

Х.Н. СИРОЖИДДИНОВА, М.Н. АБДУЛЛАЕВА



**ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ
РЕСПИРАТОРНОЙ ПАТОЛОГИИ
У ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ**

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН
САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИНСТИТУТ

Х.Н. СИРОЖИДДИНОВА, М.Н. АБДУЛЛАЕВА



ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ РЕСПИРАТОРНОЙ ПАТОЛОГИИ
У ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ

(монография)

Монография утверждено Ученым Советом
Самаркандского государственного медицинского института
«31» март 2021 год. Протокол № 8

Sam DTI
axborot-resurs markazi

ТИББИЙОТ КО'ЗГУСИ

Самарканд – 2021

УДК 616.24-008.4

КБК: 55.142

С 55

Сирожиддинова Х.Н., Абдуллаева М.Н.

Оптимизация лечения респираторной патологии у часто болеющих детей [Текст] / Х.Н. Сирожиддинова, М.Н. Абдуллаева. - Самарканд: TIBBIYOT KO'ZGUSI, 2021. - 120 с.

Рецензенты:

Шарипова Олия Аскарровна – д.м.н., доцент кафедры 3-педиатрии и медицинской генетики СамМИ

Турдиева Шохида Тулкуновна – д.м.н., доцент кафедры амбулаторной медицины и физического воспитания ТашПМИ

В монографии представлены результаты исследований по изучению особенностей диагностики, клиники, состояние иммунологического статуса, а также неспецифических факторов защиты организма у часто болеющих детей с внутриутробным инфицированием в анамнезе.

Описаны наиболее значимые перинатальные факторы риска внутриутробного инфицирования у новорожденных и особенности клинических проявлений в раннем и позднем неонатальном периодах, которые способствовали в дальнейшем развитию риска часто болеющих детей.

Разработан и предложен иммунокорректирующий метод лечения рецидивирующих респираторных инфекций у часто болеющих детей с внутриутробным инфицированием в анамнезе. Показано, что применение бронхо-мунала в сочетании с адьювантом нуклеином натрия в составе традиционной терапии позволяет достигнуть выраженный клинико-иммунологический эффект. Важным обстоятельством явилось то, что получен отдаленный противорецидивный эффект при данной тактике лечения.

Книга предназначена для неонатологов, педиатров, иммунологов, врачей общего профиля, научных сотрудников, магистров и клинических ординаторов медицинских вузов.

ISBN 978-9943-7153-1-8

© Х.Н. СИРОЖИДДИНОВА, М.Н. АБДУЛЛАЕВА, 2021 г.

© TIBBIYOT KO'ZGUSI, 2021 г.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АФ – активность фагоцитоза
БАС – бактериостатическая активность сыворотки
ВДП – верхние дыхательные пути
ВПР – врожденные пороки развития
ВУИ – внутриутробное инфицирование
ВУП – внутриутробная пневмония
ГВЗ – гнойно-воспалительные заболевания
ГИЭ – гипоксически-ишемическая энцефалопатия
ЗФ – завершенность фагоцитоза
ИР – индекс резистентности
ИФ – индекс фагоцитоза
НДП – нижние дыхательные пути
НП – неонатальная пневмония
ОРЗ – острые респираторные заболевания
ОРИ – острые респираторные инфекции
ОСР – ослабление спинальных рефлексов
РИ – респираторная инфекция
РИП – реакция иммуноприлипания
РРИ – респираторная рецидивирующая инфекция
Т – традиционный метод
ТБ – традиционный метод + Бронхо-мунал
ТБН – традиционный метод+Бронхо-мунал+Нуклеинат натрия
ФНССВО – физиологический неонатальный синдром системного
воспалительного ответа
ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы
ЧБД – часто болеющие дети
ЭБД – эпизодически болеющие дети

