираторные заболевания
ПЦР- полимеразная цепная реакция
ИФА-иммуноферментный анализ
ИП- индекс позитивности
ОП- оптическая плотность
ХИ-хламидийная инфекция
МИ-микоплазменная инфекция
INF -интерферон
ИНФ- интерферон
IgA- иммуноглобулин А
IgM- иммуноглобулин Е

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день неуклонный рост количества заболеваний респираторной системы является самым актуальным направлением современной педиатрии. Заболевания нижних дыхательных путей характеризуются различными клинико-морфологическими проявлениями, зачастую приводящими к бронхиальной обструкции. По данным последних исследований «.....бронхообструктивный синдром является первоначальным проявлением различных патологических состояний органов дыхания, в 30-50 % случаев определяет тяжесть течения основного заболевания и его прогноз»¹. В настоящее время актуальны раяия диагностика острого обструктивного бронхита атипичной этиологии у детей, выявление факторов риска, назначение этиопатогенетической терапии для профилактики рецидивов с учетом особенностей клинико-лабораторных проявлений и профилактика заболевания относятся к числу задач, требующих решения в медицине.

Во всем мире проводится ряд научных исследований, направленных на применение современных методов диагностики для определения этиологических факторов острого обструктивного бронхита у детей и совершенствование методов этиологического лечения. В связи с этим, проведение научных исследований по своевременному выявлению этиологического фактора острого обструктивного бронхита у детей, характеристике анамнестических и данных особенностей клинического течения, показателей цитокинов и гуморального иммунитета, определению их взаимосвязи, разработке этиопатогенетических методов лечения, а также совершенствованию комплекса мероприятий по внедрению эффективных методов лечения имеет важное значение.

В стране реализуются комплексные меры, направленные на развитие медицинской сферы, в частности раннюю диагностику бронхо-легочной патологии, совершенствованию методов лечения и профилактики заболевания и достигнуты определенные результаты. В связи с этим определены такие задачи, как «...повышение уровня доступности качественных медицинских услуг для матери и

¹Охотникова Е. Н. и др. Бронхообструкция у детей: многообразие причин, многоликость проявлений, сложности диагностики и выбора индивидуальной терапии //Педиатрия. Восточная Европа. - 2018. - Т. 6. - № 3. - С. 440-458.

ребенка, оказание им специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи, реализация комплексных мер по снижению младенческой и детской смертности»². Исходя из этих задач, необходимо определить частоту атипичной микрофлоры при остром обструктивном бронхите атипичной этиологии у детей, проанализировать заболевания, возникающие у их матерей во время беременности, определить особенности клинического течения заболевания, выявить нарушения в иммунной системы (иммуноглобулины IgA, IgE и провоспалительные цитокины IL-1 β , IL-6, IL-8 и INF- γ), разработанные алгоритм диагностики и схемы лечения позволят предотвратить инвалидизацию и рецидив заболевания, вызванного осложнениями заболевания.

² УП-5590 от 7 декабря 2018 года «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан».

ГЛАВА. I. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ОСТРОМ ОБСТРУКТИВНОМ БРОНХИТЕ У ДЕТЕЙ.

1.1. Этиологическая структура острых обструктивных бронхитов у детей на современном этапе.

На сегодняшний день в патологии детского возраста заболевания органов дыхания занимает первое место, оказывая значительное влияние на младенческую смертность и формированию стойких отклонений в состоянии здоровья детей [5,7,59,80], среди которых значительная роль отводится острым обструктивным бронхитам частота которых зависит от периода года, места проживания, эпидемиологической обстановки [3,34,61].

Заболевания нижних путей органов дыхания характеризуются различными клинико-морфологическими проявлениями, что вызвано анатомо-физиологическими особенностями детского организма, зачастую приводящие к бронхиальной обструкции и этиологическим агентом заболевания. Нередко бронхообструктивный синдром является первоначальным проявлением различных патологических состояний органов дыхания, в тоже время определяет, как тяжесть течения основного заболевания, так и его прогноз [19,67,69,101].

По мнению ряда исследователей на развитие ООБ значительное влияние оказывает преморбидный фон: аллергические заболевания, перинатальная патология ЦНС, рахит, нарушения питания, нерациональное вскармливание, частые простудными заболеваниями, наследственная патология бронхолегочной системы [99,107].

По данным Ачиловой Д.Н. (2019) и других исследователей к развитию ООБ способствует неблагоприятная экологическая ситуация и курение родителей в семье. Под действием табачного дыма происходит усиление гиперсекреции бронхиальных желез слизистой оболочки бронхов, в результате которого нарушается мукоцилиарный клиренс, вследствие чего идет замедление оттока слизи по бронхам и развивается деструкция эпителия бронхов [3,120,121].

В настоящее время неблагоприятная экологическая обстановка окружающей среды является достаточно важным этиологическим фактором в формировании ООБ у детей [80,104].

Имеются работы, в которых доказывается, что у детей, родители которых злоупотребляли алкоголем, может развиваться алкогольная фетопатия, при которой снижается или вовсе исчезает тонус бронхов, нарушается мукоцилиарный клиренс, замедляются развитие защитных иммунологических реакций, что способствует развитию бронхообструктивного синдрома. Органические и неорганические вещества окружающей среды оказывают токсическое, сенсibiliзирующее воздействие на слизистую оболочку респираторного тракта, способствуя патологии дыхательных путей. У детей раннего возраста высокая частота встречаемости инфекций дыхательной путей обусловлена степенью развития иммунной системы, высокой контагиозностью с вирусными агентами, не сформированностью и нестойким иммунитетом к ним [3,62,64,118].

Общепринято, что основными этиологическими факторами развития ООБ у детей является респираторная вирусная инфекция [6,23,68].

Острый обструктивный бронхит является полифакторным заболеванием, в основном обусловленными патогенными микроорганизмами, а также химическими и физическими факторами [7,44,57,59].

Многие авторы в своих научных работах указывают на то, что в период эпидемических вспышек ОРВИ показатели заболеваемости острыми обструктивными бронхитами у детей достигают пиковых значений [50,69,79,83, 96].

У большинства детей дошкольного возраста после ООБ последующие ОРВИ протекают с явлениями бронхообструктивного синдрома, то есть заболевание зачастую переходит в рецидивирующий характер [109].

В последнее время в 30-50% случаев ООБ переходят в рецидивирующую форму и в 15-30% развивается бронхиальная астма [71,110,116,119].

Термин "атипичные возбудители" в первый раз появился в пульмонологии, а со временем внедрившийся в других областях медицины. Заболевания, вызванные атипичной микрофлорой в частности *Chl. Pneumoniae* и *Myc. Pneumoniae* проявлялись атипичным течением клинической симптоматики, с незначительно выраженными клиническими, аускультативными,

рентгенологическими и лабораторными показателями, не поддающиеся терапии антибиотиками пенициллинового и цефалоспоринового ряда [75,76, 110,113].

Этиологическая роль атипичной микрофлоры в развитии ООБ в определённой степени обусловлена внутриклеточным характером существования этих возбудителей [11,16,20,26,32,33,41].

В результате многочисленных исследований, были выявлены структура и морфология атипичных возбудителей, изучены факторы патогенности, определено таксономическое положение возбудителя, определены особенности клинических проявлений, варианты течения, а также принципы терапии, так каждая из этих инфекций стала приобретать свойственные ей классические черты и определённую клиническую картину [25,51,55,58].

В наше время хламидиозы и микоплазмозы остаются одним из наиболее распространённых инфекционных заболеваний в мире [72,110, 109,111,117].

Анализ зарубежной и отечественной литературы о роли вирусных и атипичных бактериальных возбудителей в развитии ООБ бронхов у детей дошкольного возраста, показал, что наиболее распространёнными из них являются хламидийная, микоплазменная, респираторно-синтициальная вирусная инфекции. Важной особенностью является микст инфекции и составляют от 20 до 70% заболевания, наложение которых могут сопровождается тяжёлым течением заболевания [106,109,120].

Chl. pneumoniae и *Myc. pneumoniae* являются внутриклеточными возбудителями, занимая второе и третье место в ряде возбудителей ООБ и нередко переходят в хроническую форму (74%) и тяжёлому течению заболевания [21], вследствие длительной персистенции и склонностью к рецидивированию воспалительного процесса в бронхах [65,66].

Chl. pneumoniae и *Myc. pneumoniae* при поражении дыхательных путей, зачастую приводят к затяжному течению, блокируют и парализуют механизмы мукоцилиарного клиренса, способствуя повышению реактивности бронхов и нарушают иммунорегуляцию [80,82,89,90].

У женщин фертильного возраста и у беременных широкая распространённость заболеваний урогенитального тракта хламидийной и микоплазменной инфекцией может располагать

высокой инфицированности этими микроорганизмами у детей раннего возраста, что предрасполагает создание предрасполагающие условия для развития заболеваний у новорождённых и в раннем детском возрасте [94,97,104,106].

Несмотря на полученные исследования о заболеваниях органов дыхания микоплазменной этиологии, сохраняется актуальность для педиатрии. Достижения многолетних исследований *M. Pneumoniae* позволили объяснить многие особенности микоплазменной инфекции. *M. Pneumoniae* имеют специфичность в том, что антигенную структуру агента организм человека распознает не всегда. В настоящее время имеются убедительные данные о формировании ООБ при респираторном микоплазмозе [75,86,87,95, 96,110,117,119,120].

Входными воротами для *M. Pneumoniae* являются слизистые оболочки верхних дыхательных путей, при этом, при респираторном микоплазмозе отмечается снижение значительной степени очищающей функции дыхательных путей от слизи и другой чужеродной микрофлоры сроком от 1 года до 3 лет после перенесённого заболевания, а также снижение функциональной системы дыхательных путей и мукоцилиарной активности эпителия бронхов, что повышает степень инвазивности агента, приводит к образованию реинфекции и проникновению патогенной микрофлоры, микст-инфицированию [13,24,78].

Романовская О.Ф и др. приводят данные в своих работах, что *M. Pneumoniae* являются прокариотами и условно-патогенными микроорганизмами, имеющиеся малые размеры, малый геном, не имеют ригидную клеточную стенку, это способность делает их более защищенными от воздействия иммунных как гуморальных, так и клеточных механизмов защиты организма. Отсутствие ригидной клеточной стенки данного возбудителя обуславливает не только их полиморфизм клеток, но их устойчивость к антибиотикам пенициллинового ряда [57,74,75].

Г.А. Самсыгина (2019) указывают на то, что коинфекции *M. Pneumoniae* и РС-вируса приводят к более выраженным гистологическим изменениям с деструкцией эпителия трахеи. Хламидийно-микоплазменная ассоциация в свою очередь характеризуется более тяжелым течением, при котором механизмы такого взаимовлияния остаются не раскрытыми [80].

Myc. Pneumoniae отличаются от *Chl. Pneumoniae* тем, что паразитируют на мембране эукариот, что определяет патогенез развития заболевания. В настоящее время известно более 100 видов *Myc. Pneumoniae*, из которых 14 видов поражают человеческий организм. Однако особый интерес вызывает *Myc. Pneumoniae* которая обладает наибольшей патогенностью, являющегося возбудителем респираторного микоплазмоза составляя до 16% при острых респираторных заболеваниях у детей [78,79,98].

Микоплазменная инфекция преобладает у детей дошкольного и школьного возраста и регистрируется у 9,8% детей до 1 года, у 21,1% -1-2 лет, у 44,4% -3-6 лет и у 61,6% детей старше 7 лет. Заболевание встречается круглогодично, летом встречаемость считается редкой. Источником инфекции являются больные в острой фазе заболевания или люди с бессимптомным течением заболевания. Путь передачи: воздушно-капельный, инкубационный период составляет в среднем до 3-11 дней (иногда до 3 недель). Ребёнок может заразиться от инфицированной мамы во время родов, проходя по «заражённым» родовым путям. У детей и у взрослых микоплазменная инфекция протекает по разному, например у детей чаще всего поражается бронхо-лёгочное древо, развивается воспаления глотки, носа, бронхов и лёгких. Частота заболеваемости и тяжесть течения зависит в первую очередь от состояния иммунной системы ребёнка, так дети с «низким иммунитетом», инфицированные *Myc. Pneumoniae* болеют чаще и проходит тяжелее. Дети обычно могут заразиться микоплазменной инфекцией в дошкольных учреждениях, школе или в местах скопления, передаваясь воздушно-капельным путём [12,42,63,75].

После заражения микоплазменной инфекцией в организме формируется специфические гуморальные и клеточно-иммунные реакции, которые направлены на элиминацию возбудителя. Однако, состоявшийся иммунитет при этом непродолжителен, в результате чего не исключено повторное заражение [13,21].

В последние десятилетия, проведённые исследования показывают о существенных изменениях микробного спектра инфекций дыхательных путей, а также о повышении роли *Chl. Pneumoniae* в развитии ООБ [8,9].

Инфицирование *Chl. pneumoniae* обычно происходит в дошкольном и школьном возрасте, а реинфицирование может

произойти в любой период последующей жизни. У детей в 21-35% случаев в возрасте 5-14 лет *Chl. Pneumoniae* является этиологическим возбудителем ООБ, у подростков и лиц в 19-23 года - в 16-20% случаев [21,26,37,76].

Имеются работы, в которых указываются, что *Chl. pneumoniae* вследствие высокой тропности к эпителию дыхательных путей, нарушая защитные функции, способствуют риску инфицирования бронхов патогенными микроорганизмами, проникновения через слизистую оболочку бронхов аллергенов и токсических веществ. Главной особенностью является то что, структура клеточной стенки *Chl. pneumoniae* имеет своего рода сходства с грамотрицательными бактериями. Как было сказано выше, *Chl. pneumoniae* имеют тропность к ворсинчатому эпителию бронхов и совершенно обездвиживают ворсинки в течение 48 ч после инфицирования. Одновременно в клинической картине возможны манифестация ООБ [41,46,48].

В последние годы значение *Chl. pneumoniae* в структуре респираторной инфекции у детей повысилась. Возбудитель малотоксичен, поэтому при развитии заболевания симптомы токсикоза не выражены. Характерными признаками являются длительный кашель (до несколько недель), возможен приступообразный характер. Аускультативно выслушиваются разно калибрные влажные хрипы. Рентгенологически обнаруживаются усиление лёгочного рисунка и инфильтративные затемнения. Инфицирование детей чаще происходит от матерей страдающие урогенитальным хламидиозом, которые могут являться источником заражения детей, что может явиться дифференциально-диагностическим критерием заболеванием [57,58,59].

После микоплазменной или хламидийной инфекцией, у детей повторные респираторные заболевания, зачастую протекают с БОС и затяжным, рецидивирующим течением. Данный факт, вероятно, связан с изменённой иммунологической реактивностью и снижения резистентности к возбудителям возникшей при заболевании, создающих благоприятную среду для персистенции микроорганизмов, способствующих хронизации и формирования осложнённого течения заболевания. Антибактериальная терапия заболевания у большинства больных при временном подавлении

активности и роста возбудителей, не способствует коррекции возникших иммунологических изменений, повышая вероятность рецидивирующего течения заболеваний. Большинство авторов доказывают, что ООБ вызванные хламидийной и микоплазменной инфекцией по характеру течения заболевания отличается тяжёлым течением, но при этом механизмы приводящего к тяжёлому течению остаются полностью не исследованными, сохраняются проблемы, связанные с диагностикой и лечением [51,63,71,72,78,86,90].

Представляет интерес дальнейшее изучение факторов риска и клинико-иммунологических особенностей ООБ с атипичной микрофлорой у детей, требующего дальнейшего исследования с использованием современных диагностических критериев позволяющих использовать их для обоснования обследования [81,100,116].

Таким образом, не подлежит сомнению дальнейшего изучения воздействия атипичной микрофлоры (*Myc. Pneumoniae*, *Chl. pneumoniae*) на клинико-иммунологическую картину ООБ в детском возрасте.

1.2. Клиническое течение острых обструктивных бронхитов у детей в зависимости от этиологических факторов.

Общеизвестно, что воспалительный процесс в бронхах у детей в раннем возрасте проявляется в основном острым обструктивным бронхитом и острым бронхиолитом [6].

Острый обструктивный бронхит характеризуется воспалением слизистой оболочки бронхов и развитием за счёт более глубокого отёка и явлений гиперплазии слизистой оболочки, закупорки дыхательных путей, гиперсекреции слизи или развития спазма бронхов. У детей дошкольного возраста обструкция главным образом обусловлена гиперсекрецией вязкой и густой слизи, а также гиперплазией слизистой оболочки. Спазм бронхов более выражен для детей старше 4 лет [5,6,7,108].

Следует подчеркнуть, что большинство исследователей оценивает бронхообструктивный синдром, как патофизиологическое понятие, характеризующее нарушение бронхиальной проводимости на фоне острых и хронических заболеваний дыхательных путей [2,15]. В англоязычной литературе

бронхиальная обструкция обозначается как «wheezing» - синдром свистящего дыхания [40,103].

Для ООБ характерно развитие обструктивного синдрома на 1-3 день, катаральными проявлениями. Мучительный спастической кашель, продолжающийся около 10-14 дней, одышка экспираторного характера, шумное, свистящее дыхание, оральные хрипы являются основными клиническими симптомами заболевания. У детей раннего возраста клиническая картина ООБ характеризуется синдромом нарушения бронхиальной проходимости с наличием непродуктивного кашля, выраженных катаральных проявлений, одышки смешанного или экспираторного характера, перкуторно отмечается коробочный звук, а при аускультации феномен удлинённого выдоха, экспираторные сухие хрипы, иногда разнокалиберные влажные хрипы диффузного характера. Локализация аускультативных изменений чаще обнаруживается с двух сторон, у 8-10% обследуемых возможны локализация аускультативных изменений в подмышечных и подлопаточных областях. БОС продолжается 4-10 дней, с постепенным исчезновением, параллельно ликвидацией физикальных изменениях лёгких [2,3,5,19,24,50].

Острый обструктивный бронхит клинически характеризуется симптомами дыхательной недостаточности: экспираторная одышка, дистанционные хрипы, цианоз носогубного треугольника, втяжение межреберий, участие вспомогательной мускулатуры лёгких. Чаще всего заболевание начинается постепенно на фоне удовлетворительного общего состояния ребёнка с редким сухим кашлем. Регистрируется повышение температуры, усиление катаральных явлений и развитие дыхательной недостаточности на 2-3 день от начала болезни. Постоянным симптомом у этой категории больных является обилие влажных и крепитирующих хрипов на вдохе и сухих свистящих хрипов на выдохе по всем легочным полям. Периоральный или генерализованный цианоз, дистанционные хрипы являются одним из важных признаков обструктивного бронхита. Выраженность дыхательной недостаточности определяет степень тяжести течения заболевания. Течение респираторной инфекции определяет степень интенсивности интоксикационного синдрома и температурной кривой [67,69,70,79,80,85,93].

Независимо от этиологического фактора, для БОС основными клиническими проявлениями являются мучительный кашель со скудной мокротой, одышка экспираторного характера с звучным свистящим дыханием, симптомокомплексом дыхательной недостаточности, появление в лёгких сухих свистящих и влажных разнокалиберных хрипов [18,40,44,59].

У детей первых месяцев жизни, ООБ протекает тяжело, зачастую с развитием острой дыхательной недостаточности II-III степени, у которых высока вероятность летального исхода, составляя при респираторно-синцитиальной инфекции до 1%, а при парагриппозной и аденовирусной - до 4-7% от числа госпитализированных больных. У детей 5-7 лет повторные случаи развития ООБ достигают до 50% [43,101].

Несмотря на все исследования по изучению формирования ООБ у детей, вопрос о причинах развития его рецидивов остаётся открытым. Остаются малоизученными вопросы изучения факторов риска возникновения, возрастных и клинических особенностей течения ООБ в зависимости от этиологии атипичной инфекции [64]. Не определена значимость клинико-иммунологических особенностей течения смешанных вирусно-бактериальных инфекций, включающих основные агенты в этиологической структуре рецидивирующих обструктивных бронхитов у детей [7,47,55].

Таким образом, приведённые результаты научных исследований в области ООБ атипичной этиологии разнообразны и противоречивы. Исследований по региональным особенностям структуры респираторными инфекциями, в том числе ассоциированными с ООБ, в доступной литературе немногочисленны. При подтверждении диагноза, отдавая приоритет лабораторным методам диагностики атипичной инфекции, мы зачастую сталкиваемся с неоднозначными результатами клинического течения заболевания, которые являются целью дальнейших исследований.

SamDTU

axborot-resurs markazi

1.3. Иммунологические аспекты острых обструктивных бронхитов у детей.

Современные аспекты этиологии и патогенеза ООБ учитывают развитие патологического воспалительного процесса в бронхах в результате воздействия факторов внешней и внутренней среды, в основном инфекционным, огромное значение имеют иммунорегуляторные механизмы организма [69,73].

В настоящее время сохраняется актуальность изучения цитокиновой регуляции при различных патологических состояниях, в том числе, при респираторных заболеваниях [61,62].

Показатели цитокинового профиля принципиально значимы для уточнения патогенетических важнейших звеньев острых обструктивных бронхитов у детей, необходимых для совершенствования диагностических и прогностических критериев заболевания, что необходимо для проведения оптимальной иммунокорректирующей терапии.

Регуляторная функция цитокинов заключается в регуляции эмбриогенеза, в том числе иммунной системы, регуляция основных физиологических функций организма; регуляции защитных реакций организма и, регуляции процессов регенерации тканей. Цитокины, взаимодействуя с другими звеньями иммунной системы улучшают метаболические процессы организма, что отражает состояние иммунного ответа. Цитокины крови связываются со специфическими рецепторами повреждая цитоплазматическую мембрану клеток, вызывая каскад патологических реакций, приводят к усилению или подавлению активности регулируемых генов [1,17,25].

При инфекционно-воспалительных процессах имеющим место при респираторной патологии цитокины оказывают воздействие на формирование патологического процесса. Цитокины, образуемые в клетках иммунной системы, выполняют медиаторную функцию, межклеточную кооперацию, тем самым участвуют и регулируя воспалительный и иммунный ответ [25].

Различают несколько видов цитокинов:

1.Интерлейкины выполняющие гуморальную связь между лейкоцитами;

2. Интерфероны – они выполняют защищают организм от вирусов;

3. Колонистимулирующие факторы они необходимы для продукции форменных элементов крови;

4. Факторы некроза опухолей выполняют противовоспалительную, иммуностимулирующую и гемопозитическую функцию;

5. Факторы, трансформирующие рост клеток которые имеют противовоспалительные свойства, ингибируют антителообразования и дифференцировку цитотоксических клеток;

6. Ростовые факторы, сюда входят фибробластный, эпидермальный и тромбоцитарные факторы роста, регенерации повреждённых тканей.

В зависимости от функции цитокины делятся на 2 группы: противовоспалительные (ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-2, ИФН- γ) и провоспалительные (ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α), а патогенные микроорганизмы и аллергены влияют на состояние цитокинового статуса. Таким образом, показателей цитокинового статуса отражает состояние иммунного ответа и ответную защитную реакцию организма [28,34,36].

Основой патогенеза воздействия атипичных инфекций является запуск цитокинового каскада, в виде провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, баланс которых определяет особенности течения и прогноз заболеваний [13,20.] На сегодняшний день достаточно подробно изучены иммунорегуляторные функции основных цитокинов при разнообразных инфекционных заболеваниях [110].

При обструктивном бронхите, для которых характерно развитие бронхиальной обструкции, патогенные микроорганизмы при взаимодействии с макрофагами, влияют на баланс цитокинов[1].

В настоящее время роль цитокинового профиля при ООБ атипичной этиологии у детей практически не изучалась. Однако изучение показателей цитокинов имеет значительную роль для определения различных звеньев патогенеза и улучшает диагностические возможности при ООБ у детей. Определение иммунных изменений у при ООБ может явиться достаточно значимыми критериями при проведении оптимальной

иммунокорригирующей терапии. Изучение данных вопросов позволяет определять группы риска рецидивирующего течения у детей с впервые возникшим ООБ, что определяло бы подход к оптимальным методам противорецидивного лечения у детей [10,23,60].

Важнейшую роль в патогенезе заболевания принадлежит активации медиаторов воспаления, в том числе интерлейкинам, которые стимулируют активацию тучных клеток, базофилов, эозинофилов и В-клеток [11,69].

В последние годы продолжают изучение значения интерлейкинов в развитии рецидивирующего течения ОБ. У детей определяется высокий уровень IL-8, IFN- β , при остром обструктивном бронхите, что свидетельствует о преобладании клеточной фазы иммунного ответа над гуморальным. Приведенные данные свидетельствуют, что иммунологическими маркерами острого обструктивного бронхита могут являться высокие значения IL-6, IL-8, что подтверждает значимость цитокинов в патогенезе бронхиальной обструкции [15].

Исследование провоспалительных цитокинов показало, что при ООБ у детей выявлялось повышение уровня ИЛ-8, ИЛ-1 β и ИЛ-4 при снижении α -ИНФ, что свидетельствует об угнетении клеточных механизмов иммунного статуса [34,36].

ИЛ-6 способствует пролиферации тимоцитов, В-лимфоцитов, активируя образование белков фазы воспаления [1,119].

При вирусемии ИФНа дифференцирует активированные антигенами Т-хелперы в Th 1-типа, отвечающих за клеточный иммунный ответ, таким образом создавая противовирусную защиту. Другой вид интерферонов ИФН- γ приводит к активации макрофагов, увеличивает продукцию противовоспалительных цитокинов и является антагонистом ИЛ-4, который способствует синтезу IgE. Считается, что при респираторных вирусных инфекциях выявляются изменения интерфероногенеза [22,31].

ИНФа, являясь одним из факторов врожденной иммунного ответа организма, реагирует на внедрение вируса, выполняя регуляторную функцию в сохранении гомеостаза в организме человека. ИФНа вследствие прямого противовирусного эффекта, подавляет рост и развитие внутриклеточных микроорганизмов, в

дальнейшем оказывая иммунорегуляторное воздействие, препятствуя апоптозу, что приводит к дифференцировке активированных антигеном Т-хелперов, способствуя созреванию функционально активных антиген презентирующих дендритных клеток [35,39].

Несомненно, нужно учитывать тот факт, что хламидии сами могут изменять реактивность организма - хозяина к возбудителям и тем самым могут влиять на течение инфекционного процесса и исход заболевания [21].

Многие зарубежные авторы приводят результаты лабораторных данных больных с хламидийной инфекцией. В общем анализе крови отмечается относительное уменьшение количества нейтрофилов и лимфоцитов, а также снижение моноцитарно-лимфоцитарного соотношения [26,41]

Доказано, что при респираторном хламидиозе развиваются местная выработка секреторного IgA, активация цитотоксических Т-лимфоцитов и образование антител классов IgM, IgA, IgG к хламидийному антигену [35,39].

При определении характера иммунологических нарушений (IgA, IgG, IgM) у детей с острым обструктивным бронхитом и оценке иммунокоррекции препаратом исмиген, выявлено нарушение иммунологической реактивности организма и показана эффективность терапии в отношении состояния иммунной системы у детей [35,39].

При лечении бронхолёгочной патологии у детей, необходимо учитывать патогенетическую направленность, в этой связи необходимо учитывать основные показатели иммунной статуса организма [36].

Интерфероны вырабатываются и находятся во всех ядродержащих клетках крови и слизистых оболочек, являются постоянными естественными факторами противоиной защиты человека, включающие иммуностимулирующие и противотивирусные механизмы [68,83].

При анализе интерферонового статуса при респираторных вирусных инфекциях доказано, что рекомбинантный интерферона альфа 2b с антиоксидантами позволяет нормализовать уровень продукции ИФНа, с повышением синтеза ИФН-γ [84,91].

Таким образом, имеющие исследования роли цитокинового статуса при остром обструктивном бронхите у детей, в зависимости от этиологического фактора свидетельствуют о противоречивости полученных результатов и необходимости дальнейшего изучения вопроса.

1.4. Лабораторная и инструментальная диагностика ООБ у детей.

Для диагностики синдрома бронхиальной обструкции проводятся общепринятые лабораторные и инструментальные методы. Для определения и уточнения степени выраженности бронхообструкции проводится оценка функционального состояния лёгких. К функциональным методам для дифференциальной диагностики бронхиальной обструкции проводятся методы спирографии. Однако проведение спирографии ограничено в педиатрической практике, особенно у детей младшего возраста, так как необходимо активного участия в исследовании ребёнка [111,114,119].

Метод пикфлоуметрии прост в исполнении, может использоваться в амбулаторных условиях, путём определения объёмной скорости воздуха во время форсированного выдоха, позволяет предугадать БОС до клинических проявлений, что может использоваться в мониторинге заболевания [56,113]. Также, как и метод спирографии использования пикфлоуметрии ограничивается возрастным диапазоном детей (не ранее 6 лет) [65,81].

Метод бронхофонографии который основан на анализе амплитудно-частотных характеристик спектра дыхательных шумов, путём фиксации кривой акустического шума, возникающего при дыхании, с последующей математической обработкой. Метод позволяет расширить функциональную оценку лёгких, получаемую рутинными методами обследования, объективно оценить тяжесть течения синдрома бронхиальной обструкции у детей [18,19].

Результаты исследования у детей показали высокую информативность бронхофонографии у детей в первую очередь с обструктивными нарушениями в респираторной системе. Установлены особенности и закономерности распределения

показателей бронхофонографии в зависимости от пола, возраста и нозологической формы заболевания [45].

Рентгенологическая картина лёгких при БОС не специфична, определяются изменения характерные изменения основного заболевания (бронхиты, бронхиолиты, бронхиальная астма) [5, 12, 81.].

В исследовании мокроты при бронхитах у детей в возрасте 3-6 лет определялся рост *Staphylococcus aureus*, в возрасте 7-12 лет - *Streptococcus pneumoniae*, в возрасте 13-18 лет - *Staphylococcus aureus*. Полученные данные можно использовать для выбора тактики лечения данной патологии. В острый период БОС при микроскопии мокроты могут обнаруживаться эозинофилы, нейтрофилы [89].

Таким образом, диагностика острого обструктивного бронхита с атипичной микрофлорой у детей должна быть комплексной, имеющиеся в настоящее время достаточно высоко специфичны и высокочувствительны, которые позволяют верифицировать этиологию заболевания и определять возможность раннего начала этиотропного лечения для улучшения прогноза заболевания.

1.5. Принципы терапии хламидийной и микоплазменной инфекций

В настоящее время, несмотря на продолжавшиеся исследования и совершенствование терапии лечения бронхитов, практикующие врачи зачастую сталкиваются недостаточной их эффективностью в клинической практике. Постоянно увеличивается устойчивость патогенных микроорганизмов, что связано в том числе с нерациональной антибактериальной терапией и свидетельствует о необходимости дальнейших исследований по совершенствованию тактики этиотропной и патогенетической терапии [14, 19, 21, 22,].

Определение этиологического фактора ООБ имеет решающее значение для проведения адекватной этиотропной терапии на ранних стадиях заболевания [11].

Развитие, течение и исход заболеваний вызванных *Chl. pneumoniae* и *Myc. pneumoniae* в значительной мере определяются состоянием детского организма, особенностями его гомеостаза, иммунологической реактивности, наличием сопутствующих

заболеваний, биологическими свойствами патогенного возбудителя, в том числе его способностью к длительной персистенции и многими другими факторами [16,32,33].

Рассматривая современные представления о роли возбудителей, диагностики и вопросы дифференциальной диагностики в зависимости от этиологического фактора, алгоритма стартовой антибактериальной терапии, автором отмечено, что в последние годы, сохраняется нерациональное использование макролидов и пероральных цефалоспоринов в стартовой терапии заболеваний дыхательных путей. Так при внебольничных пневмониях, применение β -лактамовых антибиотиков при атипичной пневмонии, проводившаяся у 81% больных оказались неэффективной [29,30,88].

Эффективность проведения этиотропной терапии при ООБ можно оценивать по ликвидации клинических симптомов заболевания, нормализации анализа гемостаза и элиминации возбудителя [77].

Сохраняется проблема рационального применения антибактериальной терапии, обусловленная верификацией диагноза ООБ, с учётом выявления новых и изменчивостью существующих этиологических агентов, в том числе и атипичной флоры [4,29].

Необходимо разрабатывать рациональные подходы назначения антибактериальных препаратов, при отсутствии которых или применения устаревших данных, существует риск неудовлетворительного прогноза заболевания и возникновения резистентных штаммов микроорганизмов, особенно при атипичной этиологии.

Лечение больных детей с хламидийной и микоплазменной инфекцией проводится с учётом региональной чувствительности, возраста, токсичности, переносимости для конкретного ребёнка, предшествующей и сопутствующей патологии и нозологической формы заболевания [78].

Мус. Pneumoniae и Chl. Pneumoniae имеют несколько общих свойств: они не могут быть выявлены обычными микробиологическими методами, являются облигатными или факультативными внутриклеточными паразитами и вызывают внелегочные симптомы и поскольку у них нет клеточной стенки пептидогликана, они не реагируют на β -лактамовые антибиотики.

Вместе с этим они отвечают на препараты ингибирующие синтез белка, такие как макролиды и тетрациклины, или на ингибиторы синтеза ДНК, такие как фторхинолоны [13,115].

Макролиды обладают способностью накапливаться в тканях и очагах поражения, необходимо учитывать, что наиболее интенсивно этот процесс происходит в миндалинах, лимфоузлах, лёгочной ткани, что определяет их выбор для лечения хламидиоза.

Значительно возросла роль макролидов в лечении заболеваний органов дыхания. Особенностью фармакодинамики макролидов является их длительный постантибиотический эффект. Наиболее широко используют 3 группы макролидов: 1-ая группа - 14-членные (эритромицин, олеандомицин, кларитромицин, рокситромицин); 2-ая группа 15-членные (азитромицин); 3-я группа - 16 членные (джозамицин, спирамицин, мидекамицин). Макролиды (азитромицин, джозамицин, рокситромицин, кларитромицин, мидекамицин, спирамицин), имеют бактериостатического при среднем и бактерицидном действии при высоких дозах препарата, в тоже время эффективны в отношении большинства грамположительных бактерий, анаэробов, спирохет, хламидий и микоплазм [27,82].