ВВЕДЕНИЕ

В нашей стране с целью социальной защиты населения и усовершенствования системы здравоохранения, в том числе, ранней диагностики заболеваний, встречающихся у женщин репродуктивного возраста, иммунокоррекции респираторных заболеваний у часто болеющих детей и снижения частоты осложнений проводятся широкомасштабные программные мероприятия. В этом направлении в Указе Президента Республики Узбекистан от 7 декабря 2018 года № УП-5590 отмечены следующие задачи «...для формирования здорового образа жизни, борьбы с неинфекционными заболеваниями и по предупреждению риска их возникновения разработать целевые программы и их внедрить...»¹. Исходя из этого, выхода на новый уровень качества оказания медицинской помощи населению, особенно, диагностика генитальных инфекций у женщин репродуктивного возраста, выявление причин заболеваемости острыми респираторными инфекциями детей и разработка новых высокоэффективных, современных методов их лечения являются актуальным.

Важнейшей проблемой в педиатрии является диагностика и лечение респираторных заболеваний у часто болеющих детей. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) отмечает «...часто болеющие дети составляют от 20 до 65% детского населения и у них сохраняется тенденция к повышению частоты повторных респираторных инфекций. У часто болеющих детей высокие показатели данной патологии, по сравнению с эпизодически болеющими детьми превышает в 3,5 раза, и разгар заболевания отмечается впервые 5 лет их жизни». В свою очередь, высокая частота заболеваемости у них респираторными инфекциями, требует разработать раннюю диагностику и лечебные мероприятия.

Термин «часто болеющие дети» – это не диагноз, а группа детей, у которых наблюдается высокая частота заболеваемости дыхательных путей, чем у сверстников. К этой группе относят детей, переносящих ОРЗ: в возрасте до 1 года более 4 раз в году; в возрасте от 1 года до 5 лет – 5-6 раз в году; в старшем возрасте – более 4 заболеваний в году

¹ Указ Президента Республики Узбекистан № УП-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года

[3: 193]. Формирование группы ЧБД. в определенной степени, зависит от здоровья матерей, отягощенного акушерского анамнеза и внутриутробного инфицирования плода. Данные факторы во многом определяют способности иммунной системы новорожденных. На формирование группы ЧБД может влиять также перенесенная в неонатальном периоде бронхо-легочная патология.

Вторичные иммунодефицитные состояния, формирующие контингент «часто и длительно болеющих детей», поддерживаются непрерывной цепью респираторных заболеваний. Для выхода из этого порочного круга необходима целенаправленная терапия, включающая, помимо медикаментозного лечения, знание ведущих патогенетических звеньев развития иммунодефицитов, механизмов воздействия иммуномодуляторов на иммунную систему, которая является залогом качественного проведения лечебно-оздоровительных мероприятий.

В предоставленной монографии приведены результаты собственных клинических и иммунологических исследований по изучению особенностей диагностики, клиники, изменений иммунологической реактивности организма новорожденных и часто болеющих детей с внутриутробным инфицированием в анамнезе, а также способы иммунокоррекции иммуномодуляторами в комплексе с традиционной терапией.

Глава I. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ
ФОРМИРОВАНИЯ ГРУППЫ ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ И
ВАРИАНТЫ КОРРЕКЦИИ ЛЕЧЕНИЯ

*Влияние внутриутробного инфицирования на формирование
перинатальной патологии*

Внутриутробные инфекции — вызываются в основном бактериальными и вирусными возбудителями, которые проникли к плоду от матери до родов или во время родов. Внутриутробная инфекция имеет многочисленные проявления, как конъюнктивит, ринит, пиодермия, пневмония, гепатит, отит, менингоэнцефалит, вплоть до развития сепсиса. Однако внутриутробное инфицирование не всегда приводит к генерализованной ВУИ, в некоторых случаях инфицированные дети не имеют какие-либо клинических симптомов болезни [189; 191; 209; 93].

Внутриутробное инфицирование в период новорожденности не имеет клинической картины. В таких случаях диагностика ВУИ без привлечения микробиологических и биохимических исследований может привести к диагностическим ошибкам, иногда до 90-95% случаев [55].

Имеются микроорганизмы - бактериальной флоры, которые передаются внутриутробно к плоду, заселяются в организме новорожденных, персистируя длительное время. В перинатальном и неонатальном периоде они вызывают различные патологические состояния, которые в конечном итоге приводят к формированию детей «группы риска» [139; 191].