Макролидные антибиотики по-прежнему являются наиболее эффективными и часто используемыми препаратами против микоплазменной и хламидийной инфекции. *Myc. Pneumoniae* и *Chl. Pneumoniae* паразитирует вне клетки и не имеет клеточной стенки, основная цель которых подавить и нарушать синтез белка микроорганизма. Макролидный препарат первого поколения эритромицин был впервые использован для лечения *Myc. Pneumoniae* и *Chl. Pneumoniae* у детей, благодаря своим хорошим антибактериальным свойствам, в тоже время может вызывать более явные побочные реакции в пищеварительном тракте, даже вызывать флебит и местную боль, длительное лечение может вызвать поражение печени и почек [107,115].

Макролиды, при их длительном периоде выведения, сохраняют свою антибактериальную активность в течении 4-5 дней после проведения антибактериальной терапии. Поскольку хламидии и микоплазмы являются облигатными внутриклеточными паразитами, склонными к длительному персистированию в организме ребенка с транзиторной иммунологической

недостаточностью. В этой связи, однократные курсы макролидов не всегда приводят к эрадикации хламидийной и микоплазменной инфекций. Поэтому, при лечении почти всех форм хламидийной инфекции у детей показано применение иммуномодулирующих препаратов [105,120].

Однако с появлением штаммов *Myc. Pneumoniae* и *Chl. pneumoniae* устойчивых к макролидам, постепенно увеличивалось, а общая продолжительность лихорадочных дней, курс и время госпитализации детей увеличивались. При этом больше воспалительных реакций и осложнений [46,105,117]. В настоящее время макролиды в целом и кларитромицин, в частности, включены в рекомендации по терапии инфекции дыхательных путей, вызванных «атипичными» патогенами, что обусловлено, с одной стороны, высокой антимикробной активностью макролидов в отношении хламидий и микоплазм и отсутствием значимых проблем с резистентностью вышеуказанных патогенов, и с другой стороны - благоприятным профилем безопасности макролидов и возможностью применения у детей с самого раннего возраста [27,97,102].

В последние годы имеются исследования, свидетельствующие о нарушениях иммунного статуса при бронхолегочных заболеваниях и в ряде случаев наличие первичных и развитие вторичных иммунодефицитных состояний, что свидетельствует о необходимости проведения иммунокорректирующей терапии при ООБ у детей [39,54].

Среди иммуномодуляторов нового поколения особого внимания заслуживает отечественный препарат Галавит [49,70].

По данным литературы, Галавит имеет иммуномодулирующее и противовоспалительное свойства, что связано с регуляцией функционально-метаболическую активность клеток врожденного и приобретенного иммунитета. Действие препарата восстанавливает фагоцитарную активность моноцитов и макрофагов, повышает бактерицидную активность нейтрофилов и цитотоксическую активность НК-клеток. Применение Галавита усиливает резистентность организма к инфекционным заболеваниям как бактериального, так и вирусного генеза, ускоряет элиминацию патогенного агента из организма, сокращая частоту, и длительность заболевания. Происходит усиление и улучшение функциональной

активности антител, улучшается выработка интерферонов (ИНФ- α , ИНФ- γ). При воспалительных заболеваниях Галавит в среднем на 6-8 часов ингибирует патологический синтез фактора некроза опухоли- α , интерлейкина-1, интерлейкина-6 и других провоспалительных цитокинов, их цикличность, а также снижая интоксикационный синдром у больных [52,54,92].

Однако, данных об использовании Галавита в сочетании с Кларитромицином детям с обструктивным бронхитом и о влиянии его на состояние клеточного и гуморального иммунитета в доступной нам литературе обнаружено не было. В связи с этим, целью нашего исследования было - оценить эффективность Галавита на клинико-иммунологические показатели у детей с острым обструктивным бронхитом.

Своевременно не диагностированная и не леченная атипичная флора у детей с ООБ приводит к повторному эпизоду и затяжному течению заболевания, повторной госпитализации, что требует дополнительных экономических затрат и может привести к неблагоприятным исходам с возможностью развития хронических заболеваний.

В настоящее время актуальность исследований у детей ООБ с атипичной микрофлорой заключается в определении и совершенствовании диагностических и прогностических клиническо-лабораторных методов исследований, совершенствования терапевтических мероприятий с целью формирования персонализированного подхода ведения больных [53,58].

Резюмируя обзор литературных источников, нами сделаны выводы, что интерес к ООБ с атипичной микрофлорой в детском возрасте весьма актуален. Несмотря на внедрение современных методов диагностики, изучения закономерностей клинико-иммунологических изменений, они ещё остаются недостаточно изученными, что определяют необходимость исследований по оптимизации диагностики и терапии заболевания. Изыскание методов ранней диагностики и совершенствование эффективности лечения могут быть приняты в качестве приоритетного направления государственной политики в здравоохранении.

ГЛАВА II. ОБЪЁМ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

2.1. Объём исследования

Работа выполнена в Многопрофильной специализированной детской хирургической клинике Самаркандского государственного медицинского университета и в отделении педиатрии Самаркандского филиала Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи. Обследовано 365 детей с острым обструктивным бронхитом в возрасте от 5 месяцев до 6 лет среди, которых было отобрано 90 больных с положительным иммуноферментным анализом на хламидии и микоплазмы (1 группа), а также ретроспективно изучены истории болезней 90 детей с ООБ без атипичной микрофлорой (2 группа) средне тяжелым и тяжелым течением заболевания. Эти дети были госпитализированы в Многопрофильную специализированную детскую хирургическую клинику СамГМУ, СФРНЦЭМП, и находились под нашим наблюдением за период 2020-2022 годы. Всем больным были проведены общеклинические методы исследования, рентгенография грудной клетки, иммунологические методы исследования.

Верификацию диагноза ООБ проводили по требованиям ВОЗ и классифицировали по международной классификации болезни МКБ-10.

В постановке диагноза заболевания учитывали анамнестические, клинические, лабораторные, инструментальные данные обследования больных. Для оценки иммунного статуса детей с острым обструктивным бронхитом применяли иммунологические методы исследования.

Всем больным проведены клиничко-иммунологические, лабораторные и функциональные (ЭКГ, рентгенография) исследования. Об инфицированности возбудителями персистирующих внутриклеточных инфекций (*Chlamidia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*) судили по результатам иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием стандартного коммерческого набора реактивов «ООО ХЕМА набор реактивов для медицинской диагностики» (Россия).

В зависимости от проведенной терапии дети 2 группы были разделены на 4 группы.

Первая группа (I) детей получала стандартную терапию.

Вторая группа (II) детей получала стандартную терапию и в качестве антибиотикотерапии был применён Кларитромицин. Кларитромицин назначали 2 раза в сутки внутрь из расчета детям 15 мг/кг курс лечения 7 дней.

Третья группа (III) получала стандартную терапию и иммуномодулятор «Галавит» в виде свеч и таблеток в зависимости от возраста больных. Галавит применялся подъязычно в дозе 1-2 таб ежедневно от 2-х до 4-х раз в сутки с продолжительностью 5 дней детям от 3 до 6 лет. А также применялся в виде свеч 1 раз в день в течение 5 дней.

Четвертая группа (IV) получала стандартную терапию Кларитромицином (назначали 2 раза в сутки внутрь из расчета детям 15 мг/кг курс лечения 7 дней) и иммуномодулятор Галавит (применялся подъязычно в дозе 1-2 таб ежедневно от 2-х до 4-х раз в сутки с продолжительностью 5 дней детям от 3 до 6 лет, в виде свеч 1 раз в день в течение 5 дней, затем через день ещё 5 свечей).

При улучшении состояния все дети получали физиотерапию: электрофорез на грудную клетку, вибромассаж.

Наблюдение за 90 детьми с ООБ атипичной микрофлорой проводилось в условиях стационара и консультативного диспансерного кабинета на протяжении первого года (через 6 месяцев после выписки из стационара). Эффективность терапии оценивали по динамике и темпу регресса клинической симптоматики, нормализации лабораторных и иммунологических показателей.

2.2. Методы исследования Иммунологические методы исследования

Нами были проведены иммунологические исследования показателей гуморального иммунитета, цитокинов и антитела к антигенам *Chl. pneumoniae* и *Myc. pneumoniae*. Иммунологические исследования крови проводились в лаборатории Многопрофильной специализированной клиники детской хирургии СамГМУ (главный врач д.м.н., профессор Ж.А. Шамсиев). Были изучены следующие показатели гуморального иммунитета крови (IgA, IgM, IgG, IgE) а также цитокинового статуса (INF- γ , IL-6, IL-8, IL-1 β). Иммунологические исследования проводили двукратно методом

иммуноферментного анализа при поступлении детей в стационар и через 6 месяцев после выписки из стационара.

Определение цитокинов (интерлейкинов) IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α , γ -INF.

Для определения цитокинов использованы тест наборы «Вектор-Бест» (Россия). Метод определения основан на трехстадийном «сендвич»-варианте твердофазного иммуноферментного анализа с применением пероксидазы хрена в качестве индикаторного фермента.

После завершения основных этапов работы, во все лунки добавляют 100 мкл раствора тетраметилбензидина плюс. Инкубируют в защищенном от света месте в течение 25 минут при комнатной температуре.

Останавливают реакцию добавлением 100 мкл раствора стоп реагента. Измеряют величину оптической плотности растворов в лунках стрипов на спектрофотометре вертикального сканирования в двухволновом режиме: при основной длине волны 450 нм и длине волны сравнения в диапазоне 620-655 нм. Количественная оценка результатов проводится методом построения калибровочной кривой вручную или с использованием коммерческой программы, отражающих зависимость оптической плотности от концентрации для стандартного антигена и позволяющих сравнение с ним исследуемых образцов.

Определение уровня IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α , γ -INF.

Первые моноклональные антитела (МКАТ) предварительно иммобилизованы на внутренних поверхностях ячеек твердых планшетов для ИФА. В первые два вертикальных ряда ячеек планшеты вносят по 100 мкл стандартов: А - 0 пг/мл исследуемого цитокина, В - 50 пг/мл, С - 250 пг/мл, D - 500 пг/мл, Е - 1000 пг/мл, F - 2000 пг/мл цитокина. В остальные ячейки вносят по 100 мкл образцов. Образцы и стандарты вносят в рекомендуемых буферах. Планшет инкубируют в течение 2 часов в термошейкере при 37 С и 700 об/ мин. После инкубации раствор из ячеек удаляется с помощью дозатора. Затем ячейки 5 раз промываются внесением 350 мкл промывочного раствора в каждую из них. По окончании промывки удаляются остатки жидкости из лунок, постукивая планшетом в перевернутом положении по фильтровальной бумаге. Затем в каждую лунку вносят по 100 мкл конъюгата №1.

Инкубируем в течении 60 мин в термошейкера при 37 С и 700 об/мин. После инкубации раствор из ячеек удаляется с помощью дозатора. Затем ячейки 5 раз промываются внесением 350 мкл промывочного раствора в каждую из них. По окончании промывки удаляются остатки жидкости из лунок, постукивая планшетом в перевернутом положении по фильтровальной бумаге. Затем добавляют по 100 мкл конъюгата №2. После этого проводят этапы отмывки и окраски. Иммуноферментные методы высокоспецифичные, быстры (время постановки иммуноферментного анализа составляет менее 5 ч) и относительно просты в исполнении. Порог чувствительности для таких тест-систем достигает 0,5 пкг/мл.

Определение иммуноглобулинов класса IgA, IgM, IgG, IgE

Для определения иммуноглобулинов класса IgA, IgM, IgG, IgE использованы тест наборы «ООО ХЕМА» (Россия). Определение общего иммуноглобулина класса А,М,С,Е основано на использовании «сэндвич»-варианта твердофазного иммуноферментного анализа. На внутренней поверхности лунок планшета иммобилизованы мышечные моноклональные антитела к общему IgA, IgM, IgG, IgE человека. В лунках планшета, при добавлении исследуемого образца, происходит связывание общего IgA, IgM, IgG, IgE, содержащегося в исследуемом образце, с антителами на твердой фазе. Образовавшийся комплекс выявляют с помощью конъюгата кроличьих поликлональных антител к IgA, IgM, IgG, IgE человека с пероксидазой хрена.

В результате образуется связанный с пластиком «сэндвич», содержащий пероксидазу. Во время инкубации с раствором субстрата

тетраметилбензидина (ТМБ) происходит окрашивание растворов в лунках. Интенсивность окраски прямо пропорционально концентрации общих иммуноглобулинов класса IgA, IgM, IgG, IgE в исследуемых образцах. Концентрацию общих иммуноглобулинов класса IgA, IgM, IgG, IgE в исследуемых образцах определяют по калибровочному графику зависимости оптической плотности от содержания общих иммуноглобулинов класса IgA, IgM, IgG, IgE в калибровочных пробах.

Определение IgM, IgG к антителам Chlamidia pneumoniae и Mycoplasma pneumoniae

Для определения IgM, IgG к антигенам *Chlamidia pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae* использованы тест наборы «ХЕМА» (Россия). Определение IgM, IgG антител к антигенам *Chlamidia pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae* основано на использование непрямого варианта твердофазного иммуноферментного анализа. На внутренней поверхности лунок планшета иммобилизован антиген- *Mycoplasma* и *Chlamidia*. Антитела из образца связываются с антигеном на поверхности лунки. Образовавшийся комплекс выявляют с помощью конъюгата мышинных моноклональных антител к IgM и IgG человека с пероксидазой хрена. В результате образуется связанный с пластиком «сэндвич», содержащий пероксидазу. Во время инкубации с раствором субстрата тетраметилбензидина происходит окрашивание растворов в лунках. Интенсивность окраски прямо пропорциональна концентрации специфических IgM и IgG антител к антигенам *Chlamidia pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae*. Концентрация IgM и IgG антител к антигенам *Chlamidia pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae* в исследуемых образцах рассчитывается по формуле:

$$\text{Cut off} = \text{ОПСр} + 0,2 \text{ ИП} = \text{ОПобразца} / \text{Cut Off}$$

Коэффициент вариации результатов определения содержания IgM и IgG антител к антигенам *Chlamidia pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae* в одном и том же образце сыворотки (плазмы) крови с использованием набора «*Mycoplasma* IgM- ИФА», «*Mycoplasma* IgG - ИФА», «*Chlamidia* IgM- ИФА», «*Chlamidia* IgG - ИФА» не превышает 8,0%.

Представленные методы исследования позволят раннему выявлению инфекционных агентов вызывающих ООБ с атипичной микрофлорой, способствует проведению адекватного лечения и во многом предопределяет его эффективность.

Вирусологические методы исследования

Определяемый фрагмент - специфический участок нуклеиновых кислот возбудителей острых респираторных вирусных инфекций человека: РНК респираторно-синцитиального вируса (human Respiratory Syncytial virus, hRSv), вирусов парагриппа 1, 2, 3 и 4-го типов (human Parainfluenza virus 1-4, hPiv), риновирусов (human Rhinovirus, hRv), ДНК аденовирусов групп В, С и Е (human Adenovirus В, С, Е, hAdv).

Реакции обратной транскрипции и ПЦР проводились с использованием коммерческих наборов «Реверта» и «Амплиценс-200» производства Россия.

Статистическая обработка результатов исследования осуществляли поэтапно:

1. Подготовкой материала к статистическому анализу
2. Собственно статистический анализ.

Анализ полученных данных включал расчет средней арифметической вариационного ряда (M) и ее стандартной ошибки (m). Достоверность различий, полученных в сравниваемых группах, оценивалась по t -критерию Стьюдента. Для выяснения степени взаимосвязи между изучаемыми показателями были рассчитаны коэффициенты парной корреляции (r).

Коэффициент корреляции Пирсона вычисляли по формуле:

$$r_{xy} = \frac{\sum x_i y_i - \bar{x} \cdot \bar{y}}{\sigma(x) \cdot \sigma(y)}$$

x_i — значение, принимаемые в выборке X , y_i — значения, принимаемые в выборке Y ; \bar{x} — среднее значение по X , \bar{y} — среднее значение по Y .

Оценка достоверности различий показателей сравниваемых групп (различия считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$):

- по качественным бинарным признакам-критерий Хи-квадрата с поправкой Йейтса.

ГЛАВА III. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ ОБСТРУКТИВНЫМ БРОНХИТОМ

3.1. Сравнительная общая характеристика обследованных детей с острым обструктивным бронхитом с и без атипичной микрофлорой.

Активно выявление этиологических факторов респираторных инфекций и разработка критериев своевременной диагностики и лечения является, с позиции клинической бронхологии, перспективным научным направлением.

Исходя из поставленных задач нами были изучены клинические особенности течения острых обструктивных бронхитов и больные дети были распределены на 2 группы: 1 группа дети ООБ без атипичной микрофлоры, 2 группа дети с ООБ с атипичной микрофлорой.

Среди обследованных мальчиков было несколько больше, чем девочек в обеих группах 62 (68,9%) и 54 (60,0%) соответственно, 28 (31,1%) и 36 (40,0%) соответственно. Как при некоторых других видах детской патологии, преобладание заболеваемости среди мальчиков, по видимому, связано с особенностями физиологии полов. (рис.3.1.1).

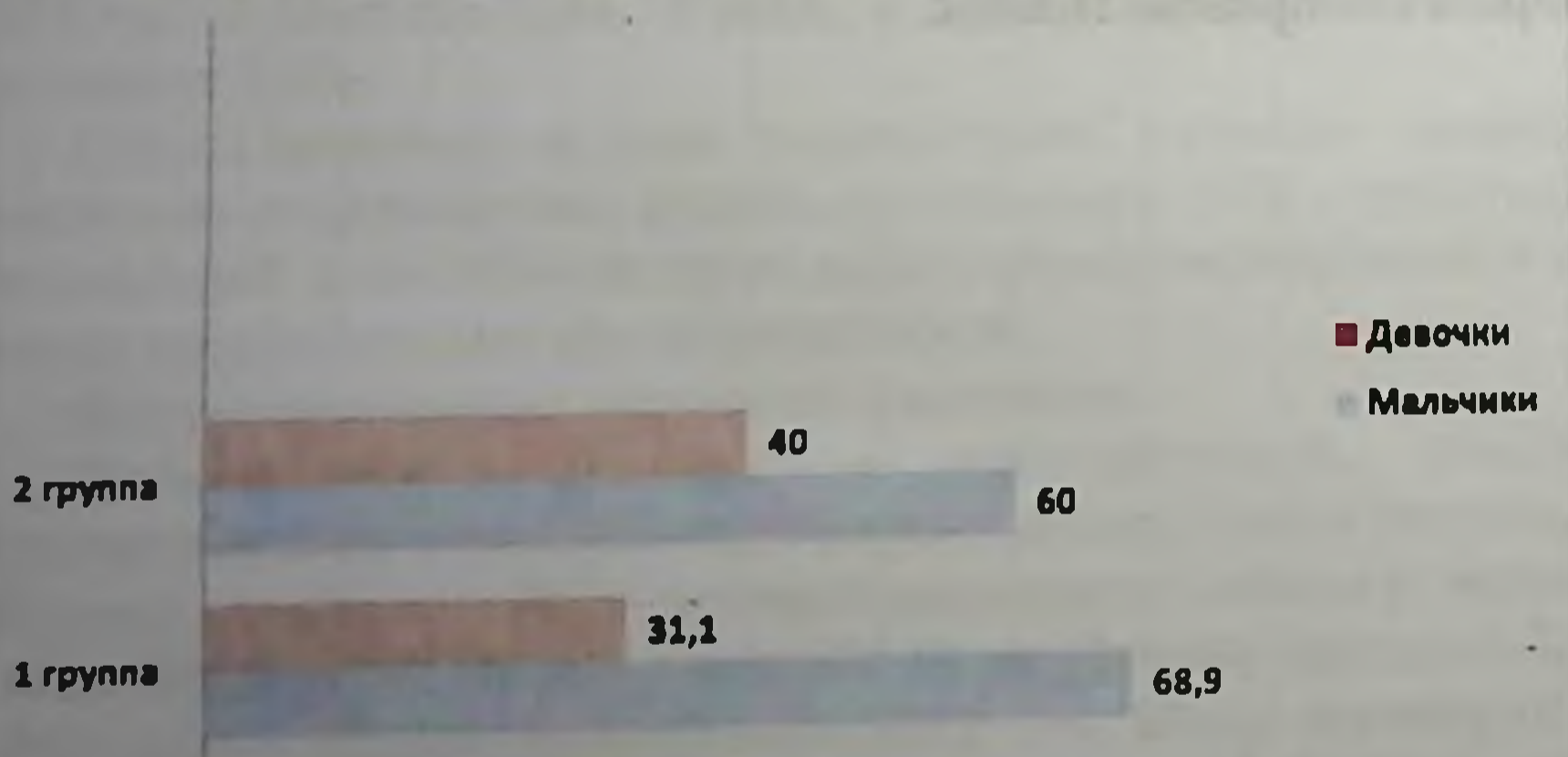
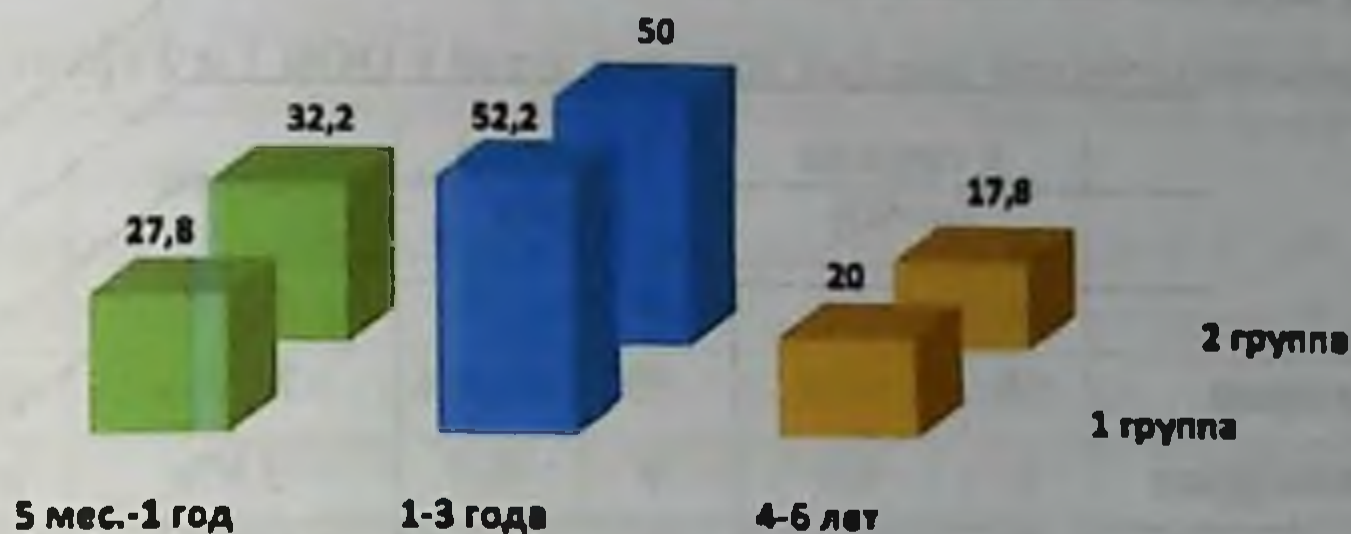


Рисунок 3.1.1. Распределение больных по полу первой и второй группы

Нами было проанализировано распределение больных по возрасту. Данные представлены на рис. 3.1.2. Среди наблюдаемых больных преобладали дети в возрасте от 1 года до 3 лет жизни в обеих группах 47 (52,2%) и 45 (50%) соответственно.



Примечание. 1 группа больных с ООБ без атипичной микрофлорой, 2 группа больных с ООБ атипичной микрофлорой.

Рисунок 3.1.2. Распределение больных по возрасту в обеих группах

Из обследованных 1 группы в возрасте от 5 месяцев до 1 года было 25 детей, что составила 25 (27,8%), детей в возрасте от 1 до 3 лет было 47 (52,2%), а детей в возрасте от 4 до 6 лет было 18 (20,0%). Во второй группе детей в возрасте от 5 месяцев до 1 года 29 (32,2%), от 1 года до 3 лет 45 (50,0%), от 4 до 6 лет 16 (17,8%).

Таким образом, из обследованных 180 детей с острым обструктивным бронхитом вне зависимости от атипичной микрофлоры преобладали дети в возрасте от 1 года до 3 лет (52,2% и 50,0% соответст.) чаще встречались дети в возрасте от 1 года до 3 лет и отмечается преобладание мальчиков (68,8% и 54% соответст.). В обеих группах достоверно чаще встречалась анемия у матерей во время беременности и составила от 64,4 % до 76,2 % случаев. При этом, больше всех было у матерей второй группы 76,2%. Пиелонефрит также достоверно чаще встречался у матерей 2 группы в 6,7 % случаях против 1,1%. Во 2 группе почти каждая вторая мать достоверно ($p < 0,05$) чаще болела острыми респираторными заболеваниями во время беременности в 17,05% случаев. Определенная хламидийная и микоплазменная инфекция у матерей, угроза прерывания беременности больше всех отмечалась

во 2 группе и составила 22,2% против 3,33% в первой группе. В обеих группах отмечалось рвота беременных, но наиболее высоким процент был во 2 группе (14,4% и 50,7% случаев, соответст.) Единичный случай был с COVID и нефропатией беременных во второй группе (таб.3.1.1.).

Таблица 3.1.1.

Анамнестические данные матерей детей с ООБ 1 и 2 группы

	1 группа (n=90)		2 группа (n=90)		Всего n=180	p
	n	%	n	%		
Анемия	58	64,4	60	76,2%	70,3%	p<0,05
Пиелонефрит	1	1,1	6	6,7	3,9%	p<0,01
Частые ОРЗ	7	7,78	16	17,05	12,4%	p<0,05
Хламидийная и микоплазменная инфекция, угроза прерывания беременности	3	3,33	21	22,2	12,7%	p<0,05
Рвота беременных	13	14,4	46	50,7	32,5%	p<0,05
Нефропатия	-	-	3	3,32	1,66	p<0,01
COVID	-	-	1	0,9	0,45	p<0,01
Отцы курильщики	12	13,3	32	34,8	24,05%	p<0,05

Примечание: p— достоверность различий между 1 и 2 группой

В 1 группе 98% детей были рождены доношенными, только в 2% случаях дети родились не доношенными. Большинство детей во 2 группе родились также доношенными по срокам гестации 95,5%, недоношенными были рождены 4 (4,5%). Среди обследованных детей до 1 года на естественном вскармливании находились в 1 группе 59 (65,5%) детей, на искусственном вскармливании 19 (21,1%) детей, и на смешанном вскармливании 12 (13,4%) детей. На естественном вскармливании находились во 2 группе 56 (62,3%) детей, на искусственном вскармливании 23 (25,5%) детей, и на

смешанном вскармливании 11 (12,2%) детей. БЭН диагностировали в среднем в обеих группах у 32,2% детей.

Анемия в I группе у детей встречалась в 90,0% случаев, следует отметить, что в 70% случаев анемия была I степени. Причинами анемии смешанного генеза из анамнестических данных были такие факторы как, недоношенность, раннее искусственное вскармливание, несоответствие питания и возраста, а также острые респираторные инфекции особенно до 1 года, также, глистные инвазии у детей от 3 до 6 лет.

Витамины D дефицитный рахит диагностирован у 41,0% детей, анемия встречалась во 2 группе 94,4%, в отличии от первой группы преобладали дети с II и III степени тяжести, рахит 52,2%, тимомегалия I степени зарегистрирована у 3,33% обследованных пациентов. Только дети 2 группы состояли на учете с диагнозом ППЦНС у невропатолога на первом году жизни 8,89%, а также с атопическим дерматитом (6,67%). На рисунке 3.1.3. приведены данные частоты коморбидности при обструктивном бронхите у обследованных детей.

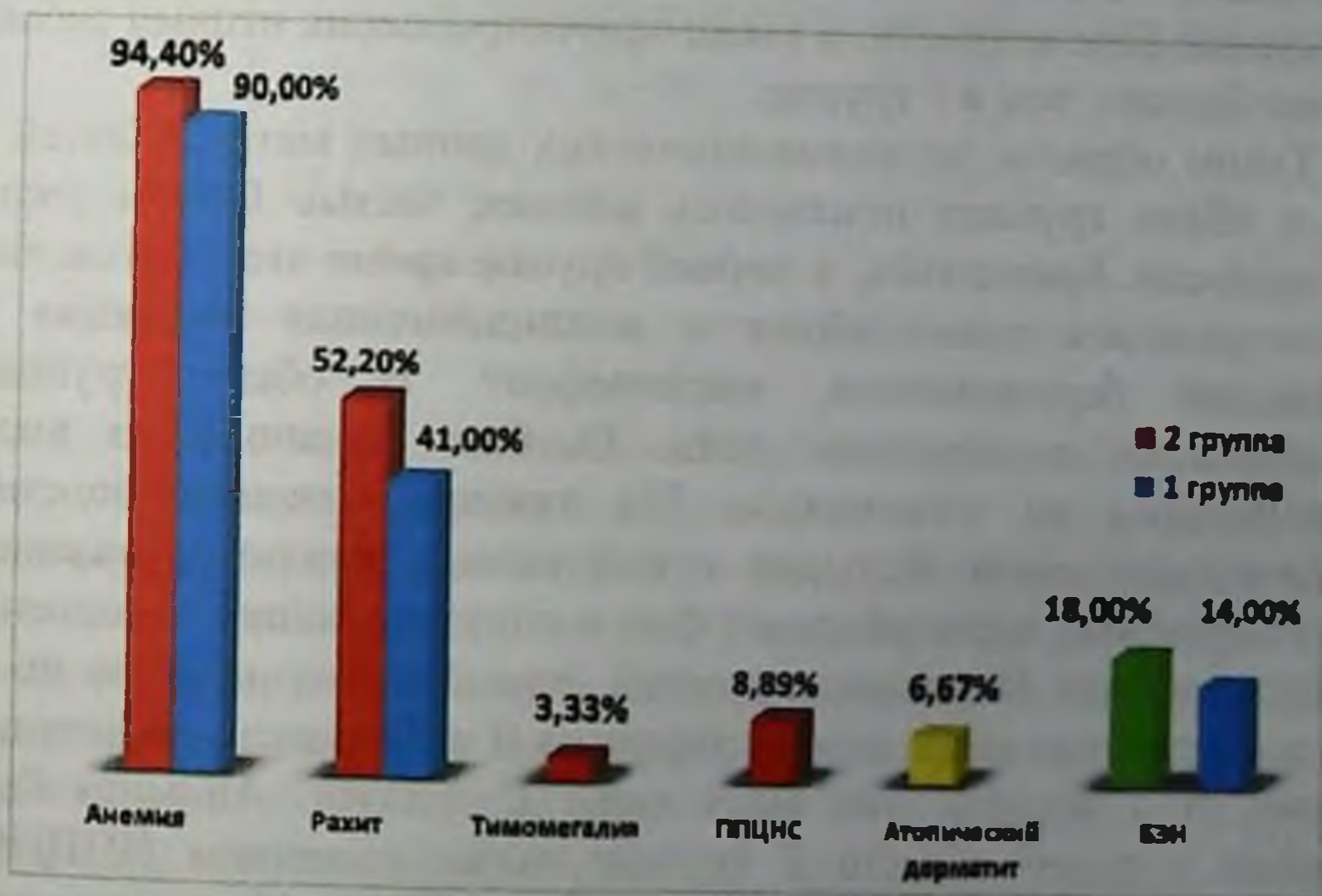


Рисунок 3.1.3. Чистота коморбидности у детей с ООБ исследуемых групп

Среди обследованных нами 180 больных детей заболеваемость чаще всего приходилось на зимне-весенние месяцы (январь-май) (рис.3.1.4).

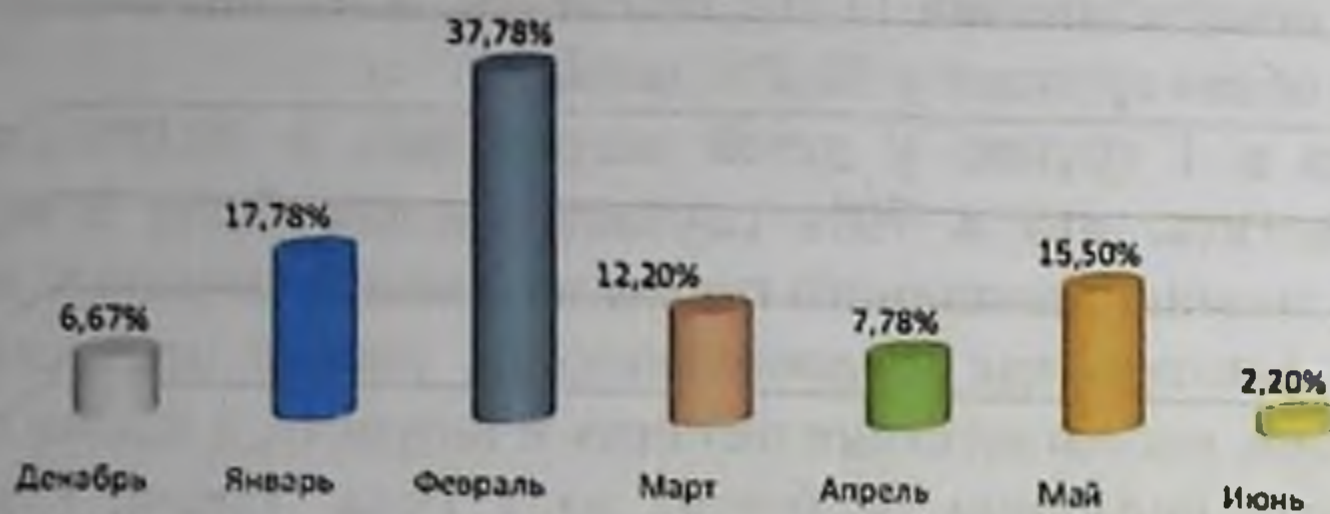


Рисунок.3.1.4. Общая сезонность распространения ООБ в обеих группах

Таким образом, у матерей во время беременности у обследованных обеих групп детей достоверно чаще встречалась анемия, токсикоз беременности, ОРЗ. Также курение отцов было отмечено в группах в пределах от 29,2% до 38,5% случаев. Следует отметить, что во 2 группе, выше указанная патология беременности встречалась чаще чем в 1 группе. Кроме того, во 2 группе чаще всего встречалась хламидийная и микоплазменная инфекция, угроза прерывания беременности, а также злоупотребление отцами табака в 2 раза больше, чем в 1 группе.

Таким образом, из анамнестических данных матерей детей с ООБ в обеих группах отмечалось анемия, частые ОРЗ и рвота беременности. Кроме того, в первой группе кроме этой патологии еще встречалась хламидийная и микоплазменная инфекция и прерывания беременности, пиелонефрит. В обеих группах преобладали доношенные дети. Особых различий по виду вскармливания не отмечалось. На тяжесть течения болезни обследованных нами больных существенное влияние оказывал неблагоприятный преморбидный фон и сопутствующая патология. В обеих группах большинство детей страдали анемией, но во 2 группе достоверно чаще диагностирована II и III степень тяжести, в отличие от 1 группы она была чаще I степени. Анамнез был отягощен у детей с ООБ 2 группы также наличием ППЦНС, атопического дерматита и тимомегалией. У детей с обструктивным бронхитом на фоне атипичной микрофлоры наличие выше указанных заболеваний в отличии от детей 1 группы, повлияло на длительность заболевания (протекало более длительно у детей 2

группы) и к клиническим симптомам присоединялись симптомы данных заболеваний.

3.2. Клинические особенности ООБ у обследованных детей

У обследованных нами детей 1 группы диагностировали среднетяжелое течение ООБ в 74,4% и тяжелое течение 25,6% случаев. Во 2 группе заболевание протекало в среднетяжелой степени у 61,1% случаев и в тяжелой степени в 38,9% случаев.

Тяжесть состояния у детей с ООБ при поступлении в стационар была обусловлена симптомами общей интоксикации и дыхательной недостаточности. Интоксикационный синдром был более выражен в 1 группе больных, вялость наблюдалась у 39% больных в 1 группе и у 17,8% больных 2 группы. Снижение аппетита с беспокойством у 63 (70%) больных против 52 (58%) во второй группе. Длительность интоксикационного синдрома был более длительным в 1 группе в основном у детей грудного возраста.

Таблица 3.2.1

Дыхательная недостаточность у детей с ООБ в зависимости от группы

ДН	1 группа (n=90)	2 группа (n=90)	p<0,05	Общая группа ООБ (n=180)
I степень	67 (74,4%)	55 (61,1%)	p1-2	122
II степень	23 (25,6%)	34 (37,8%)	p1-2	57
III степень	-	1 (2,2%)	p1-2	1

Примечание: p<0,05- достоверность отличий между возрастными группами

Дыхательная недостаточность наблюдалась у обеих групп. В 1 группе ДН I степени диагностирована у 67 (74,4%) детей, во 2 группе у 55 (61,1%) детей. ДН II степени диагностирована в 25,6% случаев и во 2 группе в 37,8% случаев. И ДН III степени диагностирована только у детей 2 группы, которая составила 2,2%. Клинические признаки появлялись через 4-5 дней после начала болезни у детей с ООБ без атипичной микрофлорой. А у детей с атипичной микрофлорой через 2-3 дня после начало болезни. Интоксикационный синдром проявлялся также и повышением температуры тела. У всех наблюдаемых больных при поступлении было отмечено повышение температуры тела. У детей с ООБ без атипичной флорой температура при поступлении была в пределах 37°C -37,9°C у 37,0%, выше 38°C у 48% детей, выше 39°C у 15%

детей. У 58,8% детей 2 группы температура была в пределах 37⁰С-37,9⁰С, температура тела свыше 38⁰С была отмечена у 35,6% больных, свыше 39⁰С наблюдалась у 5,6% больных (рис.3.2.1, $p < 0,05$).

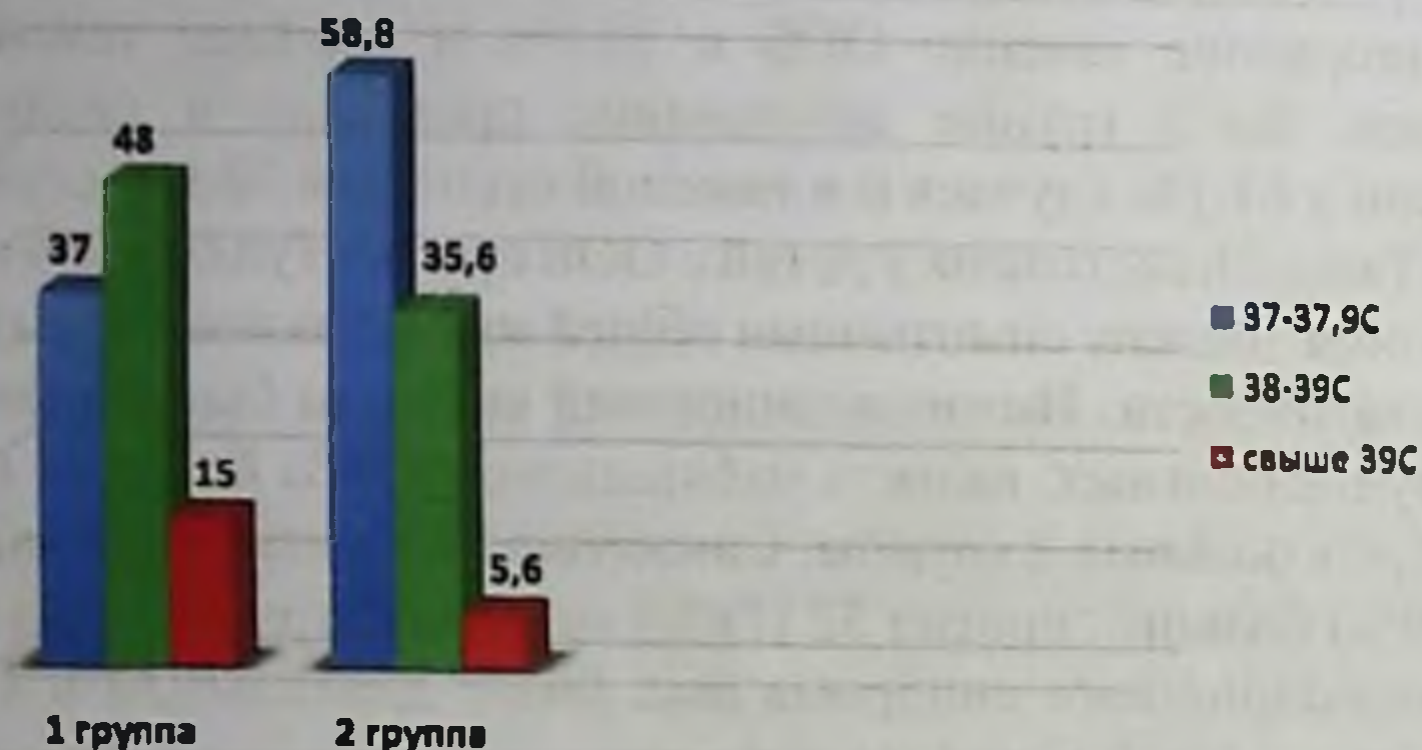


Рис. 3.2.1. Данные температурных кривых в зависимости от наличия атипичной микрофлоры.

У всех обследованных больных с ООБ в обеих группах наблюдался насморк, чихание, гиперемия слизистой оболочки зева, затрудненное дыхание эти симптомы респираторного синдрома продолжались от 5 до 7 дней. 100 % случаев в обеих группах отмечался кашель, у детей с ООБ атипичной микрофлорой он появился в первые 2 суток болезни и длился во второй группе в среднем $12,38 \pm 0,39$ дней, а в первой группе в среднем $10,38 \pm 0,49$ дней. В первые 5 суток от начала болезни особенно в возрасте от 1 года до 3 лет кашель был частым и сухим и сильно беспокоил детей обеих групп. Применение муколитиков у большинства больных наряду с урежением кашля, привело к повышению выделения количества мокроты. В частности, у 3 детей раннего возраста, применение препаратов амброксола и АЦЦ привело к обильному выделению мокроты и усилению обструкции в связи, с чем родители были вынуждены обратиться за медицинской помощью.

Особенностью кашля 2 группы было более длительное сохранение редкого кашля у 81,1% детей без этиотропного лечения после выписки из стационара. Во 2 группе в 73,1% случаев были выявлены симптомы общей интоксикации, нарушение сна, особенно у детей до 1 года жизни. Так же снижение аппетита у

наблюдаемых нами больных более 5 суток, было выявлено чаще у детей от 1 года до 3 х лет у обеих групп.

У обследованных детей особенно в возрасте от 2 до 4 лет и детей 2 группы экспираторная одышка регистрировалась у 51% детей.

У всех детей при аускультации в легких при поступлении в стационар выслушивалось жесткое дыхание. У всех больных были так же при аускультации выслушивались различного рода хрипы, так у 35 (38,8%) детей первой группы симметричные рассеянные сухие и у 40 больных второй группы на фоне жесткого дыхания выслушивались ассимметричные рассеянные сухие свистящие хрипы, что составило 44,4 % (2 группа) больше чем в 1 группе. Сочетание сухих и влажных хрипов составило (27,0% и 34,4% соответ.), обилие влажных разнокалиберных хрипов выслушивалось у (12,0% и 15,6% соответс.) детей.

Длительность заболевания ООБ у детей в среднем составило от 7 до 14 дней. Нами были проанализированы и лабораторные исследования. Лабораторные исследование общего анализа крови у обследованных нами детей во всех группах выявил снижение гемоглобина и количества эритроцитов, в связи с чем больным был выставлен сопутствующий диагноз анемии смешанного генеза.

Было исследовано и содержание кальция в крови у детей до 1 года жизни, так у 35 больных первой группы и у 30 (33,3%) детей во второй группе было отмечено снижение показателей, в связи с чем было проведено коррекция препаратами кальция.

При общем анализе мочи патологии в обеих группах изменений не было выявлено кроме одного ребенка, во 2 группе у которого была выявлена протеинурия до 0,066 г/л, повторный анализ мочи был в норме после лечения у данного больного через 10 дней.

Рентгенологические изменения грудной клетки отмечалось в обеих группах в виде следующих изменений: диффузное усиление легочного рисунка с обеих сторон, мелкие линейные и петлистые тени, которые были выявлены у 70% (126) детей. У 12,2 % (22) обследованных детей с регистрировались признаки вздутия легочной ткани. Рентгенологические признаки увеличения тимуса I степени были обнаружены у 3,33 % больных. ЭКГ исследования было проведено у 166 (92,2%) больных. Анализ результатов ЭКГ

выявил следующие изменения синусовая тахикардия у 18 (21,7%), гипертрофии левого желудочка у 12 (14,5%) детей ($p < 0,05$). Таким образом, особых отличий на ЭКГ в обеих группах не отмечалось.

Также больным было проведено УЗИ брюшной полости и почек, в частности у 54 (30%) больных, среди которых у 1 (3,7%) больного было выявлено зеркальное расположение внутренних органов, в том числе и сердца. Других изменений со стороны органов брюшной полости и почек не было выявлено.

Бронхологическое исследование в виде бронхоскопии была проведена у 3 (3,33%) больных 2 группы в виде диагностической бронхоскопии с целью исключения инородного тела нижних дыхательных путей, диагностирован катаральный эндобронхит, инородное тело было исключено.

Таким образом, чаще ООБ развивался у лиц мужского пола 1 группе у 68,9% детей, и во 2 группе у 60% детей соответственно. Полученные данные по возрасту коррелируют с данными многих авторов [3], которые указывают на преимущественное развитие ООБ у детей первых 3 лет жизни. Отягощенность пассивным курением была 13,3% и 34,8% соответственно. Выше указанные факторы риска также широко описаны в литературе [3,100]. Неблагоприятное течение беременности у матерей больных детей отмечалось в виде анемии 70,3%, кроме этого, рвоты беременности. У обследованных нами детей течение заболевания чаще было среднетяжелым в 1 группе в 74,4%, тяжелое течение наблюдалось в 25,6% случаев, во 2 группе среднетяжелое течение наблюдалось у 61,1%, и тяжелое в 38,9% случаях. Одышка у всех пациентов имело место преимущественно экспираторного характера и сопровождалась дыхательной недостаточностью различной степени тяжести преимущественно дыхательной недостаточностью.

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

4.1. Этиологическая структура обследованных детей с ООБ с атипичной микрофлорой.

Вирусологическое исследование было проведено 67 больным с ООБ методом полимеразной цепной реакцией (ПЦР). По сравнению с другими возбудителями достоверно чаще выявлялся РС-вирус. Так, в группе контроля РС-вирус был выявлен в 50,0 %, случаев, во второй группе 46,7%, в третьей 44,5%, в четвертой группе 50,0%. Аденовирусная инфекция достоверно чаще выявлялась в III группе и в IV группе. В I, II, III группах риновирусная инфекция выявлялась в одинаковых количествах. (таб.4.1.1).

Таблица 4.1.1.

Этиологическая структура обследованных детей с ООБ с атипичной микрофлорой

Показатель	I группа (контроль) (n=18)		II группа (n=15)		III группа (n=18)		IV группа (n=16)	
	N	%	N	%	N	%	n	%
РС-вирус	9	50,0	7	46,7	8	44,5	8	50,0
Аденовирус	4	22,2	3	20,0	6	33,3	5	31,25
Вирус парагриппа	3	16,7	3	20,0	2	11,1	2	12,5
Риновирусы	2	11,1	2	13,3	2	11,1	1	6,25
Всего	18		15		18		16	

По мнению исследователей, одной из главных причин ООБ у детей дошкольного возраста, являются ассоциированные инфекции вирусного и бактериального происхождения, в частности хламидии и микоплазмы [48].

У обследованных больных наряду с вирусной инфекцией, также была выявлена, как было сказано выше атипичная микрофлора, которая представлена на рис 4.1.1.

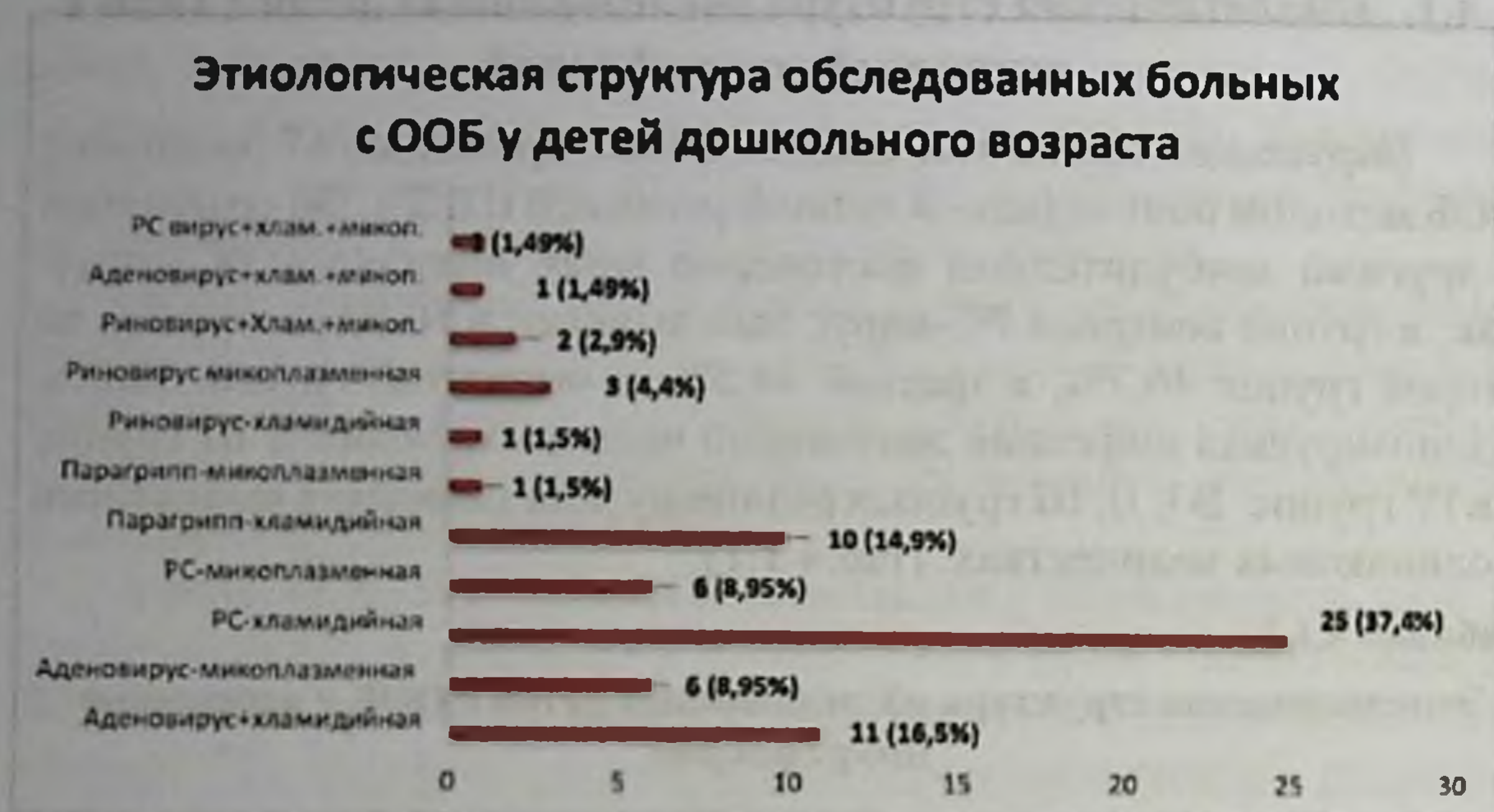


Рисунок 4.1.1. Этиологическая структура обследованных больных с ООБ у детей дошкольного возраста

Для диагностики этиологической структуры ООБ с атипичной микрофлорой было проведено ПЦР диагностика, которая выявила наиболее частое сочетание атипичной микрофлоры с РС вирусной инфекцией, что составило 37,4 %. Почти в равных количествах сочетались аденовирусно-хламидийная 16,5% и парагриппозно-хламидийная инфекция. В 15,0%. 1,5-4,5 % случаев встречались следующие вирусные ассоциации с атипичной микрофлорой: аденовирус-хламидийно-микоплазменная инфекция, риновир-хламидийно-микоплазменная инфекция, риновир-микоплазменная инфекция, риновир-хламидийная, парагрипп-микоплазменная инфекция (4.1.1.).

Методом сплошной выборки обследованы из 365 детей в возрасте от 5 месяцев до 6 лет с диагнозом ООБ (амбулаторно и стационарно), среди которых у 90 детей (24,7%), определялись антитела класса IgM, IgG в различных титрах к Ch.pneumoniae, M.Pneumoniae.

Распределение больных по частоте встречаемости атипичной микрофлоры у детей с ООБ по полу и возрасту в I группе представлена на рис.4.1.2.

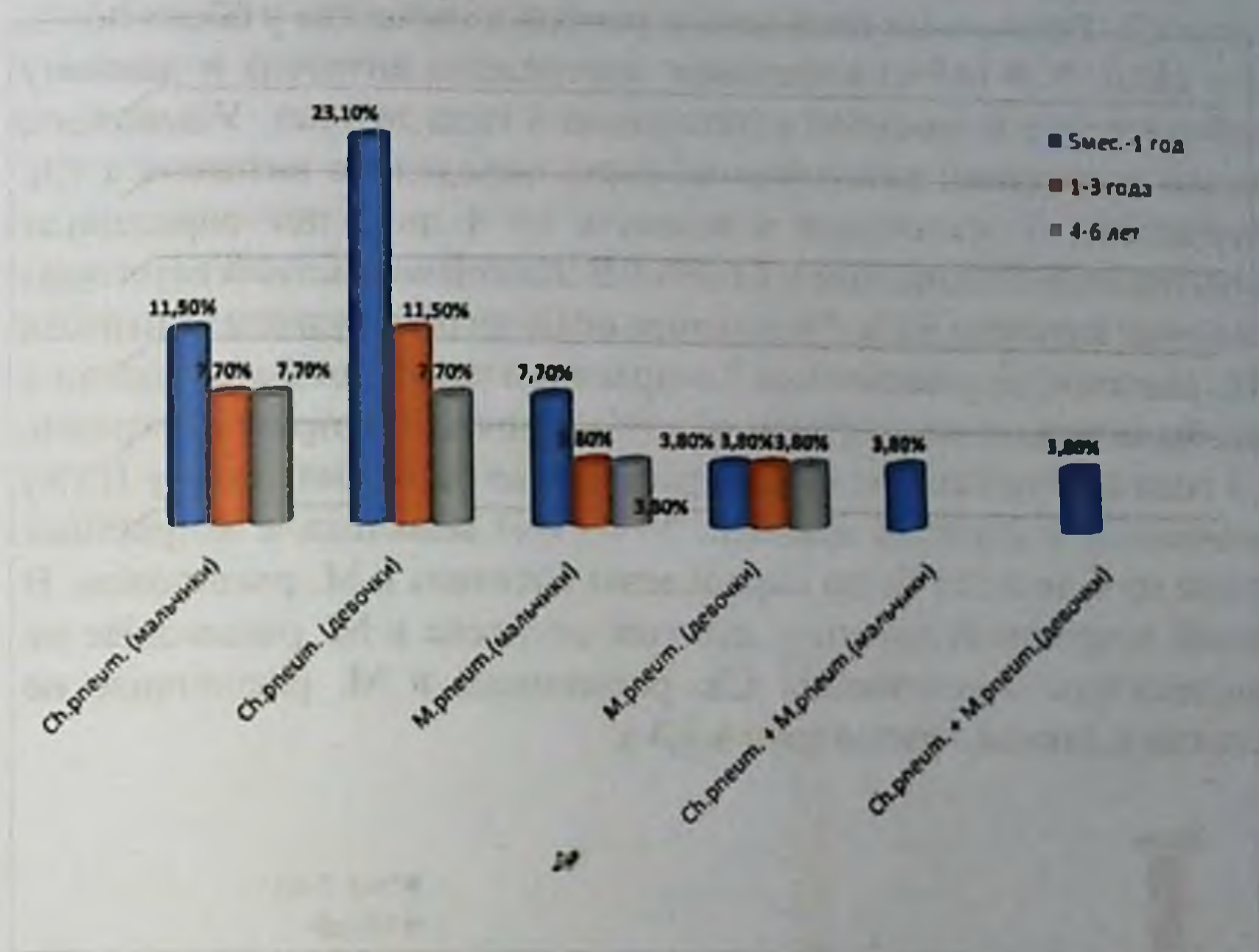


Рисунок 4.1.2. Частота встречаемости атипичной микрофлоры у детей с ООБ в зависимости от пола и возраста в I группе

Как представлено в рисунке 4.1.2. в первой группе Ch. pneumoniae встречалась у 3 (11,5%) мальчиков и у 6 (23,1%) девочек в возрастной группе от 5 месяцев до 1 года, у 2 (7,7%) мальчиков, и у 3 (11,5%) девочек в возрастной группе от 1 года до 3 лет и в возрастной группе от 4 до 6 лет у 2 (7,7%) мальчиков и девочек. Антитела к M. pneumoniae были определены у 2 (7,7%) мальчиков и у 1 (3,8%) девочек в возрастной группе от 5 месяцев до 1 года. В возрасте от 1 года до 3 лет у 1 (3,8%) мальчика. У девочек в данной возрастной группе не был обнаружен данный возбудитель. В возрастной группе у 1 (3,8%) мальчика и у девочки определили M. pneumoniae (Рис.4.1.2). Ассоциацию Ch. pneumoniae и M. pneumoniae в возрастной группе от 5 месяцев до 1 года были равными и у мальчиков и у девочек и составили 1 (3,8%). В других

возрастных группах ассоциацию *Ch. pneumoniae* и *M. pneumoniae* не были выявлены.

Во II группе у больных в возрастной категории от 5 месяцев до 1 года *Ch. pneumoniae* выявлены в равном количестве у обеих полов по 1 (5%). У 9 (45%) мальчиков определены антитела к данному возбудителю в возрастной категории от 1 года до 3 лет. У девочек в данной возрастной категории не было определено антитела к *Ch. pneumoniae*. У мальчиков в возрасте от 4 до 6 лет определили антитела к *Ch. pneumoniae* у 2 (10%). В данной возрастной категории у девочек антитела к *Ch. pneumoniae* не были обнаружены. Антитела к *M. pneumoniae* у мальчиков в возрастной группе от 5 месяцев до 1 года были выявлены у 2 (10%), и у 1 (5%) девочек. В возрастной группе от 1 года до 3 лет антитела к *M. pneumoniae* были выявлены у 1 (5%) мальчика и у 2 (10%) девочек. У 1 (5%) мальчика в возрастной группе от 4 до 6 лет было определены антитела к *M. pneumoniae*. В данной возрастной группе у девочек антитела к *M. pneumoniae* не определились. Ассоциацию *Ch. pneumoniae* и *M. pneumoniae* не выявили в данной группе (рис.4.1.3.).

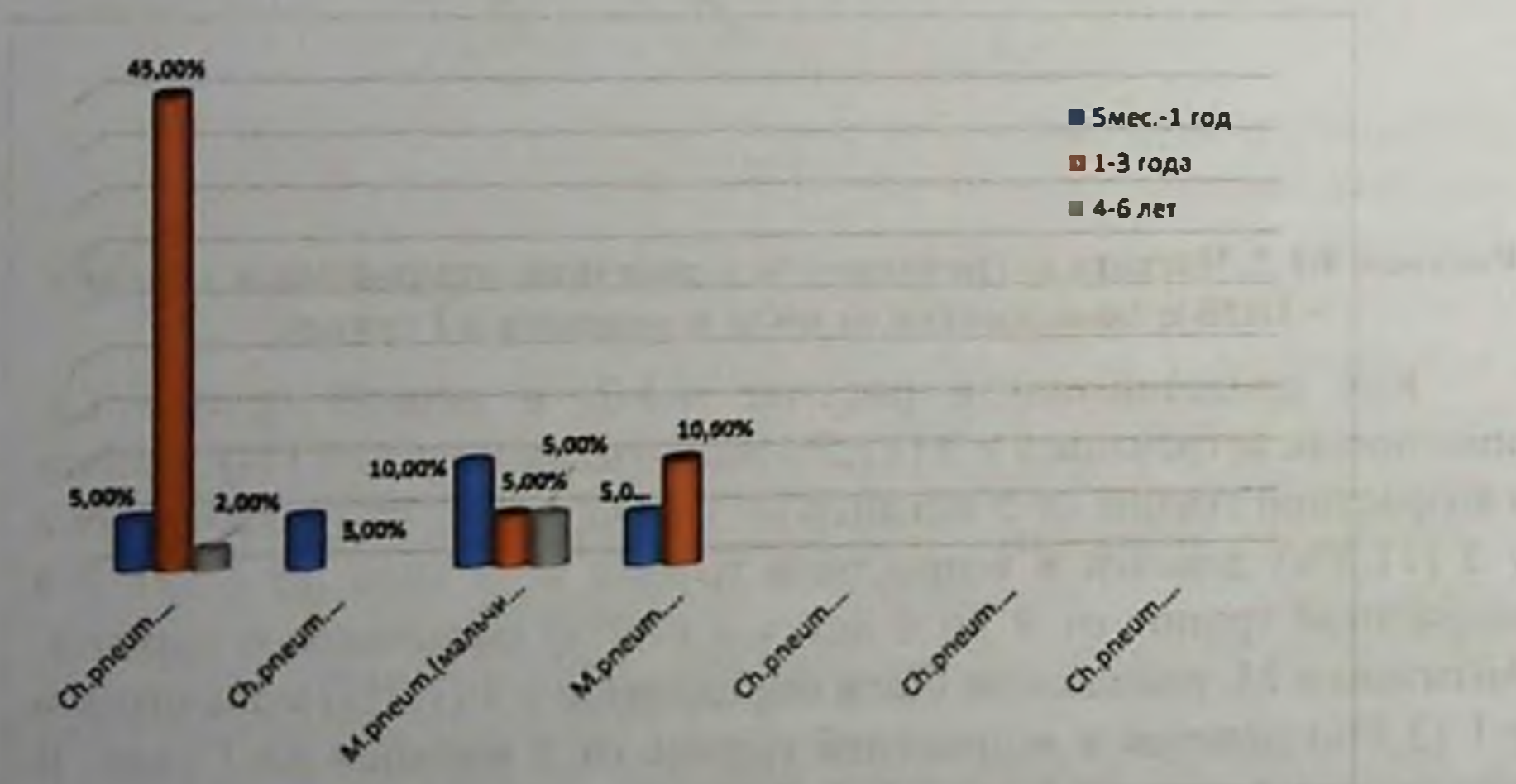


Рис.4.1.3. Частота встречаемости атипичной микрофлоры у детей с ООБ по полу и возрасту во II группе.

В III группе антитела к *Ch. pneumoniae* в возрастной группе от 5 месяцев до 1 года были выявлены у 3 (12,5%) мальчиков и у 1 (4,17%) девочек. В одинаковом количестве у 5 (20,8%) мальчиков и

у девочек в возрастной группе от 1 года до 3 лет были выявлены антитела к *Ch. Pneumoniae*. В возрастной группе от 4 до 6 лет у 1 (4,17%) девочки выявили антитела к *Ch. Pneumoniae*, а у мальчиков данной возрастной категории не было выявлено антитела к *Ch. Pneumoniae*. Антитела к *M. pneumoniae* в возрастной категории от 5 месяцев до 1 года у мальчиков не обнаружено, 1 (4,17%) девочки было выявлено. Антитела к *M. pneumoniae* было определено у 2 (8,33%) мальчиков и у 1 (4,17%) девочке в возрастной категории от 1 года до 3 лет. В возрастной категории у 3 (12,5%) больных было выявлено антитела к *M. pneumoniae*. В данной возрастной группе у девочек не было выявлено антитела к *M. pneumoniae*. Ассоциацию *Ch. pneumoniae* и *M. pneumoniae* были обнаружены в данной группе у 1 (4,17%) мальчика в возрастной группе от 1 года до 3 лет, и у 1 (4,17%) девочки в возрастной группе от 4 до 6 лет (рис. 4.1.4.).

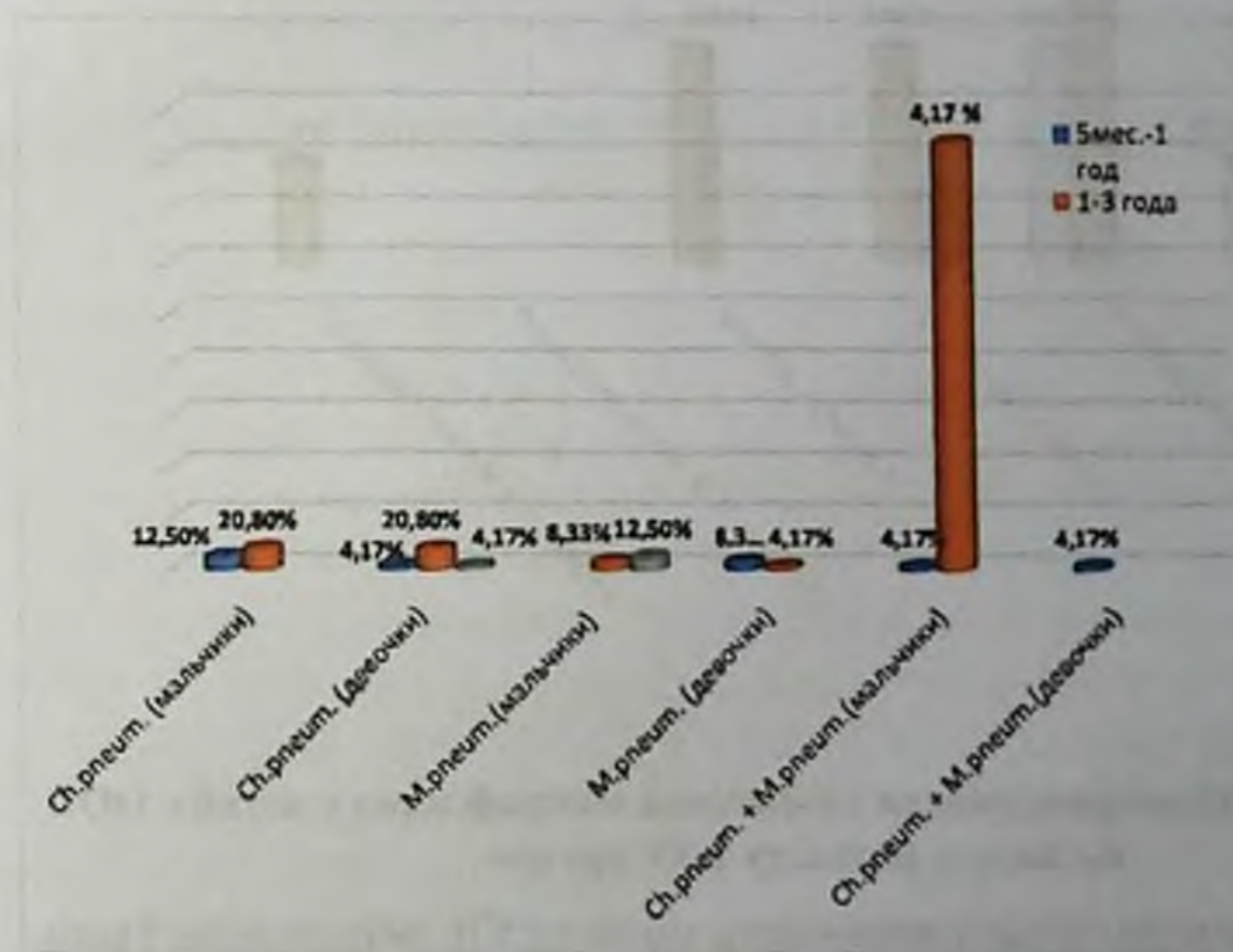


Рис.4.1.4. Частота встречаемости атипичной микрофлоры у детей с ООБ по полу и возрасту в III группе.