Наиболее частыми причинами невынашивания плода и смерти новорожденных в неонатальном периоде являются хронические вирусные внутриутробные инфекции смешанной этиологии. Сочетание цитомегаловирусной и герпесвирусной, а также присоединение к ним какой либо третьей инфекции увеличивает количество значимых неблагоприятных перинатальных факторов [134], среди которых ведущими являются анемия (81,61%), самопроизвольные выкидыши (67,39%), антенатальная гибель плода (17,39%), мертворождения (16,48%) и неразвивающаяся беременность (16,48%).

В настоящее время не только в акушерской, но и в педиатрической практике TORCH-инфекции вызывают особую тревогу. Опасность этой инфекции заключается в том, что у женщин,

у беременных она протекает чаще всего бессимптомно, вызывая интра- и антенатальные осложнения у плода и далее осложнения у новорожденных. Инфицирование плода и новорожденных TORCH-инфекцией может привести к формированию группы часто болеющих детей [274; 277; 278].

Среди TORCH-инфекции в РФ частота врожденной цитомегаловирусной инфекции не установлена, в США из числа всех новорожденных врожденной вирусной инфекцией она регистрируется как 1%, частота врожденной инфекции вирусом простого герпеса – 1 случай на 1000 новорожденных, парвовирусной инфекции – 1 случай на 400 новорожденных [262; 273].

Летальность при врожденном токсоплазмозе составляет 12%, при врожденной инфекции вирусом простого герпеса достигает 90%, при энтеровирусной инфекции – 80%, при врожденной краснухе – 100% [82].

Одна из ведущих причин, обуславливающих формирование ЧБД, связана с материнским анамнезом: наличие у матери хронических очагов инфекции, особенно носоглотки, и отягощенный акушерский анамнез – перинатальные и ранние неонатальные осложнения [101; 110; 118]. При изучении анамнеза 86 часто болеющих детей [123], перинатальная патология была выявлена у 82 (95,3%), отягощенной акушерский анамнез у 62 (72%), курение матери у 22 (25,6%).

Анализ акушерского и соматического анамнеза матерей ЧБД показывает, что от первой беременности родились 34% детей, от второй – 38,6%, от третьей – 22,7%, от четвертой – 4,5% [110]. У 28 (63,3%) женщин беременность протекала на фоне анемии, у 20 (41,6%) – токсикоза, у 21 (43,7%) проводилась родостимуляция, у 14 (29,1%) наблюдалась угроза выкидыша [217]. Наиболее частым осложнением родов у беременных с бронхопневмонией явилось раннее излитие околоплодных вод (35,8%), слабость родовой деятельности (8,6%), ручное отделение и выделение последа (15,9%) [155]. Такие показатели отмечены в группе беременных с ОРИ, осложненной пневмонией. У них ранние выкидыши составили 11,1%, антенатальная гибель плода – 18,5%, неонатальная гибель новорожденных – 33,3% [108].

При изучении анамнеза часто и редко болеющих детей дошкольного возраста выявлено, что у 87,3% матерей отмечены осложнения беременности и родов в виде токсикоза 2-й половины

Оптимизация лечения респираторной патологии у часто болеющих детей
беременности, угрозы выкидыша, дородового излития околоплодных вод, слабости родовых сил. Осложнения беременности и родов у матерей эпизодически болеющих детей составили лишь 31,6% [195].

В заражении детей патогенной флорой велика роль матерей [72; 176]. Условно-патогенные микроорганизмы долгое время персистируют в организме матери, не причиняя ей заметного вреда, но в дальнейшем могут заселиться в организм новорожденного и стать причиной развития гнойно-септических заболеваний [98]. Источниками инфекции могут быть мать, персонал, другой больной ребенок [81; 124].