В IV группе у мальчиков в возрастной категории от 5 месяцев до 1 года антитела к *Ch. Pneumoniae* было обнаружено у 4 (20%), среди девочек в данной возрастной категории не было выявлено антитела к *Ch. Pneumoniae*. У 4 (20%) мальчиков и у 3 (15%) девочек в возрастной категории от 1 года до 3 лет было выявлено антитела к

Ch. Pneumoniae. В возрастной категории у детей от 3 до 6 лет у мальчиков в 5% (1), у девочек в 10% (2) случаях были выявлены антитела к *Ch. Pneumoniae*. Антитела к *M. pneumoniae* в 5% (1) случаях у мальчиков были выявлены в возрастной категории от 5 месяцев до 1 года. У девочек в данной возрастной категории антитела к *M. pneumoniae* не были выявлены. В 10% (2) случаев антитела к *M. pneumoniae* были выявлены у обеих представителей пола. И у 1 (5%) девочки было обнаружено антитела в ассоциации с *Ch. pneumoniae* и *M. pneumoniae* (рис. 4.1.5.).

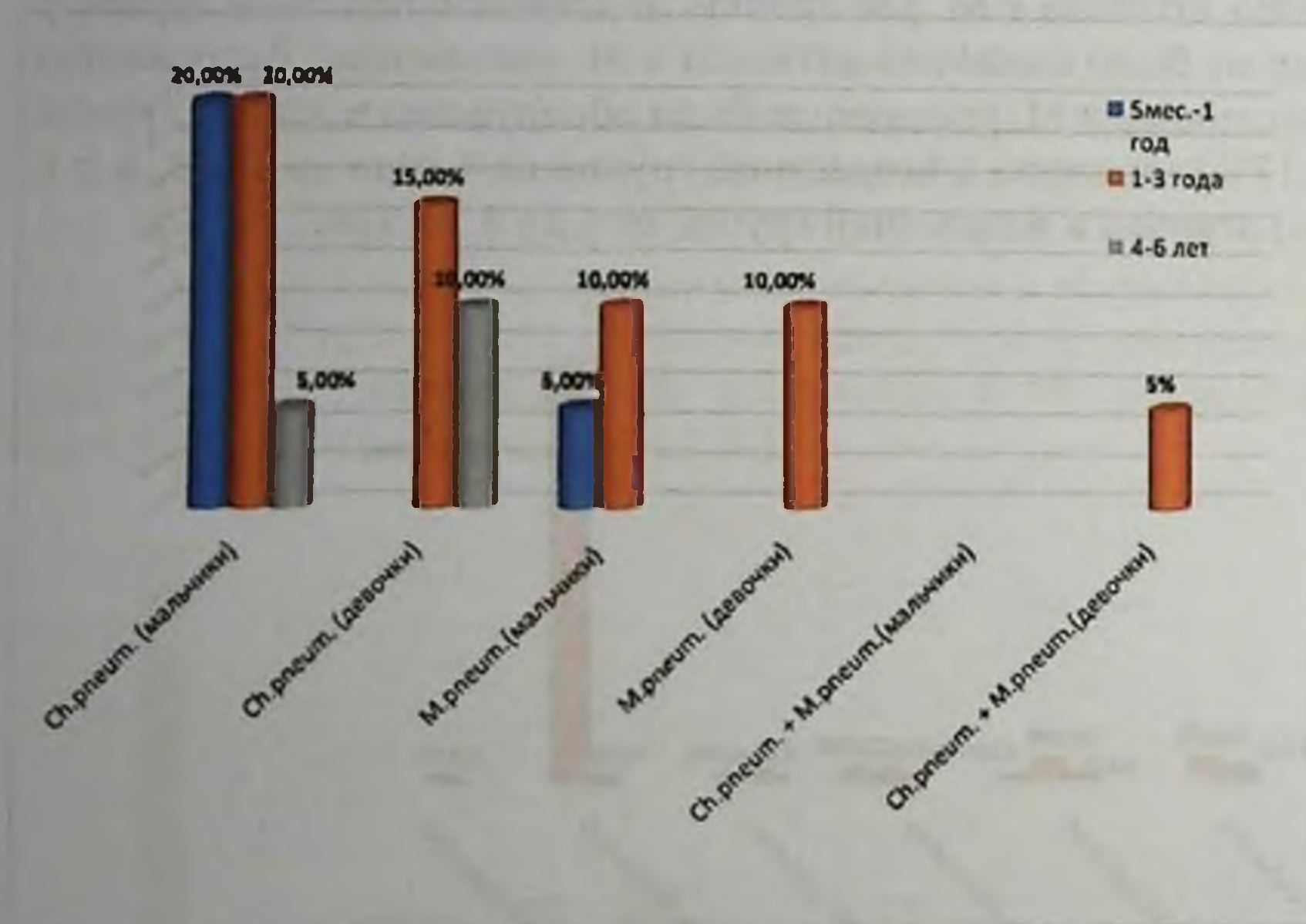


Рис.4.1.5. Частота встречаемости атипичной микрофлоры у детей с ООБ по полу и возрасту в IV группе

При анализе распространенности по полу *Ch. pneumoniae* было фиксировано серопозитивных мальчиков 36 (40,0%) больных и девочек 24 (26,6%) детей, и *M. pneumoniae* установлено, что серопозитивные результаты были выявлены у 16 мальчиков, что составило 17,8% детей, и в 2 раза реже у 9 (10,0%) девочек с ООБ. Из обследованных нами детей, которые имели сочетанное инфицирование *Ch. pneumoniae* и *M. pneumoniae* преобладали девочки в 3,33% случаев чем мальчики в 2,22%($p < 0,05$) (рис.4.1.6.).

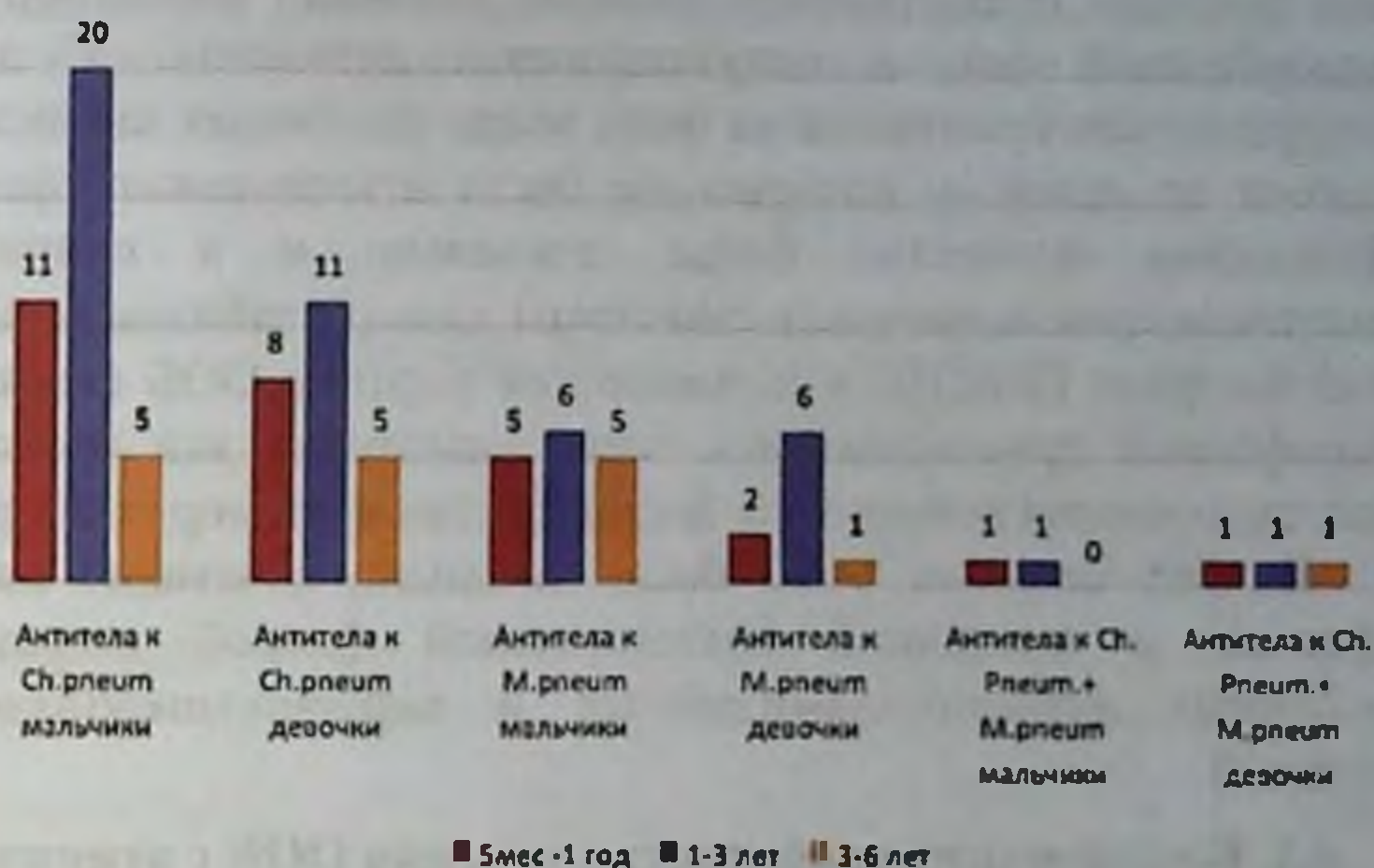


Рисунок 4.1.6. Частота встречаемости атипичной микрофлоры у детей с ООБ по полу и возрасту

Таким образом, на основании полученных данных, преобладающим этиологическим фактором у обследованных нами детей является РС-вирусная инфекция, и по анамнестическим данным дети чаще всего поступали в зимние и весенние месяцы. Наряду с РС-вирусом была выявлена аденовирусная инфекция и вирус парагриппа. У обследованных нами детей этиологическим фактором чаще всего был РС - вирус и аденовирусная инфекция. Меньше всего встречалась риновирусная инфекция. Наши данные сопоставимы с данными М.В. Лима [56] по Самаркандской области у обследованных ими детей с ООБ наибольшее количество РС - вируса отмечалось у детей раннего возраста.

Таким образом, среди обследованных нами больных в этиологической структуре во всех группах преобладала РС-вирусная инфекция, которая составила в I группе в 50,0 %, во II - группе 46,7%, в III 44,5%, в IV группе 50,0%. На втором месте была аденовирусная инфекция и она достоверно чаще была выявлена в III и IV группах. Также в I и во II группе часто выявлялась парагриппозная инфекция 16,7% и 20,0% соответственно. Среди обследованных заболеваемость отмечалась чаще в зимне-весенние месяцы, с пиком с января по май месяцы.

Таким образом, на тяжесть течения болезни обследованных нами больных существенно влияло неблагоприятное преморбидное состояние и сопутствующая патология. У детей с обструктивным бронхитом на фоне выше указанных заболеваний в отличие от детей, у которых не было отягощающих факторов, заболевание протекало более длительно и к клиническим симптомам присоединялись симптомы данных заболеваний. Так, у детей на фоне ППЦНС к клинической картине ООБ с атипичной микрофлорой присоединялись такие симптомы, как монотонный крик, судорожная готовность, беспокойства и тремор подбородка.

Из 365 больных у 90 было выявлено сочетание вирусной инфекции с атипичной бактериальной флорой с развитием смешанных вирусно-хламидийных и вирусно-микоплазменных инфекций.

4.2. Клинические особенности течения ООБ с атипичной микрофлорой в зависимости от вида дифференцированной терапии.

В этой подглаве приведены клинические особенности течения ООБ с атипичной микрофлорой в зависимости от вида дифференцированной терапии. При среднетяжелом течении заболевания в 65,5% случаев было обнаружено только *Ch. Pneumoniae* по сравнению с тяжелым течением ООБ. Было обнаружено в 2 раза реже инфицированность *Ch. Pneumoniae* у детей при тяжелом течении болезни ($p < 0,05$). У детей у которых было обнаружена только *M. Pneumoniae* заболевание протекало в средней тяжести (68,4 %). Тяжелое течение заболевания у детей ООБ инфицированных *M. Pneumoniae* было выявлено у 23,7% детей, то есть в 3 раза реже чем у больных только с инфекцией *Ch. Pneumoniae*. Следует отметить большую то среди заболевших ООБ у которых было выявлена только *Ch. Pneumoniae* большинство составляли мальчики (таб.4.2.1., $p < 0,05$).

Таблица 4.2.1.

Распределение детей инфицированных с Ch. pneumoniae и M. Pneumoniae в зависимости от степени тяжести ООБ

Серопозитивные дети	Степень тяжести заболевания					
	Всего (n =90)		Средняя (n =52)		Тяжелая (n= 38)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
к Ch. Pneumoniae	60	66,7	34	37,8	26	28,9
к M. Pneumoniae	25	27,8	16	17,8	9	10,0
к Ch. pneumoniae и M. Pneumoniae	5	5,5	2	2,2	3	3,33
Всего	90	100%	52	57,8%	38	42,2%

Таким образом, среди обследованных нами больных в этиологической структуре во всех группах преобладала РС-вирусная инфекция, которая составила в I группе в 50,0 %, во II - группе 46,7%, в III группе 44,5%, в IV группе 50,0%. На втором месте была аденовирусная инфекция и она достоверно чаще была выявлена в III и IV группе. Также в I и во II группе часто выявлялась парагриппозная инфекция 16,7% и 20,0% соответственно. Среди обследованных заболеваемость отмечалось чаще в зимне-весенние месяцы, с пиком с января по май месяцы. Из 365 больных у 90 было выявлено сочетание вирусной инфекции с атипичной бактериальной флорой с развитием смешанных вирусно-хламидийных и вирусно-микоплазменных инфекций. ДН I степени тяжести была зарегистрирована у 55 (%) детей, чаще в раннем возрасте от 5 месяцев до 3 лет (68,91%) ($p < 0,05$). ДН II степени наблюдалась у 34 (37,8%) и достоверно чаще встречалась в возрасте от 1 года до 3 лет и составило 40% ($p < 0,05$) (таб. 4.2.2.)

Таблица 4.2.2.

Степени дыхательной недостаточности у обследованных детей в зависимости от возраста

Степени ДН	5 мес.-1 год (n=29)	1-3 года (n=45)	4-6 лет (n= 16)	p<0,05	Всего ООБ (n=90)
I степень	25 (86%)	26 (57,8 %)	4 (25%)	p1-2, p1-3	55
II степень	4 (14%)	18 (40%)	12 (75%)	p1-2	34
III степень	-	1 (2,2%)	-	p1-2	1

Примечание: p<0,05- достоверность отличий между возрастными группами

ДН III степени регистрировалась у 1 (1,11%) пациента в возрасте от 1 года до 3 лет (2,2%) (таб.4.2.2.). У этого больного диагностировали ППНС в форме детского церебрального паралича и потребовалось лечение в отделение реанимации и интенсивной терапии. Клиническими проявлениями ДН III степени у этого больного явились адинамия, периодически сменяющаяся возбуждением, периоды апноэ, тотальная бледность кожных покровов и тахикардия. Одышка усиливалась при кормлении, а также отмечалось втяжение податливых мест грудной клетки при дыхании. Выраженность дыхательной недостаточности у детей с ООБ атипичной микрофлорой представлена на рисунке 4.2.1

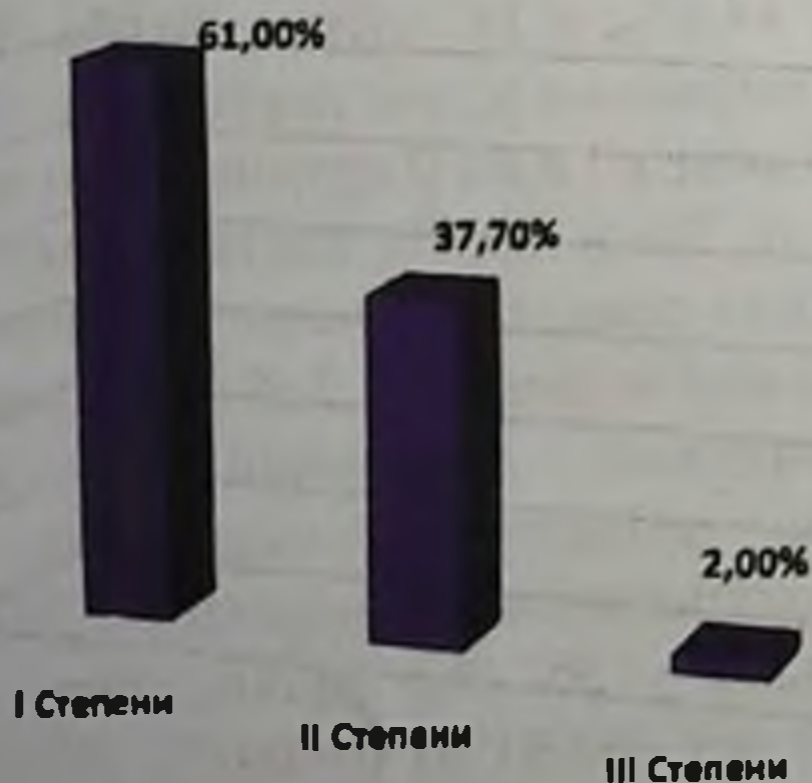


Рисунок 4.2.1. Выраженность дыхательной недостаточности у детей с ООБ.

Распределение больных и лекарственных препаратов принятые больными в группах представлены в таблице (таб.4.2.3.).

Таблица 4.2.3.

Распределение больных по группам

Группы	Лечение
I группа	получала стандартную терапию
II группа	Стандартная терапия и Кларитромицин. Кларитромицин в дозе 2 раза в сутки внутрь из расчета детям 15 мг/кг курс лечения составил 7 дней.
III группа	Стандартная терапия и иммуномодулятор «Галавит». Галавит подъязычно в дозе 1-2 таб ежедневно от 2-х до 4-х раз в сутки, курс 5 дней детям от 3 до 6 лет, или в виде свеч 1 раз в день, курс 5 дней от 5 месяцев до 3 лет.
IV группа	Стандартная терапия, Кларитромицин и Галавит по схеме в зависимости от возраста. Кларитромицин в дозе 2 раза в сутки внутрь из расчета детям 15 мг/кг курс лечения 7 дней. Галавит применялся подъязычно в дозе 1-2 таб ежедневно от 2-х до 4-х раз в сутки с продолжительностью 5 дней детям от 3 до 6 лет. А также применялся в виде свеч 1 раз в день в течение 5 дней, затем через день ещё 5 свечей детям в возрасте от 5 месяцев до 3 лет.

Данные анализа клинической эффективности дифференцированного лечения больных показали, что после проведенного лечения общее состояние больных улучшилось во всех группах, однако во II группе, в которой дети получали кларитромицин и в IV группе которые, также получали кларитромицин и дополнительно Галавит, улучшение общего состояния отмечалось на 2 суток раньше чем в I и III группе.

Беспокойство детей в виде капризности, плохого сна, снижение аппетита на 1,5 сутки меньше отмечалось также во II ($2,55 \pm 0,18$) и IV группе ($2,45 \pm 0,15$) ($p < 0,001$). Снижение температуры тела у детей отмечалось во II ($1,95 \pm 0,17$) и IV ($1,80 \pm 0,15$) группе в конце 2-х суток после начала лечения, а в традиционной группе (I) на 4 сутки ($4,0 \pm 0,20$) и в III группе ($2,92 \pm 0,15$) на 3 сутки от начала лечения ($p < 0,001$).

В I группе которая получала традиционное лечение кашель был купирован на 12 сутки от начала заболевания ($12,38 \pm 0,39$), в III группе которая получала наряду со стандартным лечением Галавит кашель купировался на 10 сутки ($10,38 \pm 0,49$), кашель был купирован на 6-7 сутки у детей II и IV группы которые дополнительно получали Кларитромицин, IV группа еще и Галавит ($p < 0,001$).

Таким образом в этих группах кашель был купирован в более короткие сроки ($p < 0,001$). Редкий кашель (1-3 раза в день) в I группе был отмечен еще в течение 4-5 дней после его купирования. Цианоз носогубного треугольника в I группе на 1,5 сутки дольше держался в отличие от других 3 групп. Экспираторная одышка во II и IV группе достоверно ($p < 0,05$) быстрее исчезало в отличие от I и III группы ($p < 0,01$) (таб. 4.2.4).

Таблица 4.2.4.

Динамика ликвидации основных клинических симптомов

Показатели (дни)	I группа (n=26)		II группа (n=20)		III группа (n=24)		IV группа (n=20)	
	M	m	M	M	M	m	M	M
Общее состояние	4,44	0,32	2,85*	0,17	3,50	0,21	2,80*	0,19
Беспокойства	3,95	0,34	2,55*	0,18	3,29***	0,15	2,45*	0,15
Температура	4,0	0,20	1,95*	0,17	2,92*	0,15	1,80*	0,15
Цианоз носогубного треугольника	3,27	0,23	2,78	0,32	2,47**	0,21	2,43**	0,16
Одышки экспираторная	3,75	0,37	2,67*****	0,33	3,25	0,22*****	2,89	0,24
Кашель	12,38	0,39	7,35*	0,37	10,38*	0,49	6,75*	0,24
Хрипы (свистящие и влажные хрипы)	5,04	0,17	3,75****	0,20	4,63****	0,20*****	3,20	0,24

Примечание: P1, P2, P3 – достоверность различий между контрольной группой и группами

2, 3, 4 соответственно * $P < 0,001$; ** $P < 0,01$; *** $P > 0,1$; **** $P > 0,5$; ***** $P < 0,05$

Хрипы особенно, свистящие в разрезе групп дольше держались в I и III группах ($5,04 \pm 0,17$; $4,63 \pm 0,20$) соответственно. Перкуторно коробочный звук отмечался у 57 (63,3%) детей, и тимпанический звук у 11 (12,2%) детей, у остальных больных перкуторно отмечался легочной звук.

Наши данные показали, что после проведенного лечения в группе детей, которые получали Кларитромицин и Галавит улучшения общего состояния отмечалась на 2 суток раньше, температура снизилась на 2 сутки после начало лечения, уменьшение кашля отмечалось на 6-7 сутки, цианоз носогубного треугольника исчез на 1,5 сутки раньше. Одышка достоверно чаще исчезла быстрее также в данной группе, и аускультативные данные также были ликвидированы хрипы в более ранние сроки по сравнению с контрольной группы.

Таким образом, дифференцированная терапия при ООБ с атипичной микрофлорой имеет хороший клинический эффект.

4.3. Показатели гуморального иммунитета у детей с ООБ атипичной микрофлоры в зависимости от вида дифференцированной терапии.

Результаты изучения показателей гуморального иммунитета после лечения представлены в таблице 4.3.1.

Как видно из таблицы, после лечения антитела к *Ch. Pneumoniae* IgM было ($1,10 \pm 0,14$), во второй группе ($0,95 \pm 0,18$), в 3 группе ($1,06 \pm 0,12$), тогда как в IV группе оно составило ($0,59 \pm 0,04$) что достоверно ниже при сравнении с другими группами ($p < 0,001$).

Результаты исследований показали, что в содержании антител к *Ch. Pneumoniae* IgG не было отличий между группами. Антитела к *M. pneumoniae* IgM во всех исследуемых группах была в одинаковом уровне $0,91 \pm 0,21$; $0,93 \pm 0,22$; $0,94 \pm 0,18$ соответственно по I, II, III, группам, кроме IV группы которое составило $0,59 \pm 0,06$, то есть была ниже в отличии от других групп. При исследовании антител к *M. pneumoniae* IgG не было выявлено отличий между группами (таб.4.3.1.).

Таблица 4.3.1.

Сравнительный анализ ИФА хламидийной и микоплазменной инфекцией у больных сравниваемых групп после лечения

Показатели	I группа (n=26)		II группа (n=20)		III группа (n=24)		IV группа (n=20)		P1	P2	P3
	М	m	М	m	М	m	М	m			
Сб. рнеит. IgM (ИП<1,1)	1,10	0,14	0,95	0,18	1,06	0,12	0,59	0,04	>0,5	>0,5	<0,001
Сб. рнеит. IgG (ИП<1,1)	2,80	0,12	2,72	0,16	2,58	0,22	2,79	0,12	>0,5	>0,5	>0,5
М. рнеит. IgM (ИП<1,1)	0,91	0,21	0,93	0,22	0,94	0,18	0,59	0,06	>0,5	>0,5	>0,1
М. рнеит. IgG (ИП<1,1)	2,79	0,22	2,87	0,15	2,72	0,15	2,83	0,12	>0,5	>0,5	>0,5

Примечание: P1, P2, P3 – достоверность различий между контрольной группой и группами 2, 3, 4 соответственно.

Для определения дифференциальных различий иммунологических показателей гуморального иммунитета у детей с ООБ микоплазменной и хламидийной инфекций, показатели были оценены нами в возрастном аспекте до и после лечения. Так, в I группе которая получала стандартную терапию у детей в возрасте от 5 мес. до 1 года содержание IgA было в пределах нормы $0,70 \pm 0,08$ г/л (рис.4.3.1.), в то время, как у детей от 3 до 6 лет показатели были в нижней границы нормы, и эти данные были статистически достоверно не значимыми ($P > 0,05$) и составили у детей в возрасте 1-3 года $0,93 \pm 0,16$ г/л, от 3-6 лет $0,96 \pm 0,14$ г/л. В этой группе содержание IgA у детей в возрасте от 5 мес. до 6 лет после лечения почти не изменились.

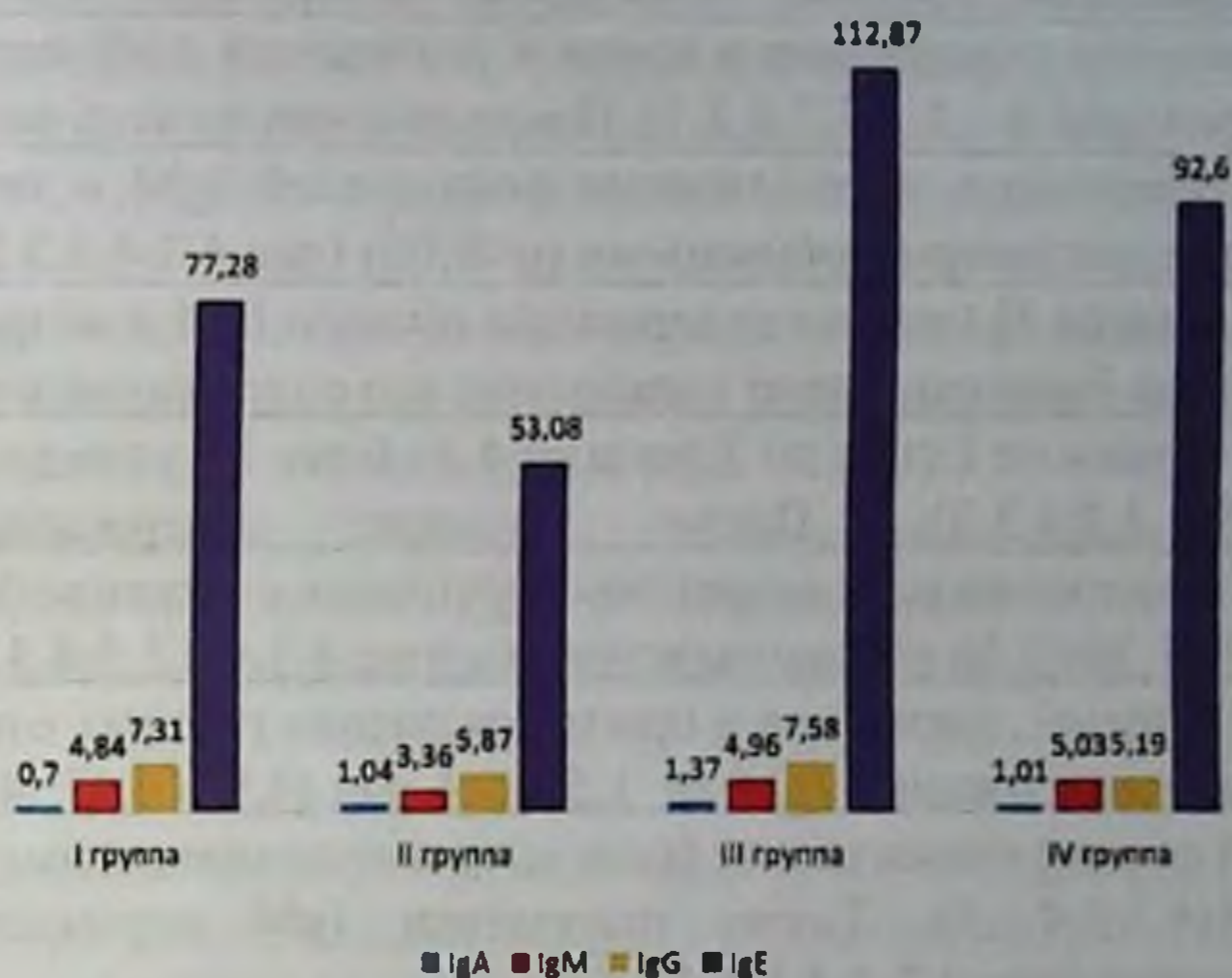


Рисунок. 4.3.1. Динамика содержания IgA, IgM, IgG, IgE в I,II,III,IV группе в возрасте от 5 мес. до 1 года (до лечения)

Содержания IgA во II группе, которая получала наряду со стандартным лечением кларитромицин были получены следующие результаты: до лечения в возрастных группах различий не было выявлено и показатели были в пределах нормы и статистически достоверно не значимыми (рис.4.3.1;4.3.2;4.3.3) ($p>0,05$). После лечения в этой группе отмечалось не значительное повышение содержания IgA, которая не превышало возрастные нормы ($p>0,05$). В III группе, которая получала дополнительно к стандартному лечению Галавит, после лечения отмечалось повышение показателей содержания IgA до верхних границ нормы, но показатели статистически были достоверно не значимыми (рис.4.3.4;4.3.5;4.3.6) ($p>0,05$). В IV группе которая получала дополнительно к стандартному лечению и кларитромицин и Галавит уровень IgA был статистически значимо повышенными в группе детей от 1 года до 6 лет, а у детей от 1 года до 3 лет до лечения содержания IgA составило $1,05\pm 0,006$, в то время как после лечения составило $1,51\pm 0,008$ ($p<0,05$) (рис.4.3.2.). У больных в возрасте от 3 до 6 лет $0,091\pm 0,14$; $1,42\pm 0,15$ ($p<0,05$) соответственно также было повышено после лечения.

Содержание IgM у детей I группы от 5 мес. до 6 лет, то есть во всех возрастных группах отмечалось в среднем 2-х кратное увеличение его содержания в крови и показатели достоверно были значимыми (рис.4.3.1;4.3.2;4.3.3). После лечения во всех возрастных группах отмечалось нормализация показателей IgM и показатели также были достоверно значимыми ($p < 0,05$) (рис.4.3.4;4.3.5;4.3.6).

У больных II группы содержание общего IgM в возрасте от 5 мес до 1 года было выявлено повышение его содержания в крови 2,5 раза, а в группе от 1 года до 3 лет и от 4 до 6 лет 1,5 раза до лечения) (рис.4.3.1;4.3.2;4.3.3). После лечения содержание IgM нормализовалось во всех возрастных группах и составило $0,60 \pm 0,21$; $1,34 \pm 0,20$; $1,39 \pm 0,36$ г/л соответственно (рис.4.3.4;4.3.5;4.3.6).

В III группе, также как и при предыдущих группах отмечалось повышение содержания IgM от 1,5 до 4 раз ($4,96 \pm 0,47$; $4,75 \pm 0,47$; $3,63 \pm 0,43$ соотв.) и показатели были достоверно значимыми ($P < 0,05$) (рис.4.3.1;4.3.2;4.3.3). Также показатели IgM нормализовались после лечения (рис.4.3.4;4.3.5;4.3.6).

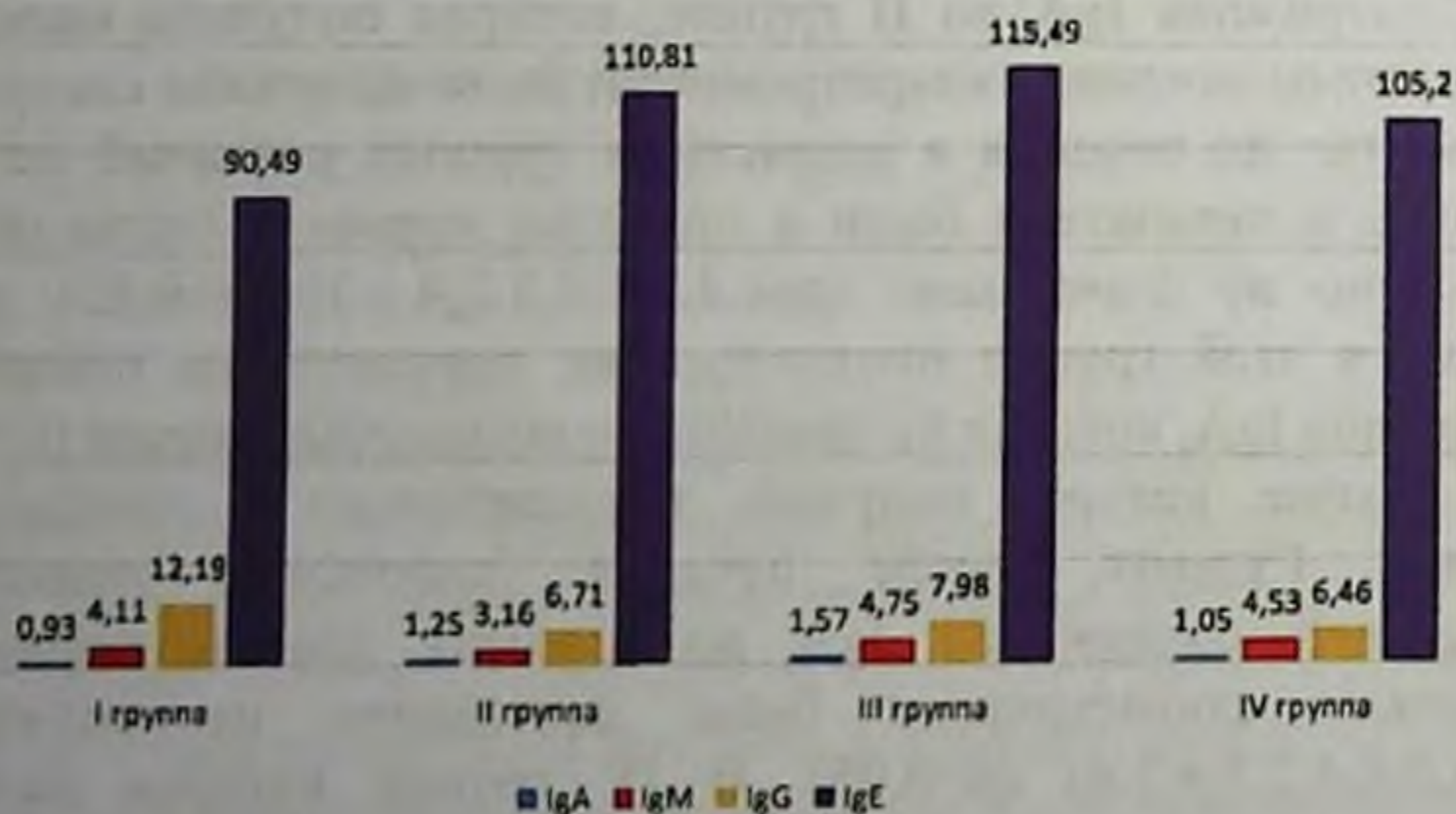


Рисунок 4.3.2. Динамика содержания IgA, IgM, IgG, IgE в I, II, III, IV группе в возрасте 1 года до 3 лет (после лечения)

При сравнении уровня IgM в IV группе, которая получала и кларитромицин и Галавит различий с предыдущими группами не выявлено.

Нами также во всех группах были определены содержание IgG в сыворотке крови. Между группами различий во всех группах до лечения не было выявлено и показатели во всех группах были в пределах возрастной нормы и достоверно значимыми ($p < 0,05$) (рис.4.3.1;4.3.2;4.3.3). После лечения в I группе в возрастной категории от 5 мес. до 1 года отмечалось незначительное повышение показателей и составило $19,20 \pm 1,59$ г/л, также и в группе в возрасте от 4 до 6 лет данные были на несколько выше возрастной нормы ($21,14 \pm 1,86$ г/л) (рис.4.3.4; 4.3.6).

Во II группе и в III группе после лечения во всех возрастных группах также отмечалось незначительное повышение от нормы во всех возрастных группах и составило в среднем во II группе $21,42 \pm 1,19$ г/л, в III группе $21,17 \pm 1,34$ г/л ($p < 0,05$) (рис.4.3.1;4.3.2;4.3.3).

Содержание IgG в IV группе после лечения было следующим: в возрасте от 5 мес до 1 года отмечалось незначительное повышение от нормы и составила $20,65 \pm 3,23$ г/л (рис.4.3.4), в возрасте от 1 до 3 лет $21,82 \pm 0,99$ г/л (рис.4.3.5.), в возрасте от 4 до 6 лет $24,87 \pm 1,35$ г/л (рис.4.3.6.), то есть в этой группе отмечалось такая тенденция, чем выше возраст ребенка тем показатели были больше нормы.

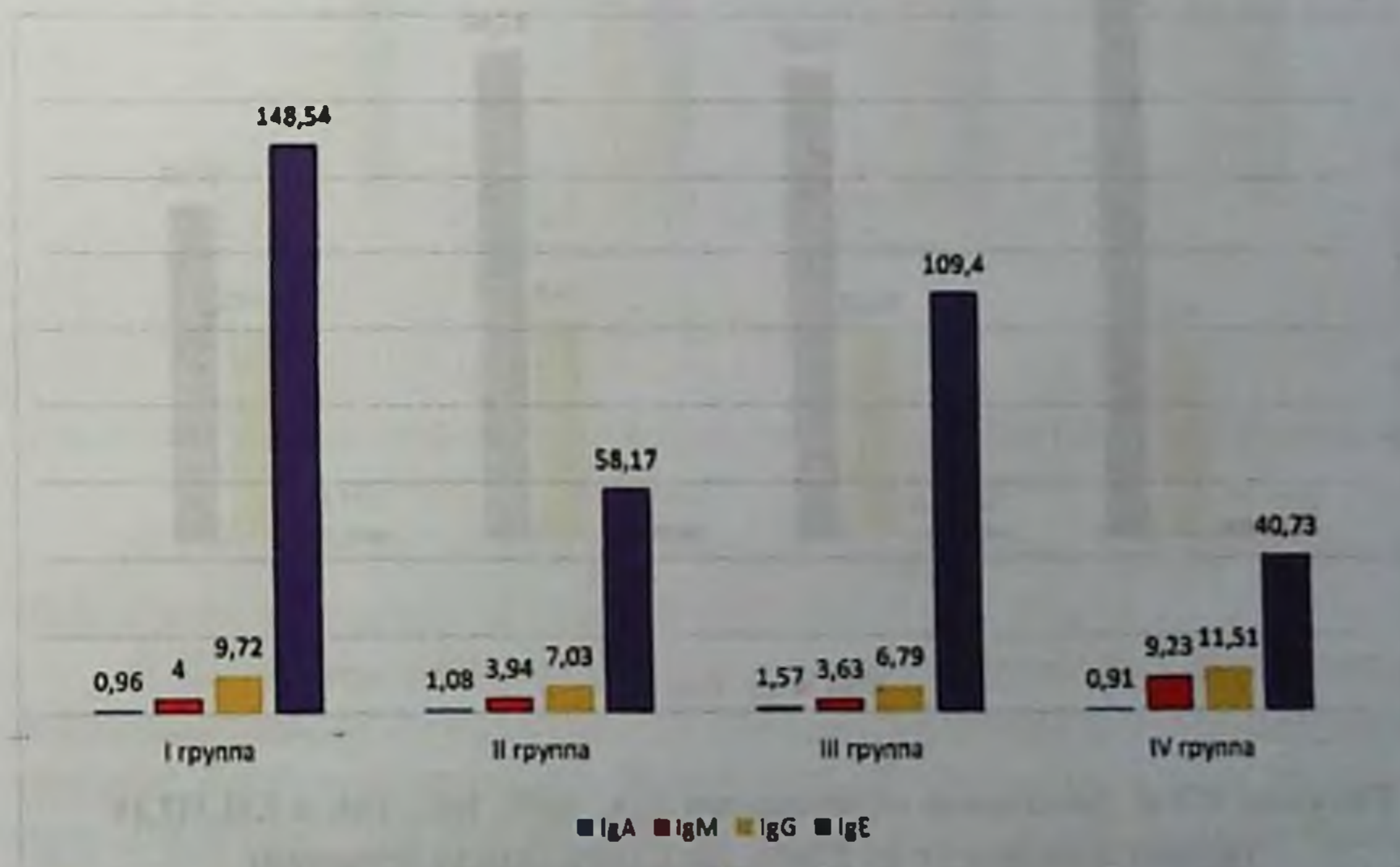


Рисунок 4.3.3. Динамика содержания IgA, IgM, IgG, IgE в I,II,III,IV группе в возрасте от 4 до 6 лет (до лечения)

Содержание IgE во всех возрастных группах не зависимо от метода лечения было повышенным, особенно в возрастной группе от 1 года до 3 лет при этом эти показатели были повышены 2-3 кратно, и наиболее высокие цифры содержания IgE были до $115,49 \pm 20,21$ МЕ/л в возрастной группе от 1 до 3 лет (рис. 4.3.2.), по сравнению с нормой от 1 до 3 лет 45 МЕ/мл. У больных от 5 месяцев до 1 года также отмечалось повышение количества IgE и составило соответственно в группах $77,28 \pm 16,46$ МЕ/л; $53,08 \pm 9,70$ МЕ/л; $112,87 \pm 19,68$ МЕ/л; $92,6 \pm 37,99$ МЕ/л (рис.4.3.1.). В возрастной категории от 4 до 6 лет показатели колебались в пределах нормы во II и IV группе составили ($58,17 \pm 10,84$ МЕ/л; $40,73 \pm 24,20$ МЕ/л соотв.), повышенными были показатели в I и III группе $148,54 \pm 44,76$ МЕ/л; $109,40 \pm 18,2$ МЕ/л соотв. (рис.4.3.2.).

После лечения в возрасте от 5 месяцев до 1 года отмечалось однократное снижение повышенного показателей по сравнению до лечения и составило $53,90 \pm 10,54$ МЕ/л (рис 4.3.4).

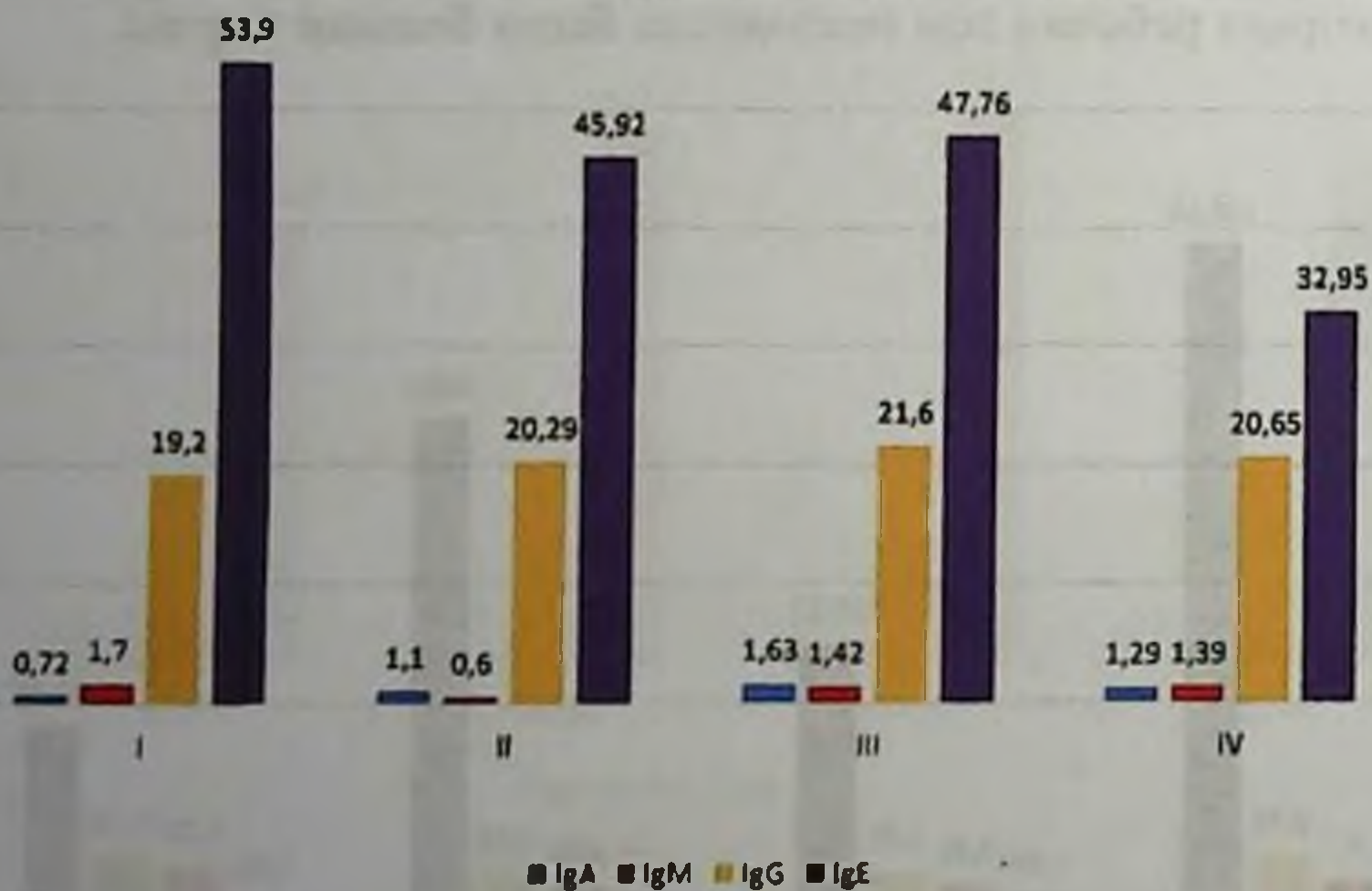


Рисунок 4.3.4. Динамика содержания IgA, IgM, IgG, IgE в I,II,III,IV группе в возрасте от 5 мес. до 1 года (после лечения)

В возрастной группе от 1 года до 3 лет после лечение показатели нормализовались (рис.4.3.5.) несмотря на то, что эти

показатели были 2,5 раза больше нормы до лечения (рис. 4.3.2.). У детей от 4 до 6 лет до лечения и после лечения отмечались самые высокие показатели, как и до, так и после лечения в отличии от других возрастных категорий и после лечения эти цифры также оставались повышенными 2,5 раза по сравнению с нормой (рис. 4.3.3; 4.3.6.). Во II группе в возрасте от 5 мес. до 1 года после лечения содержание IgE снизилась, но не нормализовалась и составило $45,92 \pm 6,48$ МЕ/л при норме 30 МЕ/л (рис. 4.3.4.). В возрасте от 1 года до 3 лет содержание IgE до лечение было 2 раза больше нормы, после лечения нормализовалось и составило $47,28 \pm 2,44$ МЕ/л (рис. 4.3.5.).

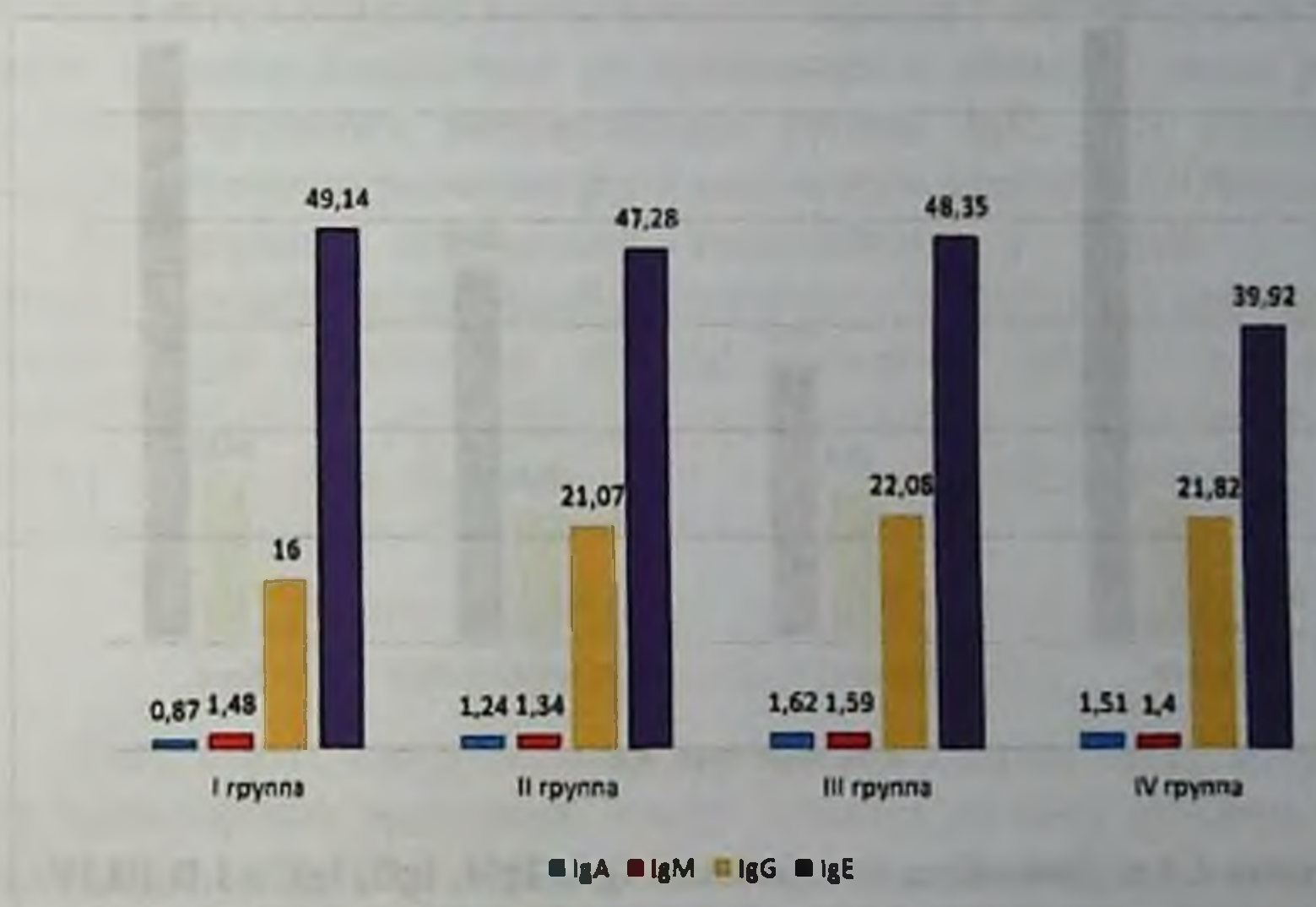


Рис.4.3.5. Динамика содержания IgA, IgM, IgG, IgE в I,II,III,IV группе в возрасте от 1 до 3 лет (после лечения).

В возрастной группе от 4-6 лет содержание IgE до и после лечения было в пределах нормы (рис. 4.3.3.; 4.3.6.).

В III группе содержание IgE в возрасте от 5 до 1 года почти нормализовалась и составило $47,76 \pm 5,36$ МЕ/л как и в предыдущих группах было повышенным. В возрастной группе от 1 года до 3 лет при 2 кратном увеличении до лечения отмечалось нормализация этого показателя после лечения. У детей с ООБ с атипичной микрофлорой в возрасте от 4 до 6 лет в 1,5 раза было повышенным

до лечения (рис.4.3.3.) и после лечения нормализовалась и составило $57,42 \pm 14,0$ МЕ/л (рис.4.3.6.). В IV группе у детей в возрасте от 5 мес. до 1 года содержание IgE было увеличено в 3 раза, несмотря на это она нормализовалась и составило $32,95 \pm 0,64$ МЕ/л (рис.4.3.1.). Содержание IgE в возрасте от 1 года до 3 лет до лечения было $105,20 \pm 18,64$ МЕ/л (4.3.2.), после лечения $39,92 \pm 4,02$ МЕ/л, что соответствует норме (рис.4.3.5.).

В возрасте от 4 до 6 лет содержание IgE после лечения в пределах нормы (рис.4.3.6.).

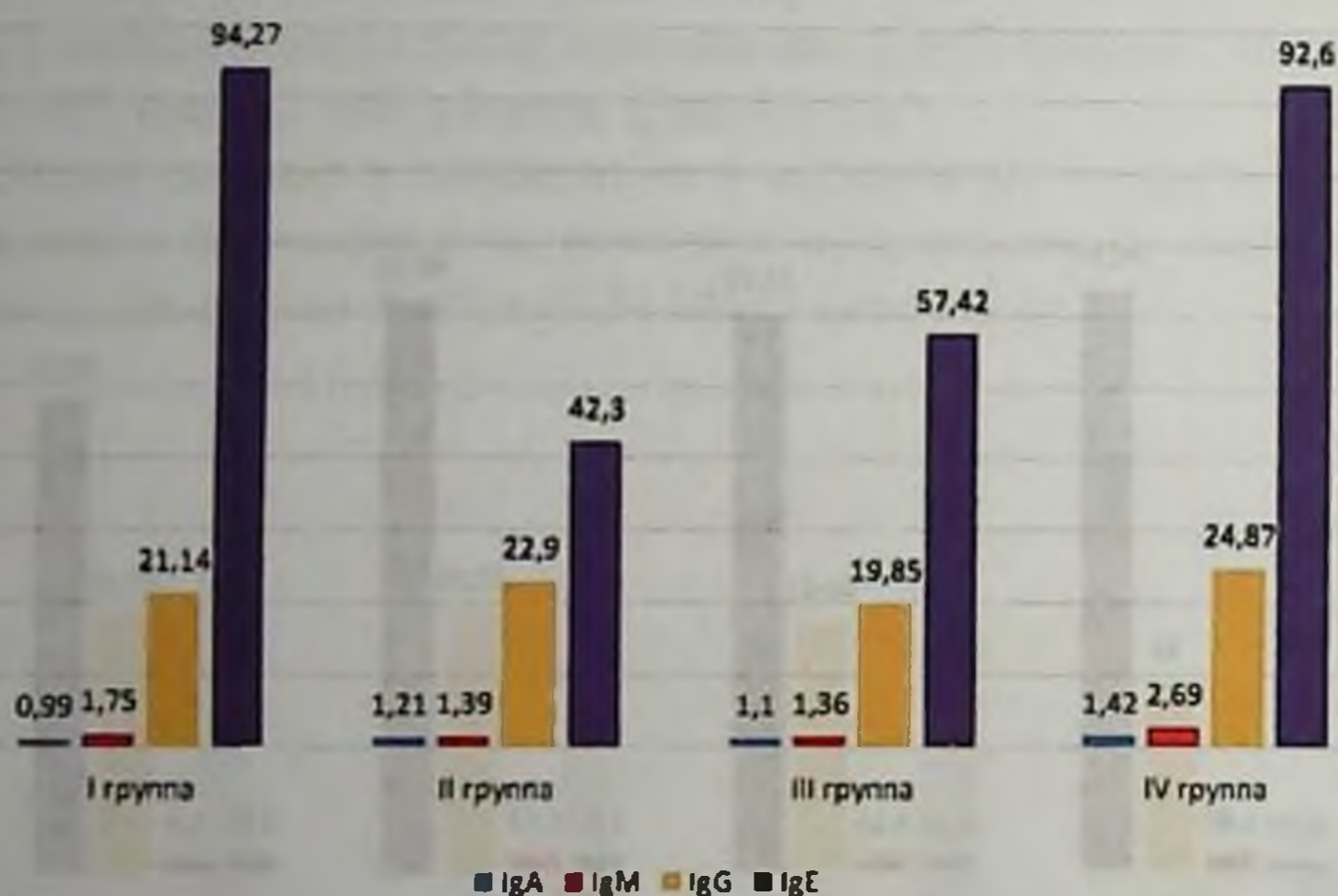


Рисунок 4.3.6. Динамика содержания IgA, IgM, IgG, IgE в I,II,III,IV группе в возрасте от 4 до 6 лет (после лечения)

Таким образом, при сравнительном анализе после лечения показателей антитела к *Ch.pneumoniae* IgM у детей которые получали кларитромицин и Галавит нормализовались, в двух других группах они оставались на уровне высших границ нормы. Что свидетельствует о не полной санации атипичной микрофлоры и о перенесенной инфекции. У детей, с ООБ ассоциированным с атипичной микрофлорой показатели гуморального иммунитета выявили изменения в виде статистически значимого повышения уровня IgA только в IV группе, которая получала кларитромицин и Галавит, что доказывает эффективность лечения. При исследовании

уровня IgM который оставался в пределах нормы до и после лечения во всех группах, что свидетельствует об остроте воспалительного процесса в бронхах. По мере выздоровления ребенка содержание IgG несколько повышалось, но оставалось в пределах нормы.

Содержание IgE до лечения во всех группах было неоднократно повышенным по сравнению с возрастной нормой. Наиболее высокие показатели были отмечены в I группе в возрасте от 1 года до 3 лет. После лечения во всех группах отмечалось положительная динамика в виде снижения уровня IgE. Однако, эти показатели хотя и снизились, но не достигли нормы. Только в IV группе показатели достигли верхних границ нормы. Следует отметить, что в I группе в возрасте от 1 года до 3 лет у которых были самые высокие показатели по сравнению с нормой, также после лечения отмечалось нормализация уровня IgE. Эти изменения свидетельствуют о значении роли аллергии в развитии ООБ у детей.

Выраженные нарушения иммунитета у детей с ООБ хламидийно-микоплазменной ассоциации способствует длительной персистенции инфекции в дыхательных путях и может способствовать развитию хронического воспаления и гиперреактивности бронхов, что ведет к рецидивам ООБ при заболевании ребенка ОРВИ любой этиологии.

4.4. Цитокиновый статус детей с ООБ атипичной микрофлорой после лечения.

Результаты иммунологического обследования детей показали, что характерным признакам после лечения во всех группах было выявлено снижение содержания IL-1 β , IL-6 IL-8, а также нормализация повышенных показателей IFN- γ во всех группах.

В результате исследования было установлено повышение уровня IL1 β в I группе после лечения составило $13,10 \pm 0,62$ пг/мл во II группе $9,27 \pm 0,64$ пг/мл, в III группе $10,78 \pm 0,66$ пг/мл в IV группе $7,34 \pm 0,35$ пг/мл. Как видно из показателей наилучшие показатели достоверно чаще были отмечены во II, IV группах, которые получили комплексную терапию кларитромицином и Галавитом. IL-6 также нормализовался также во II и IV группе, тогда как в I и в III группе оставался выше нормы ($14,15 \pm 0,78$ пг/мл и $11,26 \pm 0,92$ пг/мл соответственно ($p < 0,001$)). (см. таб.4.4.1.)

Характерное повышение IL-8 было отмечено в группе контроля и составило $12,77 \pm 0,77$, а в остальных группах показатели нормализовались. Причем в IV группе содержание IL-8 в крови было наиболее низким по сравнению с другими группами (таб.4.4.1.).

Таблица 4.4.1.

Сравнительный анализ цитокинового статуса у больных сравниваемых групп после лечения

Показатель и после лечения	1 группа контроль (n=26)		2 группа (n=20)		3 группа (n=24)		4 группа (n=20)		P1	P2	P3
	М	М	М	м	М	М	М	М			
IL-1β	13,10	0,62	9,27	0,64	10,78	0,66	7,34	0,35	<0,001	<0,01	<0,001
IL-6	14,15	0,78	8,49	0,86	11,26	0,92	6,76	0,66	<0,001	<0,02	<0,001
IL-8	12,77	0,77	9,64	0,71	10,63	0,66	6,73	0,30	<0,001	<0,05	<0,001
INF-γ	12,85	0,54	12,63	0,91	13,24	0,47	12,57	0,42	>0,5	>0,5	>0,5

Примечание: P1, P2, P3 – достоверность различий между контрольной группой и группами 2, 3, 4 соответственно.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что изменения концентрации изученных цитокинов показывают продолжение активного синтеза провоспалительных цитокинов как IL-1β, IL-6 и IL-8.

INF-γ вне зависимости от проведенного нами лечения оставался в пределах нормы, что свидетельствует о низком противовирусном иммунитете.

4.5 Иммунологические показатели у детей с ООБ атипичной микрофлоры в зависимости от вида лечения.

При анализе литературных источников посвященных иммунологическим показателям детей с ООБ с атипичной микрофлорой были получены разноречивые данные, но большинство литературных источников ссылаются на то, что механизм недостаточности некоторых звеньев иммунитета на фоне, которых идет постоянная антигенная стимуляция иммунной

системы происходит чаще всего в результате частых повторных респираторных заболеваний, и они в конечном счете приводят к развитию вторичных иммунодефицитных состояний [120,121]. Для назначения патогенетически обоснованной терапии и разработки эффективных мер профилактики необходимо понимание иммунопатологических механизмов, которые лежат в развитии ООБ у детей с атипичной микрофлорой [5,31].

В ходе нашей работы мы провели анализ показателей гуморального звена иммунитета, в частности IgA, IgM, IgG, IgE и интерлейкинов INF- γ , IL6, IL-8, IL-1 β .

Иммунологические исследования были проведены всем больным методом иммуноферментного анализа.

С учетом возрастной периодизации обследованные дети с ООБ были разделены на 3 группы:

- 1) от 5 месяцев до 1 года;
- 2) от 1 года до 3 лет;
- 3) от 4 до 6 лет;

Показатели этих детей сравнивали с нормой данных приведенными в инструкции (ООО ХЕМА, производства Россия).

Серологические исследования крови на антител к хламидиям и микоплазм из 365 детей у 90 детей были положительными. В остром периоде антитела к *Ch.pneumoniae* IgM было высоким и составило в среднем $2,07 \pm 0,20$; $1,69 \pm 0,20$; $1,84 \pm 0,22$; $2,10 \pm 0,23$ соответственно по группам. Антитела к *Mycoplasma pneumoniae* IgM составило $1,08 \pm 0,20$; $1,11 \pm 0,23$; $1,14 \pm 0,23$; $0,98 \pm 0,21$ соответственно по группам.

Таким образом, в остром периоде отмечалось достоверное повышение антител к *Ch.pneumoniae* IgM и антитела к *M.pneumoniae* IgM во всех группах вне зависимости от возраста.

Антитела к *Ch. pneumoniae* IgG оставались не повышенными $0,44 \pm 0,06$;

$0,42 \pm 0,06$; $0,37 \pm 0,05$; $0,76 \pm 0,15$ соответственно по группам; антитела к *Mycoplasma pneumoniae* IgG $0,44 \pm 0,09$; $0,30 \pm 0,08$; $0,35 \pm 0,06$; $0,23 \pm 0,04$ соответственно по группам;

Таким образом, в остром периоде у детей с ООБ и с хламидийной и с микоплазменной инфекцией показатели антител к *Ch.pneumoniae* IgG и антитела к *Mycoplasma pneumoniae* IgG достоверно оставались в пределах нормы (таб. 4.5.1.).

Результаты цитокинового статуса обследованных детей с ООБ выявили достоверное повышение уровня IL-1 β , IL-6, IL-8, INF- γ в крови у детей с ООБ с атипичной микрофлорой.

В течение раннего индуцибельного ответа макрофаги вырабатывают IL-1 β , IL-6, IL-8, INF- γ , которые являются провоспалительными цитокинами. Также выделяется IL-6 который является противовоспалительным цитокином. Определение повышенного уровня IL-6, действие которого определяет развитие воспалительного процесса после внедрения микроба в организм [3].

Таблица 4.5.1.

Сравнительный анализ ИФА хламидийной и микоплазменной инфекций у больных сравнимых групп

Показатели	I группа контроль (n=26)		2 группа (n=20)		3 группа (n=24)		4 группа (n=20)	
	M	m	M	m	M	m	M	M
Ch.pneum. Ig M (ИП)	2,07	0,20	1,69 $p_1 > 0,2$	0,20	1,84 $p_2 > 0,5$	0,22	2,10 $p_3 > 0,5$	0,23
Ch.pneum. Ig G (ИП)	0,44	0,06	0,42 $p_1 > 0,5$	0,06	0,37 $p_2 > 0,5$	0,05	0,76 $p_3 < 0,05$	0,15
M. pneum. Ig M (ИП)	1,08	0,20	1,11 $p_1 > 0,5$	0,23	1,14 $p_2 > 0,5$	0,23	0,98 $p_3 > 0,5$	0,21
M. pneum. Ig G (ИП)	0,44	0,09	0,30 $p_1 > 0,2$	0,08	0,35 $p_2 > 0,5$	0,06	0,23 $p_3 < 0,05$	0,04

Примечание: p_1 , p_2 , p_3 – достоверность различий между контрольной группой и группами 2, 3, 4 соответственно.

В результате исследований установлено повышение уровня IL-1 β до $19,42 \pm 0,79$ пг/мл; $23,60 \pm 0,62$ пг/мл; $21,21 \pm 0,59$ пг/мл соответ. по сравнению с контрольной группой достоверность различия составило ($p < 0,05$). (таб.4.5.2.).

Механизм противинфекционной защиты между организмом хозяина и микроорганизма основывается на сложных

взаимодействиях. Основными механизмами факторов защиты является его полиморфизм [31].

Таблица 3.5.2.

Сравнительный анализ цитокинового статуса у обследованных больных

Показатели (норма)	Группы								P		
	1 контроль (n=26)		2 (n=20)		3 (n=24)		4 (n=22)		P1	P2	P3
	M	m	M	m	M	M	M	m			
IL-1β 0-11 пг/мл	21,63	0,7 9	19,4 2	0,7 9	23,6 0	0,6 2	21,21	0,59	<0,05	<0,05	>0,5
IL-6 0-10 пг/мл	22,00	1,0 0	17,7 8	1,1 1	21,7 5	0,8 0	23,01	0,94	<0,01	>0,5	>0,5
IL-8 0-10 пг/мл	21,15	0,7 0	18,3 4	0,8 2	21,1 5	0,5 8	20,58	0,80	<0,01	>0,5	>0,5
INF-γ 0-15 пг/мл	20,58	0,8 2	17,7 3	1,1 5	21,2 7	0,6 4	20,08	0,80	<0,05	>0,5	>0,5

Примечание: P1, P2, P3 – достоверность различий между контрольной группой и группами 2, 3, 4 соответственно.