Ретроспективно проведен анализ 3181 истории болезни новорожденных детей с диагнозом инфекционно-воспалительного заболевания. Следует отметить, что 55% детей с инфекционно-воспалительными заболеваниями (сепсис, пневмония, омфалит, ринит, конъюнктивит, везикулез, энтероколит) поступали в отделения до 72 часов жизни, что позволяет предположить о врожденном характере инфекционных заболеваний [51]. По результатам проведенного исследования [72; 176] у 77 новорожденных детей в возрасте 28 дней выявлены различные факторы риска развития кишечной инфекции. У матерей больных детей, среди соматической патологии достоверно чаще регистрировались хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, верхних дыхательных путей (ВДП) и хронический пиелонефрит.

Одной из важнейших проблем современной перинатологии является углубленное изучение иммунопатогенеза неонатальных инфекционных заболеваний бактериальной и смешанной этиологии, что позволяет улучшить качество диагностики и прогнозировать течение болезни [20; 105; 151; 189].

Система врожденного иммунитета – филогенетически наиболее древняя линия защиты организма от патогенов, она функционирует, опираясь на воспаление и фагоцитоз. Механизмы врожденного иммунитета обеспечивают быструю элиминацию патогенов и предотвращение инфекции на ранних этапах, когда механизмы адаптивного иммунитета еще отсутствуют [2; 144; 185; 247; 249].

У ребенка при переходе из условий внутриутробной жизни к внеутробной, естественно, появляются адаптационные реакции [263]. Признаками ФНССВО – общебиологическая неспецифическая реакция организма, в ответ на чрезмерное действие патогенного фактора который имеет инфекционный генез [154; 188]. По данным

ФНССВО в первые часы жизни новорожденного лабораторными маркерами являются нейтрофильный лейкоцитоз, повышенное количество сывороточных противовоспалительных цитокинов и прокальцитонина [190; 219].

Критериев диагностики ВУИ множество. Несомненно, главным из них является обнаружение патогенного возбудителя из организма новорожденного. Применение серологического метода — иммуноферментного анализа из сыворотки крови новорожденных на наличие антител безрезультатно. Усиленно продолжается изучение в патогенезе ВУИ иммунологических механизмов [185; 191].

Таким образом, хронические воспалительные заболевания у матерей, ОРЗ и анемия во время беременности, воспалительный процесс ЖКТ, неполноценное питание, отягощенный акушерский анамнез и внутриутробное инфицирование являются основными патогенетическими механизмами неонатальной патологии новорожденных, в результате которой формируются группы часто болеющих детей.

Отягощенный преморбидный фон и дисбактериоз как компоненты респираторной патологии у ЧБД

Несмотря на имеющееся множество арсеналов лекарственных препаратов, болезни верхних дыхательных путей и легких занимают первое место в структуре заболеваемости детей младшего возраста, составляя более 82% [136]. Преобладающим заболеванием у детей раннего возраста, является ОРЗ, на долю которых приходится более 90% всех болезней респираторной системы у детей [140; 147; 148]. Именно она формирует контингент часто болеющих детей, которые, по разным данным, составляют 666,6-739,3 на 1000, при этом в структуре детской заболеваемости на респираторную патологию приходится 70-90% [194].

В Российской Федерации из-за хронических заболеваний дыхательной системы более 27 тыс. детей стали инвалидами, из них 90% страдают бронхиальной астмой [104]. Около 3 млн. детей младше 5 лет в различных странах мира погибли от острых респираторных инфекций, в основном от пневмонии [238]. С развитием фармакотерапии и получением новых антибиотиков позволило снизить смертность детей от пневмонии в развитых странах, в частности в США, с 24637 случаев в 1939 г. до 800 случаев в 2006 г. [243].