В наших исследованиях было определено нарастание концентрации IL-6 при поступлении с острым обструктивным бронхитом у детей 2,1 раза по отношению к контрольной группе $22,0 \pm 1,0$ пг/мл, а также отмечалось характерное 2 кратное повышение IL-8 у детей при поступлении во время острого периода с ООБ с атипичной микрофлорой. Также отмечается повышение количества INF-γ в 1,4 раза ($20,58 \pm 0,82$ пг/мл; $17,73 \pm 1,15$ пг/мл; $21,27 \pm 0,64$ пг/мл; $20,08 \pm 0,80$ пг/мл соотв.) во всех группах, что было доказано достоверностью различий ($p < 0,05$) между ними.

Таким образом, на основании полученных результатов исследования было установлено повышение в крови уровня IL-1β в 1,9 раза, IL-6 в 2,1 раза, IL-8 в 2 раза, INF-γ в 1,4 раза ($p > 0,5$).

Для выявления прямого или опосредованного влияния антитела к *Ch.pneumoniae* IgM, IgG и антитела к *M.pneumoniae* IgM, IgG на содержание интерлейкинов и иммуноглобулинов в крови был проведен корреляционный анализ между изученными параметрами иммунитета (таб. 4.5.3).

Таблица 4.5.3.

Корреляционный анализ между показателями гуморального иммунитета и цитокинов

	Хлам Ig M	Хлам.Ig G	МикопIg M	МикопIg G
IL-18	0,80	0,70	0,88	0,85
IL-6	0,84	0,72	0,86	0,81
IL-8	0,79	0,65	0,77	0,73
INF-γ	0,79	0,66	0,79	0,74
Ig A	0,82	0,69	0,85	0,86
IgM	0,83	0,73	0,91	0,92
IgG	0,83	0,74	0,94	0,92
IgE	0,78	0,72	0,90	0,89

Примечание:

значимые положительные корреляционные взаимосвязи

сильно положительные корреляционные взаимосвязи

слабые корреляционные взаимосвязи

По результатам корреляционного анализа были выявлены, 32 значимые корреляционные взаимосвязи: среди них 5 сильно положительных и 3 слабых. Содержание иммуноглобулина М сильно положительно коррелировало с антителами к *Mycoplasma pneumoniae* IgM ($r=+0,82$).

Содержание общего IgG сильно положительно коррелировало с антителами к *Mycoplasma pneumoniae* IgM ($r=+ 0,94$), также сильная положительная корреляция была выявлена между содержанием общего IgM и антителами к *Mycoplasma pneumoniae* IgG ($r=+0,92$) (рис.4.5.1.).

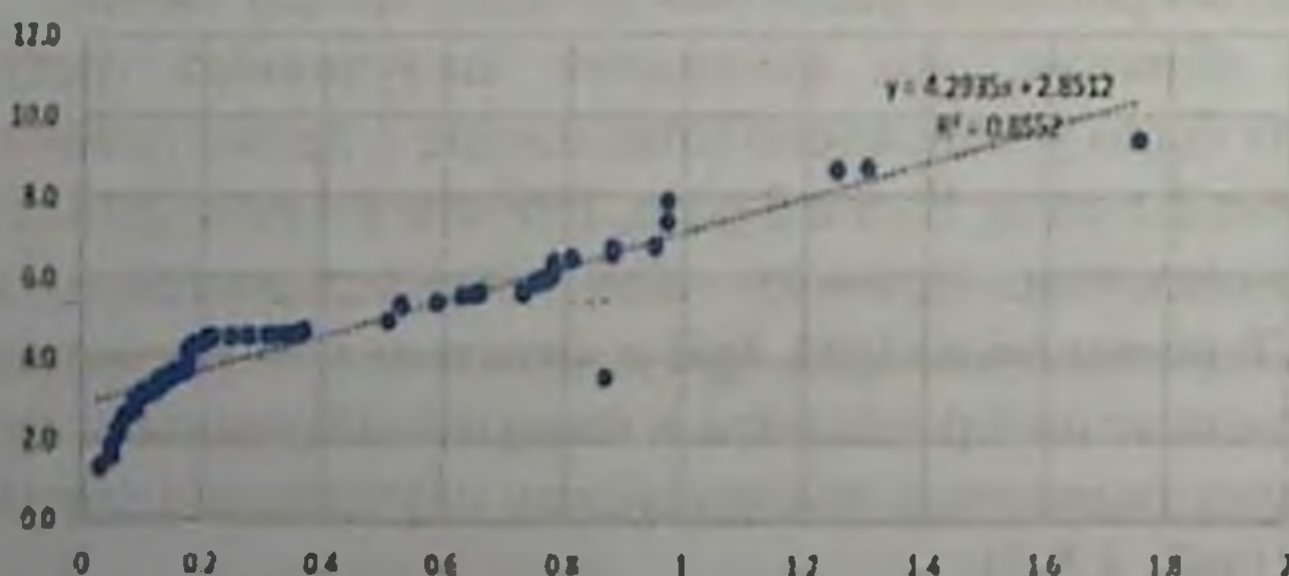


Рисунок 4.5.1. Корреляция антител *M.pneumoniae* IgG к IgM.

Содержание общего IgE сильно коррелировало с антителами *M.pneumoniae* IgM ($r=+0,90$) (рис. 4.5.2.).

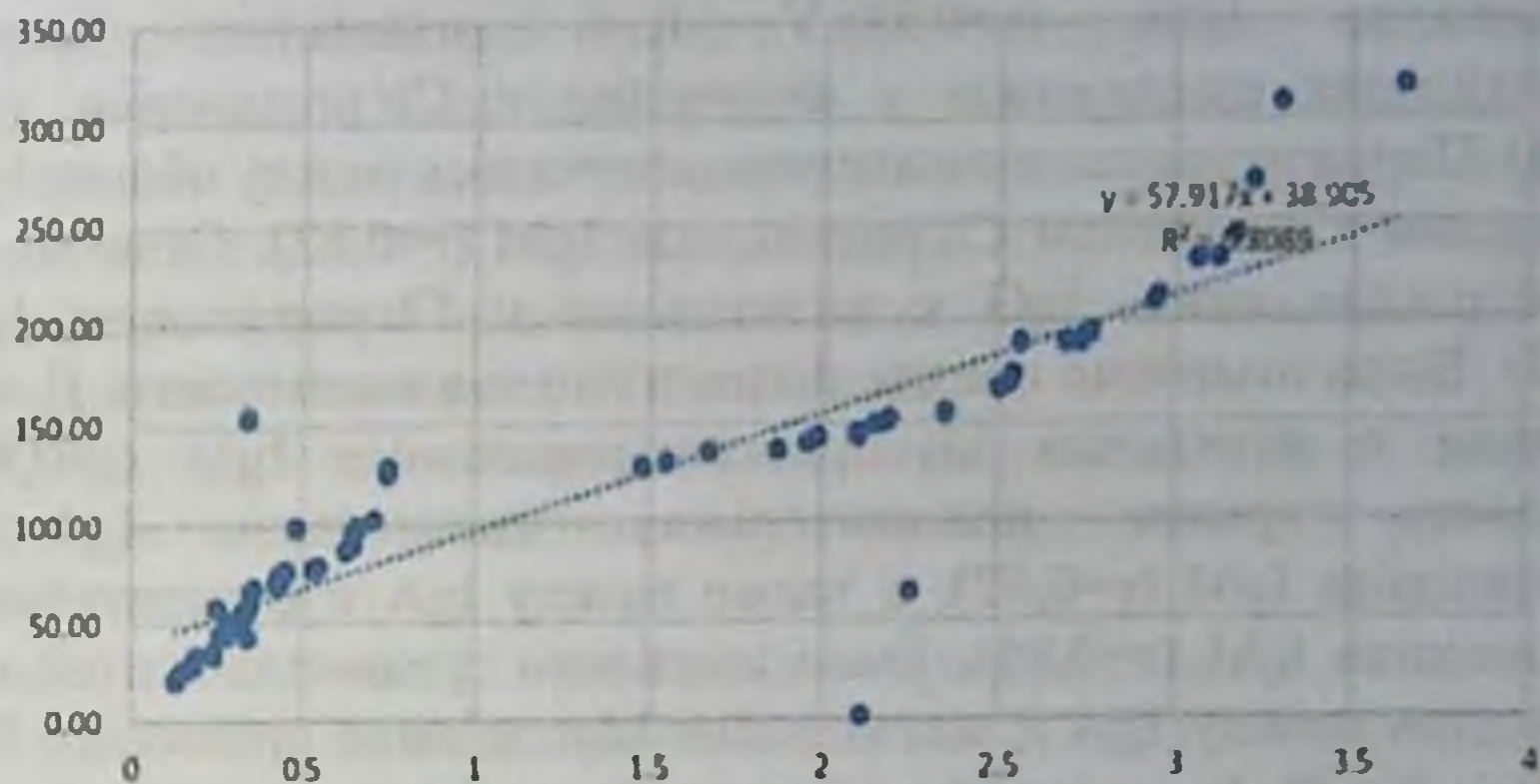


Рисунок 4.5.2. Корреляция антител *M.pneumoniae* IgM к IgE.

А также отмечалось сильная положительная корреляционная связь между общим IgG с антителами к *M.pneumoniae* IgG ($r=+0,94$) (рис.4.5.3.).

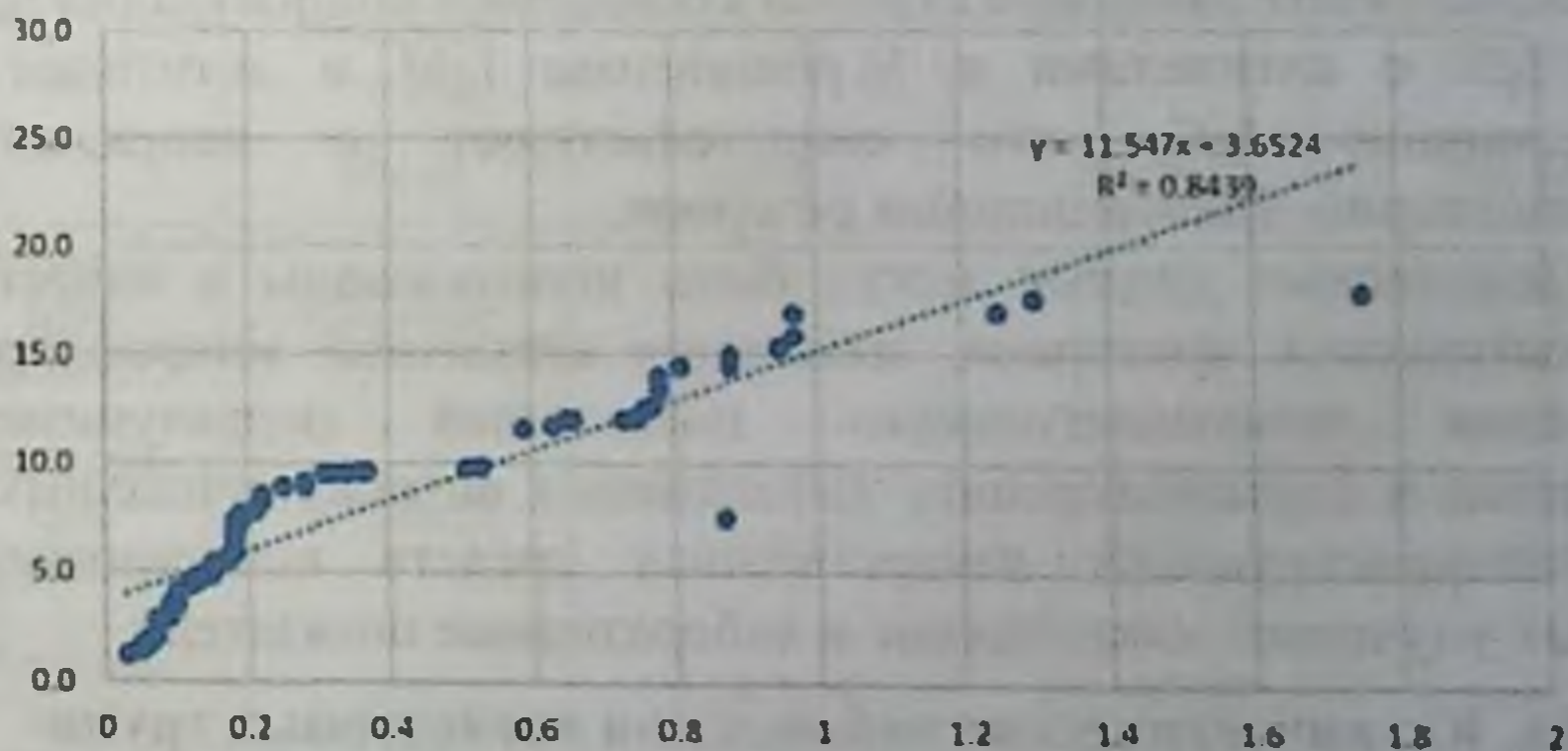


Рисунок 4.5.3. Корреляции антител *M.pneumoniae* IgM к IgE.

Содержание IL-8 низкая корреляционная связь с антителами *Ch.pneumoniae* IgG ($r=0,65$). Отмечалось низкая корреляционная связь между INF- γ и с антителами к *Ch.pneumoniae* IgG ($r=0,66$), а также IgA с антителами к *Ch.pneumoniae* IgG ($r=0,69$).

Положительная взаимосвязь отмечалось между IgE и антителами к *M.pneumoniae* IgG ($r=0,89$). Было выявлено положительная взаимосвязь IL-1 β и антителам к антителам *M.pneumoniae* IgM ($r=0,88$). У IL-6 отмечалось средне положительная взаимосвязь с антителам к *Ch.pneumoniae* IgM ($r=0,84$). Положительная взаимосвязь отмечалось между общим IgM и антителам к антителам *Ch.pneumoniae* IgM ($r=0,83$). Отмечалось положительная связь IgG с антителами к *Ch.pneumoniae* IgM ($r=0,83$). Было отмечено средне положительная взаимосвязь IL-6 и антителам к антителам *Mycoplasma pneumoniae* IgM ($r=0,86$). Отмечалось средне положительная взаимосвязь IgA и *Ch.pneumoniae* IgM ($r=0,82$), а также между IgA и с антителам к *M.pneumoniae* IgM ($r=0,85$). Было выявлено среднеположительная взаимосвязь между IgA с антителами *Mycoplasma pneumoniae* IgG ($r=0,86$). У IL-6 отмечалось положительная взаимосвязь с антителами к *M.pneumoniae* IgG ($r=0,81$). Было отмечено средне положительная взаимосвязь IL-1 β и антителам *Mycoplasma pneumoniae* IgG ($r=0,85$).

Таким образом, были выявлены корреляционные взаимосвязи гуморального иммунитета и цитокинового статуса с атипичной микрофлорой. Результаты корреляционного анализа свидетельствуют о высокой степени взаимосвязи концентрации IgG, IgM, IgE с антителами к *M.pneumoniae* IgM и антителам к *M.pneumoniae* IgG, что свидетельствуют о напряжении компенсаторно-адаптационных резервов.

Полученные данные могут быть использованы в качестве диагностических критериев, выявления атипичной микрофлоры, изменения иммунологических показателей подразумевают включение в фармакотерапию эффективных антибактериальных и иммунокорректирующих лекарственных средств использование которых улучшают клинические и лабораторные показатели.

4.6. Катамнестические наблюдения исследуемых групп

Катамнестическое наблюдение за группами детей проводилось через 6 месяцев после выписки из стационара. В катамнезе регистрировалось повторное заболевание ООБ в первой группе у 12 (33,%) из 26 больных, во второй группе у 2 (10%) из 20 больных и в третьей группе также у 2 (8,3%) из 24 больных, в четвертой группе

не было выявлено повторных эпизодов ОБ. У детей I и III группы антитела к IgM к Ch. pneumoniae и M. Pneumoniae были выявлены при повторном заболевании ООБ, и этим детям было рекомендовано амбулаторное лечение наряду со стандартным лечением - кларитромицин (15 мг/кг 2 раза в сутки курс лечения 7 дней) и Галавит в возрастной дозировке. Всем детям проводилось общеклиническое обследование, а также контроль иммунологического обследования на атипичную микрофлору через 6 месяцев после выписки из стационара.

У детей IV группы принимавших кларитромицин и Галавит при катанезе не выявили антитела IgM к возбудителям Ch. pneumoniae и M. Pneumoniae.

В таблице 4.6.1. представлен сравнительный анализ ИФА хламидийной и микоплазменной инфекций через 6 месяцев у всех больных в том числе и у детей I и III группы, у которых был повторный эпизод ООБ, которые дополнительно получили наряду со стандартным лечением кларитромицин и Галавит.

Таблица 4.6.1.

Сравнительный анализ ИФА хламидийной и микоплазменной инфекций у больных сравниваемых групп в катанезе

Показатели в катанезе	I группа контроль (n=26)	2 группа (n=20)	3 группа (n=24)	4 группа (n=20)
	M ± m	M ± m	M ± m	M ± m
Ch.pneum. IgM (ИП>1,1)	0,40±0,06	0,27±0,03 p ₁ >0,05	0,28±0,03 p ₂ >0,05	0,29±0,04 p ₃ >0,05
Ch.pneum. IgG (ИП>1,1)	0,98±0,04	0,77±0,07 p ₁ >0,05	0,85±0,05 p ₂ >0,05	0,69±0,04 p ₃ >0,05
M.pneum. IgM (ИП>1,1)	0,43±0,06	0,28±0,06 p ₁ >0,05	0,31±0,06 p ₂ >0,05	0,24±0,04 p ₃ >0,05
M.pneum. IgM (ИП>1,1)	0,95±0,08	0,95±0,07 p ₁ >0,05	0,78±0,08 p ₂ >0,05	0,81±0,05 p ₃ >0,05

Примечание: p₁, p₂, p₃ – достоверность различий между контрольной группой и группами 2, 3, 4 соответственно.

Как видно из показателей антител а IgM к *S.pneumoniae* во всех группах было в пределах от $0,27 \pm 0,03$ до $0,40 \pm 0,06$, антитела IgG к *S.pneumoniae* в пределах от $0,69 \pm 0,04$ до $0,98 \pm 0,04$, что свидетельствует о нормализации антител после перенесенной хламидийной инфекции.

Таким образом, антитела к *S.pneumoniae* IgM и *S.pneumoniae* IgG через

6 месяцев нормализовались.

Антитела к *M.pneumoniae* IgM также во всех группах нормализовались и составило в пределах от $0,24 \pm 0,04$ до $0,43 \pm 0,06$, то есть антитела IgM к *M.pneumoniae* также нормализовались. Нормальный уровень антител IgG к *M.pneumoniae* отмечалось во всех группах и составило $0,95 \pm 0,08$; $0,95 \pm 0,07$; $0,78 \pm 0,08$; $0,81 \pm 0,05$ соотв. ($P > 0,05$) и свидетельствует о нормализации антител после перенесенной инфекции.

Таким образом, катamnестическое наблюдение больных через 6 месяцев выявило что у детей с ООБ у детей атипичной микрофлорой не дало рецидива в IV группе, тогда как в I контрольной группе рецидив заболевания отмечалось у 33% детей, которым было назначено дополнительно к стандартному лечению кларитромицин в дозе 15 мг/кг 2 раза в сутки. Наши данные доказывают целесообразность назначения кларитромицина при выявлении атипичной микрофлоры детям с ООБ для предотвращения рецидива заболевания. В качестве доказательства эффективности нашего лечения приводим клинический пример ребенка с ООБ ассоциированного с атипичной микрофлорой.

Клинический случай острого обструктивного бронхита у ребенка с атипичной микрофлорой.

Больной И. 9 месяцев. Заболел остро, с повышением температура тела до $38,5$ С. На 2 й день заболевания присоединился сильный кашель. Связи с чем они обратились в клинику. Из анамнестических данных больной от I беременности, которая протекала на фоне анемии, рвотой беременных, угроза прерывания беременности, срочных родов, вес при рождении 3210 гр. Рсбснок с 4 месяца на искусственном вскармливании. Данный эпизод острого обструктивного бронхита повторный, первый в возрасте 6 месяцев. Состояние средней тяжести. Кожные покровы бледные. Отмечается незначительный цианоз носогубного треугольника. Размеры

большого родничка 1,5x2,0 см, при пальпации пульсирует. При осмотре в акте дыхания участвует вспомогательная мускулатура. Частота дыхания в минуту 50. При перкуссии легких определяется коробочный звук, при аускультации: ассиметричные, влажные, разнокалиберные хрипы с обеих сторон на фоне жесткого дыхания. При обследовании были выявлены незначительно выраженный интоксикационный синдром и умеренно выраженный катаральный синдром. В день поступления - температура 38,5° С. При аускультации приглушенные тоны сердца. Пульс 146 ударов в минуту. При осмотре зева умеренно гиперемия небных миндалин, язык «географический».

Результаты обследования. Гемограмма Нв-95 г/л, лейкоциты- $12,3 \times 10^9$ /л, СОЭ - 17 мм/ч. В лейкоформуле: Э-3%, П-6%, С-29%, Л-53%, М-9%. Анализ мазка со слизистой носоглотки на вирусы методом ПЦР выявлен респираторно-синтициальный вирус. В крови методом ИФА идентифицированы антитела к *Ch.pneumonia*.

Рентгенография органов грудной клетки. На рентгенограмме грудной клетки имеются признаки вздутия легочной ткани с усилением легочного рисунка больше за счет разветвлений мелких сосудов легких. При осмотре легочные поля прозрачные, очаговых теней и инфильтраций не определяется. На рентгенограмме корни легких не структурны и расширены. Купол диафрагмы, срединная тень, синусы без патологии.



Рис. 4.6.1. Рентгенограмма грудной клетки больного И; 9 месяцев.

Диагноз. Острый обструктивный бронхит. ДН I степени. Сопутствующее заболевание: Анемия I степени.

Лечение. Виферон ректально, вибромассаж, Кларитромицин по 75 мг 2 раза сутки per os. Галавит по 1 свече 1 раз в день 5 дней. На фоне проведенной терапии через 3 суток отмечалось умеренно положительная динамика в виде купирования ДН (без участия вспомогательной мускулатуры исчезновения цианоза, нормализация частоты дыхания), нормализация температуры тела с 3 дня заболевания, уменьшение катаральных явлений с 5 дня.

Данный клинический пример демонстрирует особенности течения острого обструктивного бронхита ассоциированного с *Ch. pneumoniae* у ребенка раннего возраста: в анамнезе повторный эпизод обструктивного бронхита, наличие высокой температуры, симптомов незначительной интоксикации, сильным кашлем со 2 дня заболевания в крови, лейкоцитоз с незначительным повышением СОЭ и признаков ДН I степени. Следует отметить неблагоприятный преморбидный фон у больного в виде анемии, патология беременности и родов у матери. Следует отметить положительную динамику заболевания после приема этиотропного лечения в виде Кларитромицина и Виферона, а также Галавита который является иммуномодулятором. Через 6 месяцев после выписки из стационара у ребенка не было повторного эпизода заболевания.

4.7. Показатели иммуноглобулинов А, М, G, Е и цитокиновый статус у детей с ООБ атипичной микрофлорой в анамнезе у обследованных больных.

Для сравнительной оценки и состояния показателей гуморального статуса у пролеченных нами детей, в том числе после 6 месяцев, а также у детей контрольной группы которые были повторно пролечены кларитромицином и Галавитом, были проведены исследования содержания иммуноглобулинов А, М, G, Е в возрастном аспекте. Во всех группах отмечалось нормализация иммуноглобулинов всех групп кроме, III группы которая получала только препарат Галавит без Кларитромицина. Содержание иммуноглобулинов А, М, G, Е в возрастном аспекте представлено в рисунке 4.7.1.

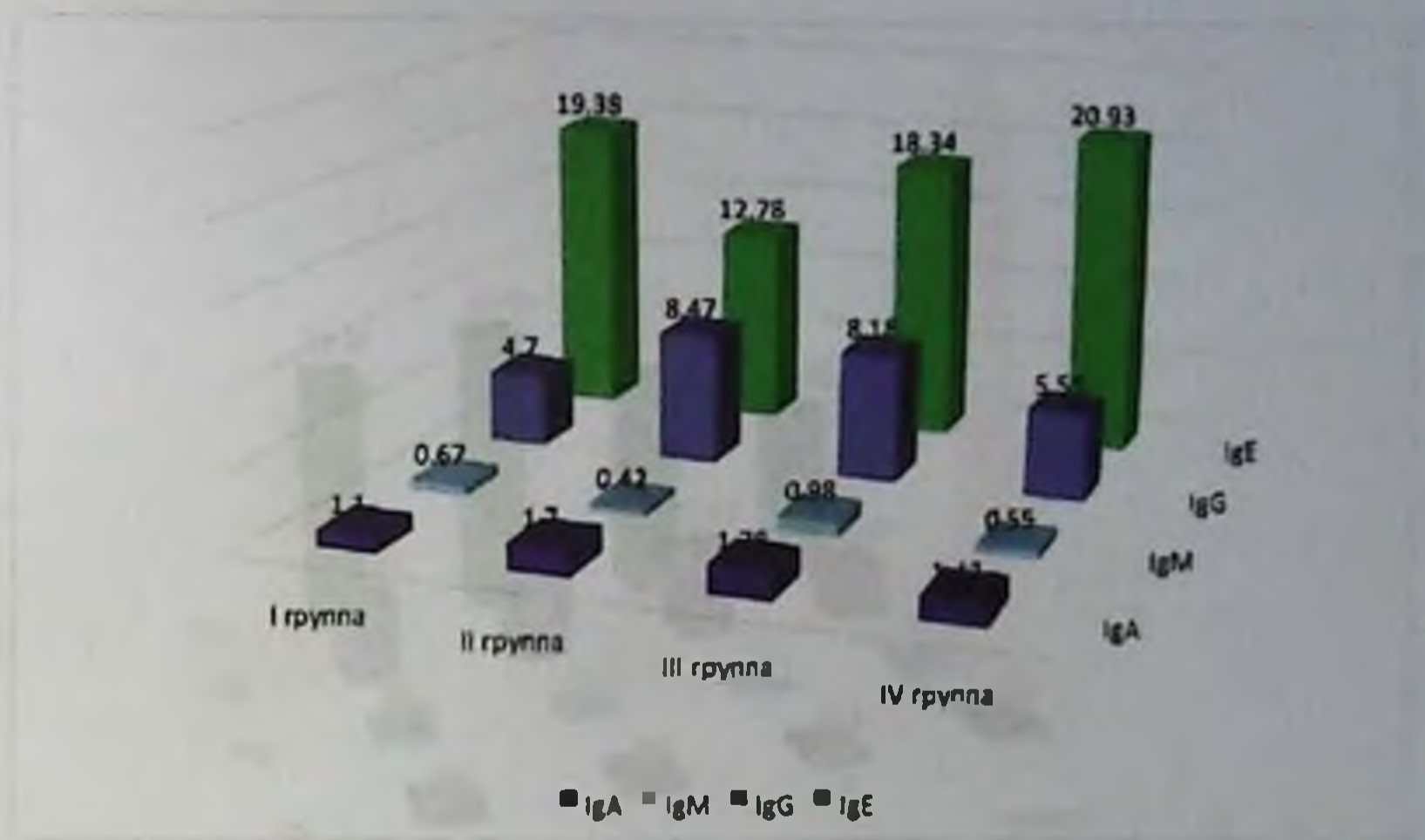


Рисунок 4.7.1. Показатели гуморального иммунитета у детей I, II, III, IV групп в возрасте от 5 месяцев до 1 года

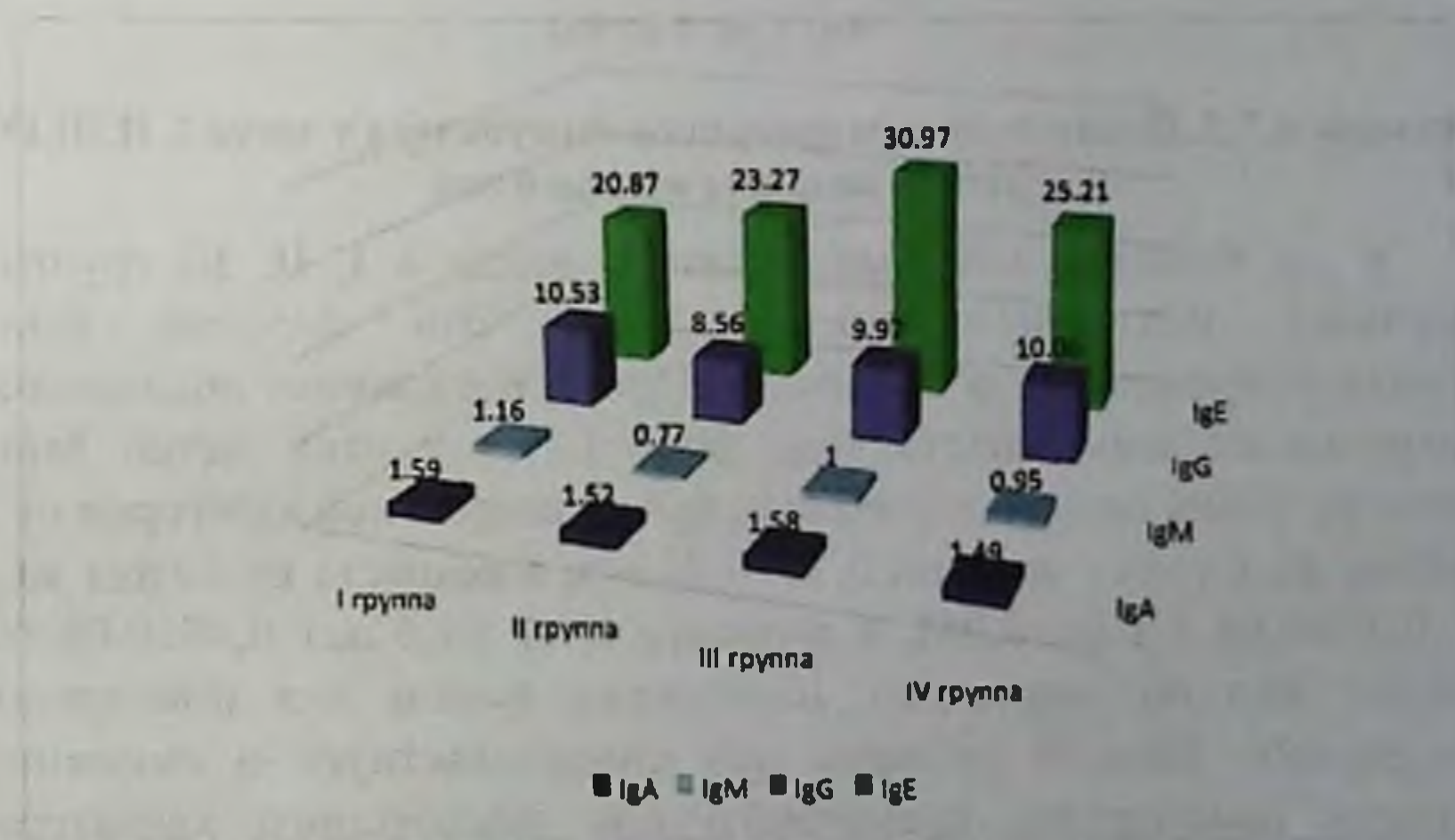


Рисунок 4.7.2. Показатели гуморального иммунитета у детей I, II, III, IV групп в возрасте от 1 года до 3 лет.

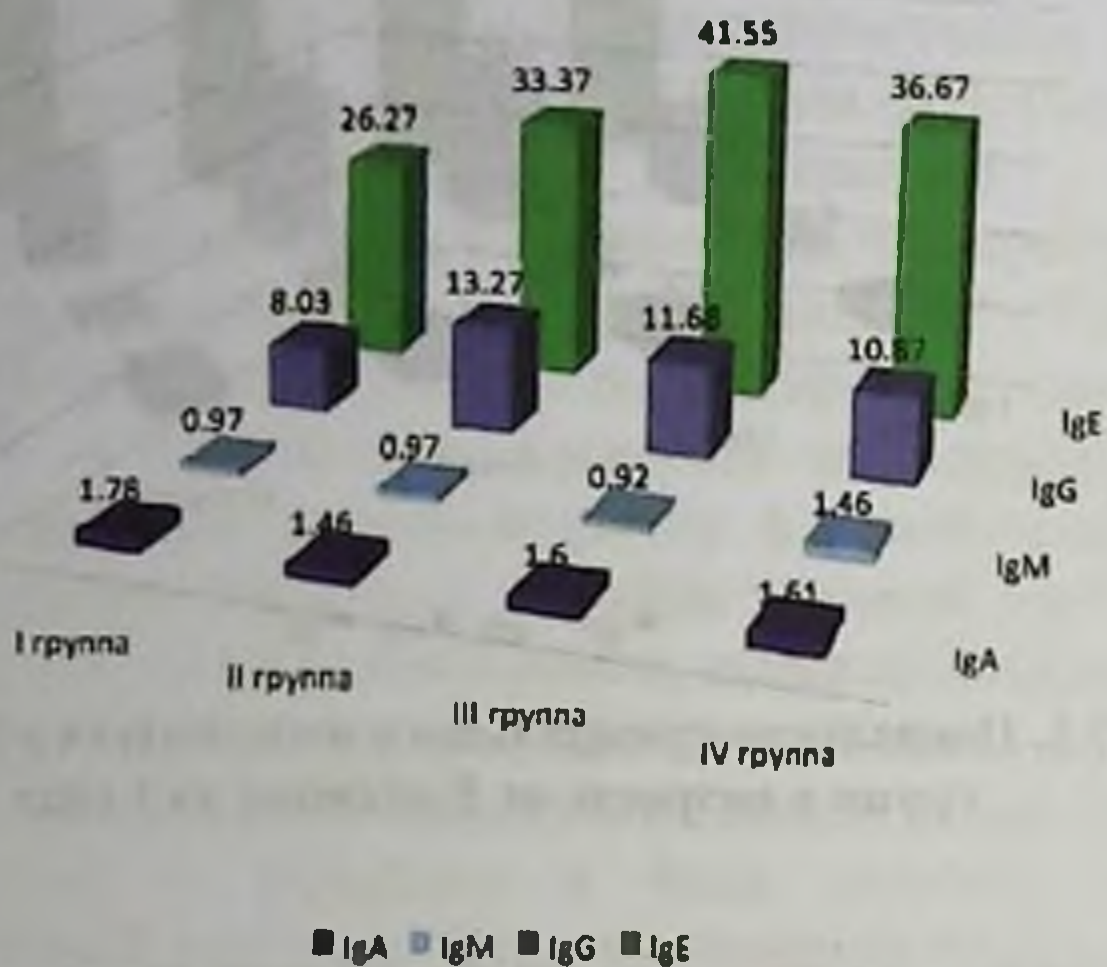


Рисунок 4.7.3. Показатели гуморального иммунитета у детей I, II, III, IV групп в возрасте от 4 до 6 лет.

У 16 больных как было указано выше в I, II, III группах отмечался повторный эпизод ООБ. Эти больные были госпитализированы и обследованы. При исследовании показателей гуморального иммунитета (см. рис. 4.7.4) у этих детей было выявлено очень низкие показатели IgA: в возрастной категории от 5 месяцев до 1 года составил $0,30 \pm 0,05$ г/л, в возрасте от 1 года до 3 лет $0,43 \pm 0,08$ г/л ($p > 0,05$), в возрасте от 4 до 6 лет $0,48 \pm 0,06$ г/л ($p < 0,05$) что по видимому, послужило фоном для повторного заболевания. Низкий уровень IgA свидетельствует о снижении местного иммунитета временного или постоянного характера, усиленном распаде иммуноглобулина, а также о том, что он находится в связанном состоянии с иммунными комплексами.

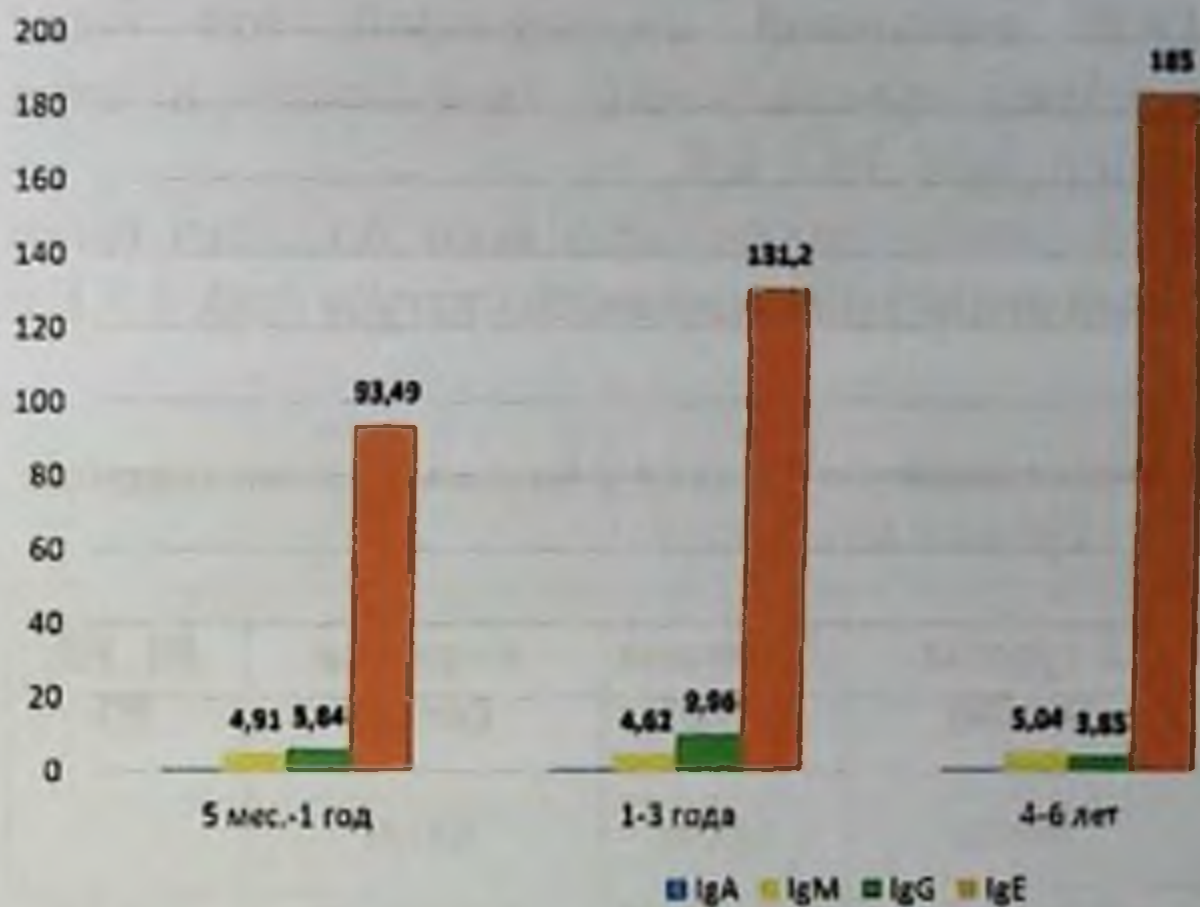


Рисунок 4.7.4. Сравнительная характеристика показателей гуморального иммунитета у детей с ООБ атипичной микрофлорой при повторном эпизоде.

Содержание IgM соответственно по возрастной категории составил

$4,91 \pm 0,64$ г/л; $4,62 \pm 1,12$ г/л ($p > 0,05$); $5,04 \pm 0,17$ г/л (рис.4.7.4; $p > 0,05$). Антитела класса IgM, которые в норме первыми секретируются при гуморальном ответе иммунной системы на первичный контакт организма с антигеном, повышение этого показателя свидетельствует о наличии острого инфекционного процесса в организме.

Содержание IgE у этих детей показал повышение его количество в возрастной категории от 5 месяцев до 1 года и составил $93,49 \pm 22,11$ Ед/л, в возрастной категории от 1 года до 3 лет $131,2 \pm 38,86$ Ед/л ($p > 0,05$), в возрастной категории от 4 до 6 лет $185,0 \pm 19,69$ Ед/л ($p > 0,05$). Этим детям было проведено дифференцированные методы лечения с включением кларитромицина и Галавита.

Таким образом, роль иммунной системы в возникновении, течении и исходе инфекционных заболеваний органов дыхательной системы у детей имеет большое значение.

Катамнестические наблюдения через 6 месяцев у всех больных, включая и эту группу с повторным эпизодом ООБ показали эффективность проведенного нами дифференцированного

лечения детей с ООБ атипичной микрофлорой, что было подтверждено показателями гуморального иммунитета в виде нормализации величин IgA, IgM, IgG, IgE.

Через 6 месяцев от начала заболевания всем больным были проведены сравнительный анализ цитокинового статуса (таб. 4.7.1.).

Таблица 4.7.1.

Сравнительный анализ цитокинового статуса у больных сравниваемых групп в катамнезе

Показатели в катамнезе	1 группа контроль (n=26)	2 группа (n=20)	3 группа (n=24)	4 группа (n=22)	P1, P2, P3
	M±m	M±m	M±m	M±m	
IL-1b	5,76±0,35	5,75±0,38	5,78±0,35	5,90±0,40	p>0,05
IL-6	4,66±0,39	4,34±0,38	6,21±0,31	6,24±0,35	p>0,05
IL-8	4,82±0,36	5,36±0,32	5,22±0,33	5,89±0,50	p>0,05
INF-γ	9,14±0,45	8,62±0,60	9,88±0,62	10,38±0,75	p>0,05

Примечание: P1, P2, P3 – достоверность различий между контрольной группой и группами 2, 3, 4 соответственно.

Показатели IL1β, IL-6, IL-8, INF-γ во всех группах в катамнезе после 6 месяцев нормализовались.

Таким образом, катамнестические наблюдения показателей эффективности назначения дополнительно к стандартному лечению у детей с ООБ атипичной микрофлорой кларитромицина и Галавита, которое привело к нормализации цитокинового статуса и гуморального иммунитета.

На основании наших исследований был разработан алгоритм диагностики ООБ атипичной микрофлорой (рис.4.7.5.).

Острый обструктивный бронхит у детей с атипичной микрофлорой

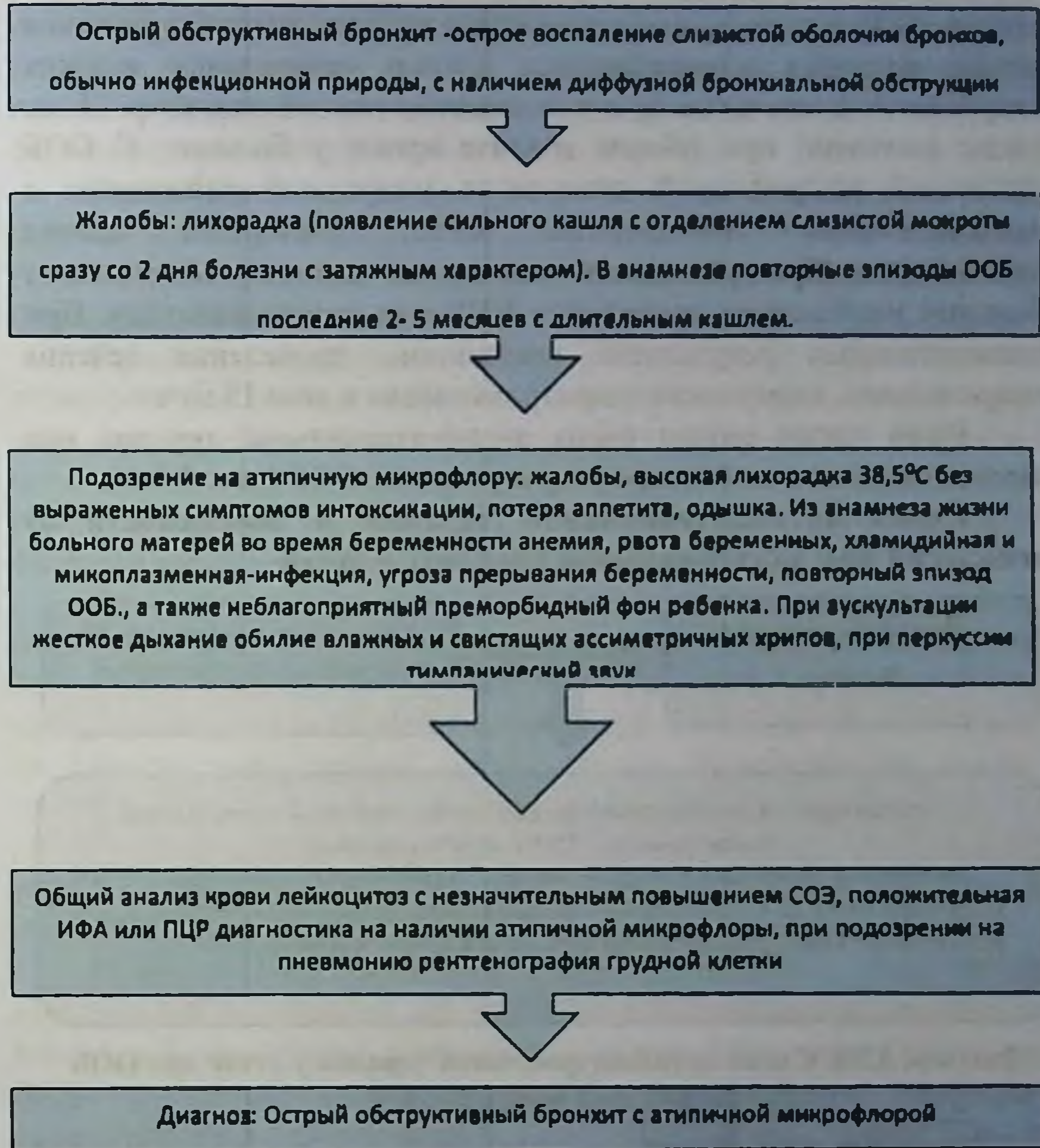


Рисунок 4.7.5. Алгоритм диагностики острого обструктивного бронхита атипичной микрофлорой

Для постановки диагноза необходимо учитывать жалобы больного и в отличие острого бронхита у детей с ООБ атипичной микрофлорой сильный кашель отмечается сразу со 2 дня болезни и он сохраняется в течении длительного времени. Кроме этого, при объективном обследовании отмечается начало болезни без

выраженной интоксикации несмотря на высокую температуру. В легких аускультативно выслушиваются на фоне жесткого дыхания обилие влажных асимметричных хрипов, катаральные явления сохраняется длительное время и имеет затяжной характер. Нами также выявлено при общем анализе крови у больных с ООБ атипичной микрофлорой отмечается умеренный лейкоцитоз с незначительным повышенным СОЭ, повторный эпизод заболевания. При указанных симптомах данному контингенту больных необходимо проведения ПЦР или серодиагностику. При положительных результатах необходимо проведения лечения макролидами, в частности кларитромицином в дозе 15 мг/кг.

Нами также создан схема антибактериальной терапии при выявлении атипичной микрофлоры у детей с ООБ (рис. 4.7.6.).

Схема антибактериальной терапии в зависимости от этиологии при бактериальном бронхите у детей

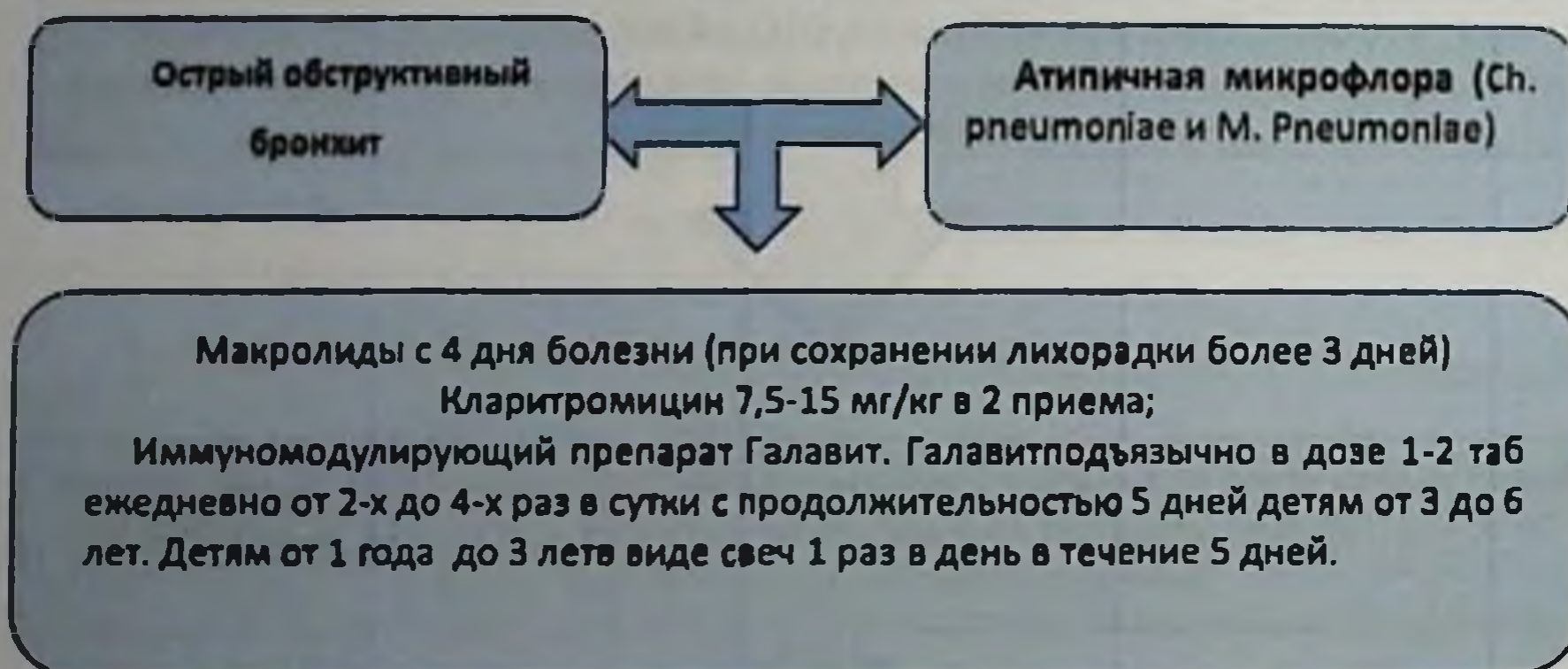


Рисунок 4.7.6. Схема антибактериальной терапии у детей при ООБ атипичной микрофлорой.

На основании наших исследований мы рекомендуем при наличии у ребенка ООБ при подозрении на вирусно-микоплазменную и вируснохламидийную этиологии заболеванию при клинико-лабораторном признакам, которые представлены в алгоритме с 4 дня болезни и положительном лабораторном исследовании на атипичную микрофлору назначить макролид кларитромицин в дозе 15 мг/кг в 2 приема 7 дней.

Катамнестические исследования через 6 месяцев выявили рецидив ООБ ассоциированных вирусно-хламидийной инфекцией которые также имели иммунные нарушения в связи с чем нами

рекомендовано у детей с атипичной микрофлорой проведения единого подхода к проведению диспансеризации, которое включает осмотр иммунолога, при необходимости применение иммуномодулирующих препаратов и обязательный контроль бактериологической санации.

Таким образом полноценная диспансеризация больных с ООБ у детей с вирусно-микоплазменной ассоциацией предотвращает риск неблагоприятных исходов таких как риск перехода в БА, различные иммунные нарушения.

Основным критерием оценки различных методов лечения является эффективность и безопасность терапии, при этом важную роль играет расход материально-трудовых и финансовых ресурсов, затраченных на проведение соответствующего метода. Таким образом, наряду с медицинской эффективностью, также большое значение имеет экономическая доступность.

Нами определены материальные затраты при использовании разработанного нами программы своевременной терапии на основании определения антител к атипичной микрофлоре, в частности к хламидиям и микоплазме при ООБ у детей., в отличие от анализа минимизации затрат анализ эффективности затрат сравнимых вариантов, характеризуется большей или меньшей, но не эквивалентной эффективностью. В связи с чем очень важно оценить степень необходимости проведения анализа в зависимости от уровня достоверности данных.

Расчет экономической эффективности внедрения своевременной терапии на основании определения антител к атипичной микрофлоре, в частности к хламидиям и микоплазме при ООБ у детей (инкрементальный коэффициент «затраты-эффективность» (incremental cost-effectiveness ratio/CER_{incr}), рекомендованный экспертами ВОЗ.

Были рассчитаны затраты всех анализов. В основе данного анализа лежит расчет коэффициента приращения эффективности затрат CER_{incr}, который производится по следующей формуле:

$$CER_{incr} = (C_1 - C_2) / (Ef_1 - Ef_2)$$

CER_{incr} — коэффициент приращения эффективности затрат, который показывает величину затрат, необходимых для достижения дополнительного результата при использовании более эффективной

и более дорогой технологии, или иными словами, соотношение дополнительных вложений и дополнительного эффекта;

C_1 и C_2 – затраты на лечение по стандарту острых обструктивных бронхитов атипичной микрофлорой;

Ef_1 и Ef_2 - эффективность при лечении макролидом и иммуномодулятором.

Проведен технико-экономический анализ для одного пациента представленного в таблице 4.7.2 и 4.7.3.

Таблица 4.7.2.

Затраты на исследование и стандартное лечение.

Вид деятельности		
Исследование и медикаменты	Общий анализ крови	16600,0
	Общий анализ мочи	10700,0
	Рентгенография грудной клетки	63200,0
	Койка дней	1440000,0
	Питание	230000,0
	Цефтриаксон	63000,0
	Амброксол	7200,0
	Супрастин	20000,0
	Дексаметазон	4000,0
	Шприц	17500,0
	УВЧ-терапия	43200,0
	Массаж грудной клетки	81.200
Общая стоимость на 1 больного		1.996.600,0

Примечание:¹ – ППРУз №5245 от 1 декабря 2017г.

Таблица 4.7.3.

Затраты на предлагаемое нами исследование и лечение.

Вид деятельности		
Исследование и медикаменты	Общий анализ крови	16600,0
	Общий анализ мочи	10700,0
	Рентгенография грудной клетки	63200,0
	ИФА	45000,0
	Койка дни	1152000,0
	Питание	115000
	Кларитромицин	53000,0
	Амброксол	7200,0
	Супрастин	20000,0
	Галавит	96000
	УВЧ-терапия	43200,0
	Массаж грудной клетки	81.200
Общая стоимость на 1 больного		1703100

При проведении исследования учитывались затраты на койка дни, диагностику, питание и проводимую терапию. Затраты при стандартном лечении у детей с ООБ без определения атипичной микрофлоры составило 1996.600 сум, при условии определения атипичной микрофлоры у детей с ООБ общая сумма лечения составило 1.703.100 сум. При стандартном лечении затраты на 1 больного в течение 10 дней составило 1996.600 сум, а при лечении детей с ООБ атипичной микрофлорой койка дни сократилось на 2 дня и при этом затраты составили 1.703.100 сум.

Таким образом, если провести соответствующее лечение в зависимости от этиологического фактора, в данном случае при выявлении атипичной микрофлоры и проведения соответствующей терапии экономическая эффективность составило $1.996.600 - 1.703.100 = 293.500$ сум.

Обобщая полученные данные, можно констатировать что, использование дифференцированной схем лечения у больных ООБ с атипичной микрофлорой спустя 6 месяцев после выписки из стационара показало стабилизацию иммунологических показателей цитокинового и иммунологического статуса за счет подавления размножения возбудителей и предотвращения рецидива болезней.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Заболевания нижних путей органов дыхания характеризуются различными клинико-морфологическими проявлениями, что вызвано анатомо-физиологическими особенностями детского организма, зачастую приводящие к бронхиальной обструкции и этиологическим агентом заболевания. Нередко бронхообструктивный синдром является первоначальным проявлением различных патологических состояний органов дыхания, в тоже время определяет, как тяжесть течения основного заболевания, так и его прогноз [19,68,70,102].

По мнению ряда исследователей на развитие ООБ значительное влияние оказывает преморбидный фон: аллергологические, атопические заболевания, перинатальная патология ЦНС, рахит, нарушения питания, нерациональное вскармливание, частые простудными заболеваниями, наследственная патология бронхолегочной системы [100,108].

По данным Ачиловой Д.Н. (2019) и других исследователей к развитию ООБ, влияют неблагоприятная экологическая обстановка и пассивное курение в семье. Так, табачный дым приводит к гипертрофии бронхиальных желёз слизистой оболочки, в результате чего нарушается мукоцилиарный клиренс, замедляется продвижение слизи по бронхам, развивается деструкция эпителия бронхов [3,121].

В настоящее время неблагоприятная экологическая обстановка окружающей среды является достаточно важным этиологическим фактором в формировании ООБ у детей [81,105].

Этиологическая роль атипичной микрофлоры в развитии ООБ в определённой степени обусловлена внутриклеточным характером существования этих возбудителей [11,16,20,26,32,33,41].

В результате многочисленных исследований, были выявлены структура и морфология атипичных возбудителей, изучены факторы патогенности, определено таксономическое положение возбудителя, определены особенности клинических проявлений, варианты течения, а также принципы терапии, так каждая из этих инфекций стала приобретать свойственные ей классические черты и определённую клиническую картину [25,51,55,59].

В наше время хламидиозы и микоплазмозы остаются одним из наиболее распространённых инфекционных заболеваний в мире [73,111, 110, 112,118].

Анализ зарубежной и отечественной литературы о роли вирусных и атипичных бактериальных возбудителей в развитии ООБ бронхов у детей дошкольного возраста, показал, что наиболее распространёнными из них являются хламидийная, микоплазменная, респираторно-синтициальная вирусная инфекции. Важной особенностью является микст инфекции и составляют от 20 до 70% заболевания, наложение которых могут сопровождается тяжёлым течением заболевания [107,110,121].

Chl. pneumoniae и *Myc. pneumoniae* при поражении дыхательных путей, зачастую приводят к затяжному течению, блокируют и парализуют механизмы мукоцилиарного клиренса, способствуя повышению реактивности бронхов и нарушают иммунорегуляцию [81,83,90,91].

После заражения микоплазменной инфекцией в организме формируется специфические гуморальные и клеточно-иммунные реакции, которые направлены на элиминацию возбудителя. Однако, состоявшийся иммунитет при этом непродолжителен, в результате чего не исключено повторное заражение [13,21].

После микоплазменной или хламидийной инфекцией, у детей повторные респираторные заболевания, зачастую протекают с БОС и затяжным, рецидивирующим течением. Данный факт, вероятно, связан с изменённой иммунологической реактивностью и снижением резистентности к возбудителям возникшей при заболевании, создающих благоприятную среду для персистенции микроорганизмов, способствующих хронизации и формирования осложнённого течения заболевания. Антибактериальная терапия заболевания у большинства больных при временном подавлении активности и роста возбудителей, не способствует коррекции возникших иммунологических изменений, повышая вероятность рецидивирующего течения заболеваний. Большинство авторов доказывают, что ООБ вызванные хламидийной и микоплазменной инфекцией по характеру течения заболевания отличается тяжёлым течением, но при этом механизмы приводящего к тяжёлому течению остаются полностью не исследованными, сохраняются проблемы, связанные с диагностикой и лечением [51,64,72,73,79,87,91].

На сегодняшний день доказана терапевтическая эффективность иммуностропных препаратов в лечении респираторного микоплазмоза, однако данных о возможном применении этой группы лекарственных средств с целью профилактики инфекции нет. Также обсуждается необходимость проведения специфической химиопрофилактики макролидами при выявлении очагов респираторного микоплазмоза [74]. Резюмируя обзор литературных источников, нами сделаны выводы, что интерес к ООБ с атипичной микрофлорой в детском возрасте весьма актуален. Несмотря на внедрение современных методов диагностики, изучения закономерностей клинко-иммунологических изменений, они ещё остаются недостаточно изученными, что определяют необходимость исследований по оптимизации диагностики и терапии заболевания. Изыскание методов ранней диагностики и совершенствование эффективности лечения могут быть приняты в качестве приоритетного направления государственной политики в здравоохранении.

Цель исследования заключалась в выявлении клинко-иммунологических особенностей течения обструктивного бронхита с атипичной микрофлорой на современном этапе для усовершенствования результатов диагностики с последующей разработкой дифференцированных методов лечения.

Задачами исследования явились:

-Выявить частоту встречаемости, факторы риска развития и особенности клинического течения атипичной микрофлоры у детей с ООБ в современных условиях;

-Выявить особенности иммунного и цитокинового статуса атипичной микрофлоры у детей с ООБ в современных условиях, определить их корреляционную взаимосвязь;

-Выявить диагностическое значение иммуноферментного метода исследования при ООБ у детей с атипичной микрофлорой;

-Обосновать эффективность модифицированной терапии детей с ООБ, ассоциированной атипичной микрофлорой и проанализировать ближайшие исходы заболевания.

В диссертационной работе представлены результаты клинического наблюдения и обследования 90 больных с обструктивным бронхитом атипичной микрофлорой выявленных из 365 детей с обструктивным бронхитом в возрасте от 5 месяцев до 6

лет. Среди них выявлено 90 больных с ООБ атипичной микрофлорой возраст которых составил то 5 месяцев до 6 лет, госпитализированных в Специализированную клинику детской хирургии СамГМУ, СФРЦСЭМП за период 2020-2022. Распределение детей с ООБ с атипичной микрофлорой по месту жительства выявило, что большинство детей проживали в сельской местности 77,80%.

В нашем исследовании дети от 5 месяцев до 1 года жизни составили 32,2%, от 1 года до 3 лет 50,0%, и от 4 до 6 лет 17,8%. Среди обследованных преобладали мальчики 60 %.

При анализе распространенности по полу, из 54 мальчиков серопозитивные анализы к *Ch.pneumoniae* оказалось у 36 (40%), а у 37 девочек у 24 (26,6%). *M.pneumoniae* установлена из 54 мальчиков у 16 (32,1%) и у

девочек 9 (24,3%) из 36. У 2 (3,8%) мальчиков были сочетанные серопозитивные анализы к *Ch.pneumoniae* и *M.pneumoniae*. У 3 (8,1%) девочек было выявлены и *Ch.pneumoniae* и *M.pneumoniae*. Из обследованных сочетанное инфицирование наблюдалось больше у девочек и составило 8,1% случаев, а у мальчиков 3,8 % ($p < 0.05$).

Анализ анамнеза жизни матерей у обследованных нами детей выявил анемию во время беременности у 68,2%, пиелонефрит 10,0 %, TORCH инфекция, угроза прерывания беременности 42,3%, токсикоз беременных 51,1%, нефропатия 3,3%, COVID 1,11%. Отягощенность пассивным курением была 35,5%. 95,5 % детей родились в срок, недоношенными были рождены 4, что составил (4,5 %). На естественном вскармливании было 56 (62,3%), на искусственном 23 (25,5%). Среди 90 обследованных больных ООБ с атипичной микрофлорой рахит встречался у 52,2 %, атопический дерматит 6,67%, тимомегалия 3,33%, ППЦНС у 8,89%, БЭН 32,2%.

Из 90 больных вирусологическое исследование было проведено у 67 больных методом ПЦР и было выявлено, что чаще всего возбудителем ООБ был РС-вирус в ассоциации с *Ch.pneumoniae* и он составил 37,4 %. Далее аденовирусная инфекция + *Ch.pneumoniae* 16,5%, парагрипп + *Ch.pneumoniae* 14,9%, затем РС + *M.pneumoniae* в равном соотношении. Аденовирусная инфекция + *M.pneumoniae* в 8,95%, и в остальных случаях незначительном количестве в равных соотношениях ассоциация парагрипп + *M.*

Rpneumoniae, риновирусная инфекция + *Ch.pneumoniae*, аденовирус + *Ch.pneumoniae* + *M.*

Rpneumoniae, РС-вирусная инфекция+ *Ch.pneumoniae* + *M.*
Rpneumoniae 1,49%.

Этиология ООБ значительно влияет на возрастную структуру, сроки возникновения, особенностей клинического течения заболевания, от наличия отягощающих факторов преморбидного фона детей. ООБ ассоциированный с атипичной микрофлорой характеризуется преимущественно средне тяжелым течением, этиологическим фактором чаще всего встречается *Ch.pneumoniae* с РС-вирусом, с появлением клинических признаков на 4-5 день заболевания с субфебрильной температурой, маловыраженными симптомами интоксикации, продолжительным кашлем, сочетанными хрипами (свистящие + влажные) экспираторной одышкой у большинства больных.

У обследованных нами детей заболевание протекало в средне тяжелой форме у 57,8% детей, тяжелая форма у 42,2% детей. У детей инфицированных *Ch.pneumoniae* заболевание протекало в основном в средне тяжелой форме у 65,6% детей, а у инфицированных только *M. Rpneumoniae* отмечалось средне тяжелое течение в 68,4% случаев. Тяжелая форма 3 раза больше встречалась у инфицированных *M. Rpneumoniae* и чаще у мальчиков, чем у девочек.

Клинические признаки ООБ с атипичной микрофлорой возникали через 4-5 дней после начала заболевания, в виде повышения температуры тела у большинства больных 35,6 % до 37°C, а с выше 38°C у 58,9% и только у 5,6% больных выше 39°C. Следует отметить, что у больных с высокой температурой тела синдром интоксикации (слабость, пониженный аппетит, вялость) был мало выражен.

Респираторный (гиперемия слизистой оболочки зева, насморк, чихание, затрудненное дыхание) синдром отмечался у всех больных. Кашель в первые двое суток заболевания отмечен у 70 % детей, у остальных он появлялся на 5 сутки от начала болезни и чаще у детей в возрасте от 1 года до 3 лет. Редкий кашель сохранялся в течение длительного времени даже после выписки со стационара. Снижение аппетита было выявлено более 5 суток от 1 года до 3 лет. Одышка возникла у всех пациентов и имела преимущественно экспираторный характер. Длительность одышки $3,14 \pm 0,29$ дней.

ДН I степени тяжести была зарегистрирована у 55 (61,0 %) детей, чаще в раннем возрасте от 5 месяцев до 3 лет (68,91%) ($p < 0,05$). ДН II степени наблюдалась у 34 (37,0%) и достоверно чаще встречалась в возрасте от 1 года до 3 лет и составило 40% ($p < 0,05$). ДН III степени регистрировалась у 1 пациента в возрасте от 1 года до 3 лет (2,0 %).

Гипокальцемиа у каждого третьего обследованного больного в возрасте до 1 года у 30 больных 33,3% из 90 больных. В среднем во всех группах лейкоцитоз достиг до $10,04 \times 10^9 \pm 0,47$ и количество СОЭ составило в среднем $14,30 \pm 0,35$ мм/ч. Эти показатели говорят о том, что при ООБ атипичной микрофлорой отмечается лейкоцитоз, но при этом СОЭ увеличивается незначительно. Эозинофилия была характерно от 4 до 6 лет, что вероятно связано с глистной инвазией, которая была выявлена у 89% детей этого возраста. На рентгенограмме грудной клетки было выявлено диффузное усиление легочного рисунка с обеих сторон, мелкие линейные и петлистые тени у 70 % детей, у 12,2 % признаки вздутия легочной ткани, у 3,3 % тимомегалия I степени. На ЭКГ изменения в виде синусовой тахикардии 21,7%, гипертрофия левого желудочка в 14,5 % детей. УЗИ органов брюшной полости и почек патологии не выявило. У 3 детей с помощью диагностической бронхоскопии был исключен диагноз инородного тела нижних дыхательных путей. Заболеваемость чаще отмечалась в зимние (преимущественно январь и февраль) и весенние (преимущественно март и май) месяцы.

Полученные нами результаты иммунологического обследования выявили различный характер нарушений иммунного статуса детей с ООБ с атипичной микрофлорой, что свидетельствует о том, что при данном заболевании имеются изменения как в системе цитокинового статуса так и гуморального иммунитета. С учетом возрастной периодизации больные с ООБ с атипичной микрофлорой были разделены на 3 группы:

- I. от 5 мес до 1 года
- II. От 1 года до 3 лет
- III. От 4 до 6 лет

Вне зависимости от возраста у всех 90 больных в остром периоде антитела к *Ch.pneumoniae* IgM и *M.Pneumoniae* IgM были достоверно повышены. Антитела к *Ch.pneumoniae* IgG и

M. Pneumoniae IgG в остром периоде оставались не высокими также во всех возрастных группах.

Результаты цитокинового статуса обследованных детей характеризуются тем, что были достоверно повышены уровни IL-1b, IL-6, IL-8, INF- γ у детей с ООБ атипичной микрофлорой. IL-1b, IL-6, IL-8, INF- γ продуцируемые макрофагами в течение раннего индуцибельного ответа, являются провоспалительными цитокинами. В то же время IL-6 является противовоспалительным цитокином. Их действие полностью определяет развитие воспалительного процесса, развивающегося при внедрении микроба в макроорганизм [3].

Достоверно низкие значения IgA имели все возрастные группы детей больных ООБ с атипичной микрофлорой. Особенно низкими эти показатели были у детей в возрасте от 4 до 6 лет. После лечения во всех группах отмечалось незначительное увеличение содержания IgA и наилучшие показатели были у детей, которые получали дополнительно к стандартному лечению и кларитромицин и Галавит. Содержание IgM не зависимо от возраста были повышены в 2 раза по сравнению с нормой. После лечения во всех возрастных группах отмечалась нормализация этого показателя и данные были достоверно значимыми. Содержание IgG вне зависимости от возраста до лечения было в пределах возрастной нормы и данные были достоверно значимыми, после лечения у детей от 1 до 6 лет отмечалось незначительное повышение от нормы и прямо коррелировало с возрастом. Чем старше ребенок, тем больше были цифры выше нормы. Содержание IgE во всех возрастных группах до лечения было повышено в 2 раза, после лечения содержание IgE снизилось, но показатели не нормализовались, что говорит об аллергической настроенности гуморального иммунитета у детей ООБ с атипичной микрофлорой.

Затраты при стандартном лечении у детей с ООБ без определения атипичной микрофлоры составило 2.303.500 сум, при условии определения атипичной микрофлоры у детей с ООБ общая сумма лечения составило 1.703.100 сум. При стандартном лечении затраты на 1 больного в течение 10 дней составило 1996.600 сум, а при лечении детей с ООБ атипичной микрофлорой койка дни сократилось на 2 дня и при этом экономическая эффективность затрат составило 1.703.100 сум.

Таким образом, если провести соответствующее лечение в зависимости от этиологического фактора, в данном случае при выявлении атипичной микрофлоры и проведения соответствующей терапии экономическая эффективность составило $1.996.000 - 1.703.100 = 293.500$ сум.

Наши данные показали, что после проведенного лечения в группе детей, которые получали Кларитромицин и Галавит улучшение общего состояния отмечалось на 2 суток раньше, температура снизилась на 2 сутки после начала лечения, уменьшение кашля отмечалось на 6-7 сутки, цианоз носогубного треугольника исчез на 1,5 сутки раньше. Одышка достоверно чаще исчезла быстрее также в данной группе, и аускультативные данные также были ликвидированы, хрипы в более ранние сроки по сравнению с контрольной группой.

Таким образом, катамнестическое наблюдение больных через 6 месяцев выявило что у детей с ООБ у детей атипичной микрофлорой не дало рецидива в IV группе, тогда как в I контрольной группе рецидив заболевания отмечалось у 33% детей, которым было назначено дополнительно к стандартному лечению кларитромицин в дозе 15 мг/кг 2 раза в сутки и Галавит в возрастной дозировке. Наши данные доказывают целесообразность назначения кларитромицина при выявлении атипичной микрофлоры детям с ООБ для предотвращения рецидива заболевания.

Учитывая данные литературы, а также собственные наблюдения детей с ООБ ассоциированных атипичной микрофлорой, имеющие изменения в иммунном статусе, данные катамнестических наблюдений, позволяет нам сделать вывод, что заболевания у этого контингента больных имеют склонность к рецидивированию. Для предотвращения неблагоприятных исходов у данного контингента больных необходимо проведения специфической химиопрофилактики макролидами, иммуномодуляторами, а также контроль бактериологической санации.

Таким образом, дифференцированная терапия при ООБ с атипичной микрофлорой в соответствии с предлагаемыми алгоритмами имеет хороший клинический и экономический эффект.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для дифференциальной диагностики этиологии ООБ у детей между типичной и атипичной микрофлорой следует использовать алгоритм диагностики совокупности клинико-лабораторных исследований.

2. Всем детям при наличии следующих данных необходимо проводить исследование крови на ИФА и ПЦР для ранней диагностики наличия атипичной микрофлоры:

-Отягощенный анамнез (TORCH-инфекция матерей, повторный эпизод ООБ в течении от 3 до 6 месяцев, длительный кашель после первого эпизода обструктивного кашля);

-Жалобы (высокая лихорадка 38,5°C, потеря аппетита, одышка);

-Объективные данные: наличие ДН I, II степени, бронхообструктивного синдрома, жесткое дыхание с обилием влажных и свистящих ассиметричных хрипов, тимпанический или легочной звук;

-Лабораторные данные: в общем анализе крови лейкоцитоз с незначительным повышением СОЭ, повышение IgE.

3. У детей с ООБ у которых были выявлены антитела к атипичной микрофлоре методом ИФА рекомендуется в комплексной терапии острого обструктивного бронхита у детей с атипичной микрофлорой использовать макролид «Кларитромицин» два раза в сутки из расчета 15 мг /кг per os 2 раза в день в течении 5 дней и иммуномодулирующий препарат «Галавит» в виде инъекций, свеч и таблеток в зависимости от возраста больных. Галавит применялся подъязычно в дозе 1-2 таб ежедневно от 2-х до 4-х раз в сутки с продолжительностью 5 дней детям от 3 до 6 лет. А также применялся в виде свеч 1 раз в день в течение 5 дней, затем через день ещё 5 свечей детям от 5 месяцев до 3 лет.

4. Дети перенесшие ООБ с атипичной микрофлорой рекомендовано катamnестические наблюдения в течение 6 месяцев с обязательным контролем ИФА и ПЦР к хламидиям и микоплазмам с целью профилактики рецидивов и хронизации инфекции.

ИСТОЧНИК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аvezов Р.К. Наврузова Ш.И., Ачилова Д.Н. Значение цитокинового профиля в дифференцированной диагностике бронхообструктивного синдрома у детей раннего возраста. Журнал Новый день в медицине (NEW day in Medicine). 4 (34), 2020. С.295-299.
2. Арипова Д. Р. Клинико-иммунологические показатели эффективности иммуномодулирующей терапии рецидивирующих респираторных инфекций у детей // VIII международного конгресса «Кардиология на перекрестке наук». 2017. С. 35.
3. Ачилова Д. Н. Клинико-иммунологические аспекты и оптимизация методов диагностики обструктивного бронхита у детей, дис....(PhD). 2019. С.17-41.
4. Алимova X. П., Алибекова М. Б., Рахимова С. Р. Применение антибиотиков у детей // Вестник экстренной медицины. - 2020. - Т. 13. - №. 4. - С. 100-107
5. Арсанова X. И. и др. Клинико-иммунологические особенности обструктивного бронхита у детей раннего возраста Clinical and immunological features of obstructive bronchitis in young children // ББК 54.1 А 43. - 2019. - С. 191.
6. Байгот С. И. Синдром бронхиальной обструкции у детей раннего возраста с острой респираторной патологией // Актуальные проблемы медицины. - 2020. - С. 40-43
7. Белан Э.Б., Садчикова Т.Л. Острые респираторные вирусные инфекции: актуальный взгляд на проблему и современный подход к лечению. РМЖ. Медицинское обозрение. 2018. № 11. С. 60-64.
8. Белова Е.В., Капустина Т.А., Парилова О.В., и др. Эффективность применения циклической полиантибиотикотерапии при хламидийном поражении околоносовых пазух у детей // Детские инфекции. -2016.-№3.-С.38-41.
9. Белова Е. В. и др. Лабораторная диагностика респираторного хламидиоза // Сибирское медицинское обозрение. -2019. -№. 1 (115). - С. 5-16.
10. Белевский А.С., Княжеская Н.П. Тиамфениколаглицинатацетилцистеинат: некоторые аспекты применения при острых и хронических легочных заболеваниях. Практическая пульмонология, 2017, № 3.С. 122;

11. Белых Н.А. с соавт., Клинико-эпидемиологические особенности микоплазменной инфекции у детей рязанской области//Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова.-2018.-Т.26.-№2.-С.258-267.
12. Бердникова Н. Г. и др. Некоторые аспекты терапии бактериальных инфекций верхних дыхательных путей что остается за кадром клинических рекомендаций? //Медицинский совет. -2017. -№. 11. -С. 64-70.
13. Бонцевич Р.А., Субина Т.Л., Винюков В.А., Гаврилова А.А. Особенности микоплазменной инфекции органов дыхания в клинической практике//Consilium medicum, 2020. № 3. -С. 40-45.
14. Высочина И.Л., Крамарчук В.В. Доказательная база эффективности и безопасности флавоноидов и мнение врачей амбулаторий практики в фокусе выбора подходов лечения ОРВИ//Сучасна педіатрія. Україна, 2020.-6(110).-С.62-68.
15. Гаймоленко И. Н., Петрова А. И., Потапова Н. Л. Механизмы формирования бронхиальной обструкции у детей дошкольного возраста //Российский иммунологический журнал. – 2019. – Т. 13. – №. 4. – С. 1447-1449
16. Ганиева Р.Р., Киямова Г.М. Эпидемиология респираторной микоплазменной инфекции у детей за 2019-2020 гг //молодёжная наука. -2021. -С. 135-137.
17. Р.А. Гладких, В.П. Молочный, В.В. Малиновская, И.В. Полеско, Г.Г. Обухова. Динамика содержания цитокинов и неоптерина у детей раннего возраста с острыми респираторными вирусными инфекциями на фоне использования рекомбинантного интерферона альфа-2b с антиоксидантами (токоферола ацетат и аскорбиновая кислота) Педиатрия 2017. Том 96, № 4, С.-17-18
18. Геппе Н. А. и др. Бронхофонография в комплексной диагностике бронхиальной астмы у детей //Пульмонология. – 2021. – №. 5. – С. 33-39.
19. Геппе Н.А., Иванова И.А., Камасев А.В., Колосова Н.Г., Кондюрина Е.Г., Малахов А.Б. и др. Бронхиальная обструкция на фоне острой респираторной инфекции у детей дошкольного возраста: диагностика, дифференциальная диагностика, терапия, профилактика. Москва: МедКом-про, 2019;78с.
20. Глинкина Т. В. Молекулярно-генетическая диагностика и особенности видовой структуры патогенной флоры при хламидийном

и микоплазменном инфицировании респираторов //Проблемы здоровья и экологии. -2019. -№. 4 (62)

21. Глинкина Т. В. Принципы микробиологической диагностики инфекций респираторов обусловленных *Chlamydia pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae* у детей и подростков. Медицинский журнал №1.

22. Гончарь М.А. с соавт., Резистентная микоплазменная инфекция у детей: концепция современных принципов диагностики и лечения 2018.-№3.-Vol.13.-С.294-301.

23. Горслов А.В., и др. Препараты интерферона при респираторных вирусных инфекциях и гриппе детей первых месяцев жизни//Лечащий врач.-2019

24. Горенков Р. В., Круглов В. А. Диагностика респираторных заболеваний //Эффективная фармация №. 10. -С. 24-34.

25. Н.Д. Гулиев, Н.Д. Рагимова Полиморфизм новорожденных с внутриутробными инфекциями //Вестник перинатологии и педиатрии, №6, 2015. С. 10-12.

26. Данилов А. И. и др. Современные аспекты диагностики атипичных инфекций (обзор) //Вестник Смоленской государственной медицинской академии. -2018. -Т. 17. -№. 3. -С. 8-11.

27. Дьяченко С. В., Слободенюк Е.В. Антибиотики в педиатрии. Лекарственные препараты. Учебное пособие. -2019.

28. Ешмоллов С.Н., Ситников И.Г., Мельникова И.В. Роль цитохрома P-450 2D6 в метаболизме лекарственных препаратов //Вестник Смоленской государственной медицинской академии. -2018. -Т. 17. -№. 3. -С. 17-22.

29. Ермакова М. К. Несовпадения клинических рекомендаций и респираторной патологии у детей на основании клинических рекомендаций //РМЖ. - 2020. - Т. 18. - №. 10. - С. 10-12.

30. Зайцев А. А. Внебольничная пневмония: диагностика и антимикробная терапия //Терапевтический журнал. - 2019. - №. 10. - С. 63-71.

31. Зайцева О.В. Инфекция и иммунитет: актуальные вопросы в практике педиатра//Детские инфекции. - 2015. - №. 4. - С. 10-12.

32. Зайцева С.В., Застрожина А.К., Микоплазменная инфекция у детей (обзор литературы) //Медицинский журнал. 2017; 5:327-334.

33. Заплатников А.А., Майкова И.Д., Леписева И.В., Респираторный микоплазмоз в практике врача-педиатра. Журнал: Медицинский совет. №1.2016. -С.157-161.
34. Кайтмазова Н. К. Динамика показателей иммунитета у детей с обструктивным бронхитом //Современные вопросы биомедицины. - 2022. - Т. 6. - №. 1 (18). - С. 20-25
35. Касохов Т.Б., Цорасва З.А., Бекузарова О.Т., Турисва С.В., Мазур А.И. Влияние иммуностимулятора исмиген на иммунологические показатели детей с обструктивным бронхитом. Рос.вестн.перинатол и педиатр 2018; 63:(1): 96-99.
36. Кайтмазова Н. К. Динамика показателей цитокинов у детей с обструктивным бронхитом при использовании в терапии иммуномодуляторов //Медико-фармацевтический журнал «Пульс». - 2019. -Т. 21. -№. 12. -С. 39-44.
37. Капустина Т.А., Белова Е.В., Маркина А.Н., Парилова О.В. и др. Клинико-эпидемиологические особенности хламидийной инфекции верхнего отдела дыхательных путей у детей. - Красноярск: Версона, 2014.-118с.
38. Касохов Т.Б., Цорасва З.А., Бекузарова О.Т., Турисва С.В., Влияние иммуностимулятора исмиген на иммунологические показатели детей с обструктивным бронхитом.Рос вестн перинатол и педиатр2018; 63:(1): 96–99
39. Касохов Т. Б. и др. Значение показателей местного и системного иммунитета в развитии обструктивного бронхита у детей и методы лечения. обзор литературы //Polish Journal of Science. - 2020. - №. 34-1. - С. 3-8
40. Катиллов А. В., Валиулис А., Басустаоглы А. Синдром свистящего дыхания (wheezing) у детей дошкольного возраста: клиническое значение, диагностика и тактика терапии //Дитячий люр. – 2020. – Т. 2. – №. 71. – С. 5.
41. Ксбак В. А., Кротов С. А., Кухтинова Н. В. Сезонные колебания серопозитивности к *S. pneumoniae* и *M. pneumoniae* к инфекциям среди детей, госпитализированных по поводу острых респираторных заболеваний //Санитарный врач. -2021. -№. 6. -С. 8-16.
42. Киличева Т.А. Микоплазменные пневмонии: научное издание //Инфекция, иммунитет и фармакология. - Ташкент, 2017. - №3. - С. 108-113.

43. Киселева И. В. и др. Особенности циркуляции респираторных вирусов в пред-и пандемические по гриппу и COVID-19 периоды //Инфекция и иммунитет. -2021. -Т. 11. -№. 6. -С. 1009-1019.

44. Козловский А. А. Рекуррентные респираторные инфекции у детей: современные возможности профилактики. Учебно-методическое пособие. 2019, С.7-33.

45. Кожевникова Т. Н., Ефремов Е. М., Борисов О. О. Значение бронхофонографии как метода диагностики нарушений функции внешнего дыхания у детей //Всероссийская интерактивная научно-практическая конференция по педиатрии. – 2021. – С. 112-120.

46. Колосова Н.Г., Геппе Н.А., Дронов И.А. Подходы к терапии бактериальных инфекций дыхательных путей с учетом современных данных о микробиоме. Российский вестник перинатологии и педиатрии, 2019; 64:(1), С-125

47. Кошкарина Е.А., Квашнина Д.В., Широкова И.Ю. Клинико-эпидемиологические и иммунологические характеристики микоплазменных пневмоний//Журнал Эпидемиология.-2019.-№1(23)-С.7-18.

48. Кривицкая Л. В., Самцова В. Н., Петрова М. П. Респираторный хламидиоз и микоплазмоз у детей раннего возраста //Актуальные вопросы патологии детского возраста. -2020. -С. 114-116.

49. Кузнецова Е. Г. и др. Сравнительный анализ фармакокинетических параметров трансдермального и внутримышечного введений препарата Галавит® //Вестник трансплантологии и искусственных органов. - 2021. - Т. 23. - №. 2. - С. 114-121.

50. Курьязова Ш. М., Худайназарова С. Р., Илхомова Х. А. Особенности течения и клинико-иммунологическая характеристика некоторых заболеваний органов дыхания у детей хорезмской области //Tibbiy ta'limda etika va integratsiya masalalari. -2021. -С. 298.

51. Кувардина Л.В., Харламова Ф.С., Полеско И.В., Роль сочетанной микоплазменной и герпесвирусной инфекции при поражениях кожи у детей//Детские инфекции.-2019.-№18(3).-С.5-10.

52. Кузнецова Е. Г. и др. Сравнительный анализ фармакокинетических параметров трансдермального и внутримышечного введений препарата Галавит® //Вестник трансплантологии и искусственных органов. -2021. -Т. 23. -№. 2. -С. 114-121.

53. Лапо Т. П., Шмелёва Н., Сивец Н. В. *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae* как возбудители респираторных инфекций. -2019.
54. Лагутина С. Н., Чижков П. А., Борисов В. А. Использование иммуномодулирующих препаратов в практике отоларингологических заболеваний //Устойчивое развитие науки и образования. - 2018. - №. 4. - С. 183-186.
55. Лесива О.Н. и др. Клинико-эпидемиологическая и лабораторная характеристика микоплазменной инфекции у детей//Инфекционные болезни: новости, мнения, обучения. - 2016. - №16.- С. 49-53.
56. Лим М.В. Совершенствование диагностики и тактики лечения бронхообструктивного синдрома у детей раннего возраста. Дисс. 2019. С. 42-43.
57. Лукина О. Ф. и др. Клинико-функциональные критерии оценки степени тяжести течения бронхиальной астмы у детей //Пульмонология. - 2021. - №. 1. - С. 62-68.
58. Майоров Р.В., Озерова И.В., Гетманов С.Д., Нежданова Е.В. Влияние атипичной микрофлоры на развитие патологии дыхательных путей у детей. Вестник новых медицинских технологий -2017 Т. 24, № 4 - С. 105-109.
59. Маркина А. Н. и др. Мероприятия по оптимизации медицинской помощи населению с респираторным хламидиозом //Российская оториноларингология. -2016. -№. 4 (83). -С. 31-37.
60. Мизерницкий Ю.Л. Дифференциальная диагностика и дифференцированная терапия острой бронхиальной обструкции при ОРВИ у детей раннего возраста. Практическая медицина. -2018.- №9 (85) С.-85-86.
61. Мулладжанова К. Комплексное лечение острых респираторных заболеваний ларинготрахеобронхита препаратом генферон лайт //Архив исследований. -2020. -С. 5-5.
62. Наврузова Ш. И., Ачилова Д. Н. Особенности иммунного статуса детей с обструктивным бронхитом //Новый день в медицине. - 2019. - №. 3. - С. 191-196.
63. Наврузова Ш. И., Ачилова Д. Н. HLA полиморфизм при бронхообструктивном синдроме в условиях коморбидности //Scientific achievements of the third millennium. - 2016. - С. 34-38.
64. Наговицына Е.Б., Книжникова Е.В., Полубарцева В.В., Лебедько О.А. Случай семейного очага респираторного микоплазмоза

в сезон осенне-зимнего подъема заболеваемости// Бюллетень.-2018.- Выпуск 70.-С.98-103.

65. Нигметзянова Г. И. и др. Факторы риска развития и течения острого обструктивного бронхита у детей раннего возраста // Academy. - 2020. - №. 1 (52). - С. 50-52.

66. Орлов А.В., с соавт. Бронхоаденит при микоплазменной пневмонии у ребенка: дифференциальная диагностика и лечение//Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова -2019.-Т.11.-№2.-С.71-78.

67. Очиллова С.С., Ёдгорова Н.Т, Эрнаева Г.Х. Роль Mycoplasma Pneumoniae в качестве этиологического агента при заболеваниях респираторного тракта. Электронный научный журнал «Биология и интегративная медицина». 2017. №4. С. 110-128.

68. Охотникова Е. Н. и др. Бронхообструкция у детей: многообразие причин, многоликость проявлений, сложности диагностики и выбора индивидуальной терапии //Педиатрия. Восточная Европа. - 2018. - Т. 6. - №. 3. - С. 440-458.

69. Петленко С.В., Осидак Л.В., Смирнов В.С. Сравнительная клиничко-лабораторная эффективность препаратов для патогенетического лечения острых респираторных вирусных инфекций // Вопросы Вирусологии.-2016.-№61(6).-С.263-269.

70. Петрова А. И., Гаймоленко И. Н., Терешков П. П. Клиничко-иммунологические маркеры течения острого обструктивного бронхита у детей дошкольного возраста //Сибирское медицинское обозрение. - 2019. - №. 6 (120). - С. 32-36.

71. Попова И. А. Галавит®: современный взгляд на терапию инфекционно-воспалительных заболеваний дыхательных путей //Фармакология & Фармакотерапия. - 2020. - №. 1. - С. 26-33.

72. Почивалов А.В., Погорелова Е.И. Особенности лечения обструктивных бронхитов и бронхиальной астмы у детей раннего возраста при хламидийной инфекции//Прикладные информационные аспекты медицины. - 2015. - Т.18, №6. - С. 20-23.

73. Прокопчик Е. М., Белоус И. М. Клиничко-лабораторные особенности респираторного микоплазмоза у детей. Проблемы и перспективы развития современной медицины: сб.науч.ст. - XI Респ.науч.-практ.конф. с междунар. Участием студентов и молодых ученых, Гомель, 2019. С.284-286.

74. Разуваев О.А. Диагностика и профилактика пневмоний микоплазменной инфекцией у детей. Прикладные информационные аспекты медицины. 2017. Т. 20. №3. С. 60-65.
75. Резистентная к макролидам микоплазменная инфекция у детей: концепция формирования, современные принципы диагностики и лечения. Здоровье ребенка. 2018.- №3.-С. 294-301.
76. Романовская О. Ф., Астапов А. А., Романова О. Н. Микоплазменная инфекция у детей, Учебно-методическое пособие. 2018. С. 7-29.
77. Романовская О. Ф. Хламидийная инфекция у детей. Учебно-методическое пособие, 2019. С. 6-28.
78. Руина О. В. и др. Клинико-экономические особенности антибиотикотерапии острого обструктивного бронхита у детей //Научный диалог: Вопросы медицины. - 2018. - С. 36-38.
79. Савенкова М. С., Савенков М. П. Актуальные вопросы лечения внутриклеточных инфекций у детей //РМЖ. Мать и дитя. - 2020. -Т. 3. -№. 4. -С. 326-335.
80. Самсыгина Г.А. Острые респираторные заболевания у детей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019.-С. 44.
81. Сафиуллин Т. Р. и др. Этиология заболеваний органов дыхания у детей: современные возможности диагностики //Вятский медицинский вестник. -2018. -№. 2 (58). -С. 57-61.
82. Смерник О. Е. и др. Информативность методов комплексного обследования детей с бронхолегочной патологией //Вестник Смоленской государственной медицинской академии. - 2019. - Т. 18. - №. 2. - С. 66-71.
83. Сенаторова А.С., Логвинова О.Л. с соавт. Резистентная к макролидам микоплазменная инфекция у детей: концепция формирования, современные принципы диагностики и лечения//Здоровье ребенка.-2018.- Том13.-№3.-С.294-301.
84. Селиверстова И., Клинико-прогностическое значение модификации гена *ss16* и гена *ил-4* при бронхообструктивном синдроме у детей. дисс. 2019. С. 17-34.
85. Симбирцев А.С. Цитокины в патогенезе и лечении заболеваний человека. СПб.: Фолиант, 2018: 512с.
86. Симованьян Э.И., Денисенко В.Б. Совершенствование терапии острого обструктивного бронхита, ассоциированного с ОРВИ у детей раннего возраста // Журнал имени Г.Н. Сперанского «Педиатрия». 2018. Т. 97. № 1. С. 65-70.

87. Спичак Т.В. Микоплазменная пневмония у ребенка, в чем проблема? //Медицинский совет. -2018.-№6.-С.71-76.
88. Спичак Т.В. Респираторная микоплазменная инфекция у детей: насколько мы продвинулись в решении проблем // Педиатрия. 2015; 94(6):128-133.
- 89.Таточенко В. К. Внебольничные пневмонии у детей-проблемы и решения //Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2021. - Т. 66. - №. 1. - С. 9-21.
- 90.Тимошенко А. Н., Сосновских Я. И. Бактериальная характеристика мокроты при бронхолегочных заболеваниях у детей //Fogsiре. - 2019. - №. Приложение. - С. 120-123.
91. Тимченко О.Л. Хламидийные инфекции, протекающие с поражением респираторного тракта//Инфекционные болезни:новости, мнения, обучение.-2015 .-№4.-С. 43-50.
- 92.Трушина Е. Ю. и др. Роль цитокинов IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 в иммунопатогенезе хронической обструктивной болезни легких //Медицинская иммунология. -2019. -Т. 21. -№. 1. -С. 89-98.
93. Трухан Д. И. и др. Отечественный иммуномодулятор Галавит® в профилактике, комплексной терапии и реабилитации пациентов с острыми респираторными заболеваниями.
- 94.Тухтаева О. Т. Особенности клинического течения обструктивного бронхита у детей раннего возраста //Наука и образование сегодня. -2017. -№. 7 (18). -С. 70-72.
95. Феклисова Л.В., Целипанова Е.Е. Диагностика и лечение респираторного микоплазмоза у детей с обструктивным синдромом и длительным кашлем. Учебное пособие. - М. 2015.-С.24.
- 96.Филиппова О. В. и др. Мониторинг диагностики внебольничных пневмоний микоплазменной и хламидийной этиологии у детей возраста 1-5 лет //Актуальные проблемы медицинской науки и образования (АПМНО-2019). -2019. -С. 348-350.
97. Хадисова М.К., Феклисова Л.В., Мескина Е.Р. Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae и герпесвирусные инфекции у детей с повторными респираторными заболеваниями. Альманах клинической медицины. 2017, 45 (1). -С.8-13.
- 98.Харламова ФС, Шамшева ОВ, Воробьева ДА, Романова ЮВ, Вальтц НЛ, Денисова АВ. Микоплазменная инфекция у детей: современная диагностика и терапия. Детские инфекции. 2016;15(3): 50-57.

99. Хомец А. С., Сковронская Т. В. Хламидийная и микоплазменная инфекция при патологии дыхательных путей у детей раннего возраста. Проблемы и перспективы развития современной медицины: сб. науч. ст. XII Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием студентов и молодых ученых, Гомель, 2020. Т.8. С.89-90.
100. Шавази Н. М. и др. Факторы риска развития острого обструктивного бронхита у часто болеющих детей. Научно-теоретический журнал // Вопросы науки и образования. - 2021. - Т. 9. - №. 134. - С. 26-29.
101. Шавази Н. М. и др. Клинико-диагностические аспекты обструктивного бронхита у детей // Достижения науки и образования. - 2020. - №. 14 (68). - С. 79-81.
102. Шахгереева Л. Д., Трунцова Е. С., Касаткина Н. В. Особенности течения обструктивного бронхита у детей раннего возраста // Научное обозрение. Медицинские науки. - 2019. - №. 2. - С. 10-14.
103. Яковлев С. В., Ютанова Н. С. Кларитромицин-полусинтетический макролидный антибиотик для лечения внебольничных инфекций дыхательных путей // Пульмонология. - 2021. - №. 6. - С. 113-117.
104. Bush A., Saglani S. Managing wheeze in preschool children. *BMJ* 2014; 348: g15
105. Christian Madsen, Siri Eldevik Haberg, Maria CMagnus, Geir Aamodt, Hein Stigum, Stephanie J. London, Pregnancy exposure to air pollution and early childhood respiratory health in the Norwegian Mother and Child Cohort Study (MoBa). Wenche Nystad and Per Nafstad Sensors (Basel). - 2017, Aug. - Vol. 17, №8. - P. 1780.
106. Chen Y. et al. Clinical features and treatment of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* in children // *Zhongguo Dang dai er ke za zhi Chinese Journal of Contemporary Pediatrics*. - 2018. - Т. 20. - №. 8. - С. 629-634.
107. Cheng Q. et al. Clinical features and risk factors analysis of bronchitis obliterans due to refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children: a nomogram prediction model // *BMC Infectious Diseases*. - 2021. - Т. 21. - №. 1. - С. 1-10.
108. Han R., Yu Q., Zhang G., Li B., Han S., Li G. Comparison of azithromycin and erythromycin in the treatment of *mycoplasma pneumoniae* in children. *Pak J Med Sci*. 2020;36(2):156-159.

109. Irbutaeva L. T. Clinical course and etiopathogenetic aspects of diseases in frequently ill children //Web of Scientist: International Scientific Research Journal. - 2022. - Т. 3. - №. 4. - С. 1415-1419.

110. Kazama I., Nakajima T. Acute bronchitis caused by bordetella pertussis possibly co-infected with mycoplasma pneumoniae //The American Journal of Case Reports. - 2019. - Т. 20. - С. 60.

111. Li S. et al. Role of interleukin-4 (IL-4) in respiratory infection and allergy caused by early-life Chlamydia infection. J. Microbiol. Biotechnol. 2021; 31(8): 1109-1114

112. Mabrouk B. O. et al. Changes in ventilation function and reserves of gas exchange in children with acute bronchitis //Eastern Ukrainian Medical Journal. - 2022. - Т. 10. - №. 1. - С. 57-63.

113. Markina A. N. et al. The chlamydia infection of upper section of respiratory tracts //Medical Journal of the Russian Federation. -2017. -Т. 23. -№. 4. -С. 197-200.

114. Marcello Bergamini, Ahmad Kantar, Renato Cutrera and Italian Pediatric Cough Interest Analysis of the Literature on Chronic Cough in Children. Group Int J Equity Health. - 2017. - Vol. 16. - P. 70.

115. Ovcharenko L. S. et al. Mucoactive therapy for impaired respiratory function in children with acute bronchitis //Modern medical technology. - 2020. - №. 4 (47). - С. 47-51.

116. Shim J. Y. Current perspectives on atypical pneumonia in children //Clinical and Experimental Pediatrics. - 2020. - Т. 63. - №. 12. - С. 469.

117. Strelkova M., Senatorova G. Clinical and anamnestic features of the course of acute bronchitis in children //Inter collegas. - 2018. - №. 5, No. 3. - С. 143-147.

118. Tagini F., Greub G. Chlamydial infections: epidemiology, pathogenesis, diagnosis and treatments //Revue Medicale Suisse. - 2018. - Т. 14. - №. 618. - С. 1620-1625.

119. Toshmetova B. R., Abdullaev R. K. Frequency and structure of respiratory organs incidence in rural children in tashkent region //Asian journal of pharmaceutical and biological research. - 2022. - Т. 11. - №. 2.

120. Usenko S. et al. Clinical and laboratory aspects of acute obstructive bronchitis in children infected with mycoplasma pneumoniae. Wiad Lek. 2020;73(6):1229-1233

121. Zirakashvili D, Chkhaidze I, Barnabishvili N. Mycoplasma pneumoniae and Chlamodophila pneumoniae in hospitalized children with bronchiolitis. Georgian Med news.2015; (240): 77-80.

КУДРАТОВА ЗЕБО ЭРКИНОВНА
МУХАММАДИЕВА ЛОЛА АТАМУРАДОВНА
ТУРАЕВА НАФИСА ОМАНОВНА

**«ОСТРЫЙ ОБСТРУКТИВНЫЙ БРОНХИТ У ДЕТЕЙ С
АТИПИЧНОЙ МИКРОФЛОРОЙ»**

МОНОГРАФИЯ

“ARTEX NASHR”

Mas’ul muharrir — Madina Mirzakarimova

Musahhih — Madina Mirzakarimova

Texnik muhamir — Raxmonov Shohimardon

Dizayner va sahifalovchi — Raxmonov Shahzod

“ARTEX NASHR” bosmaxonasida chop etildi.

Alisher Navoiy ko’chasi 186 - uy

Bosishga 07.12.2022 ruxsat etildi. Bayonnoma raqami: 4

Bichimi 60x841/16. “Times New Roman” gamiturasi. 9.77 bosma taboq.

Adadi: 200 nusxa. Buyurtma raqami: 7 / 28.02.2023

Tel:(97) 897-80-00