Оптимизация лечения респираторной патологии у часто болеющих детей

Итак, термин «часто болеющие дети» применим к детям, часто болеющим острыми респираторными заболеваниями. Как было отмечено, к этой группе относят детей, переносящих ОРЗ: в возрасте до 1 года более 4 раз в году; в возрасте от 1 года до 5 лет – 5-6 раз в году; в старшем возрасте – более 4 заболеваний в году [3; 193]. При этом учитывают перенесенные ребёнком в течение календарного года все острые заболевания и все обострения хронических (обычно 4-6 раз и более) заболеваний. Установлено, что с возрастом частота заболеваний уменьшается [80; 144]. Наибольшую часть среди часто и длительно болеющих составляют дети первых 3-5 лет жизни [90]. ОРВИ часто осложняется в виде пневмонии (36%), пиелонефрита (6%), гнойных отитов (1,6%) [23]. Выявлено почти двукратное превалирование пневмоний в возрасте от 1го месяца до 3 лет по сравнению с детьми 4-5 лет [54].

Клиническими исследованиями установлено [106], что у детей в возрасте от 2 до 7 лет с заболеваниями респираторного тракта очень часто наблюдается аллергическая патология, бронхиальная астма, хронический аденоидит и рецидивирующий отит.

Изучение амбулаторных карт ЧДБ показало [123], что у них часто встречались ринофарингит (47,5%), острый бронхит (21,5%), обструктивный бронхит (20,8%), ларингит (10,2%). У 32 (37,2%) детей, которые перенесли перинатальную патологию, заболевания, протекали с интоксикацией, высокой температурой и носили затяжной характер.

В течение ряда лет, наблюдая за клиническим течением различных заболеваний у часто болеющих детей, профессор В.К. Таточенко [170] сделал следующее заключение: ОРВИ – чаще наблюдается кашель, насморк, небольшая температура. При этом бактериальная инфекция небольшая, если ребенок «сухой», нет насморка, глаза не красные и кашель не очень влажный, то это бактериальная инфекция.

Микоплазменная пневмония у детей раннего возраста протекала на фоне выраженной интоксикации с дыхательной недостаточностью, укорочением легочного звука (38%), ослаблением бронхиального дыхания (68%). Рентгенологически пневмония была подтверждена у всех больных детей. В общем анализе крови лейкоцитоз ($>12 \cdot 10^9/\text{л}$) отмечался у 32%, нейтрофилез у 65% обследованных [111].

Создано три алгоритма, которые позволяют обеспечить 96,4% вероятность точной диагностики при острых воспалительных

заболеваниях дыхательной системы у детей, касательно клинической картины острого воспаления ВДП, острого бронхита и бронхопневмонии [52].

Определение этиологии внебольничной пневмонии в амбулаторных условиях до настоящего времени вызывает затруднения. Поэтому врач при выборе антибактериальной терапии должен учитывать возраст ребенка, клиническое течение и характер возбудителя заболевания, а также чувствительность его к антибиотикам [195; 261]. Субфебрильная температура, не прекращающийся кашель, при аускультации нехарактерные признаки пневмонии (отсутствуют хрипы и жесткое дыхание), при рентгеноскопии двусторонняя неодинаковая инфильтрация, отсутствие эффекта от лечения (пенициллин и цефалоспорин) антибиотиками в течение 2-3 дней говорят о микоплазменной пневмонии [152; 199].

Причины формирования группы часто и длительно болеющих детей разнообразны. Предпосылки к формированию ЧБД создают постоянные хронические очаги инфекции ЛОР-органов – риниты, аденоидиты, фарингиты, отиты, гаймориты [77; 137; 163]. По данным ВОЗ, около 15% детского населения Земного шара страдают хроническими ринитами различной этиологии. В большинстве случаев хронические риниты протекают в сочетании с разнообразными заболеваниями носоглотки и органов дыхания [13; 14; 164; 202].

В структуре перенесенных острых инфекционно-воспалительных респираторных заболеваний ЛОР-органов у ЧБД наибольший удельный вес приходится на такие нозологические формы, как ОРЗ ($25,94 \pm 2,13\%$), острый трахеит ($23,82 \pm 2,7\%$), острый бронхит ($14,39 \pm 1,70\%$), острый гайморит ($13,44 \pm 1,66\%$), острый фарингит ($8,02 \pm 1,32\%$). Комплексная клинико-лабораторная оценка показала, что среди ЧБД детей со 2-й и 3-й группами здоровья было значительно больше, чем среди ЭБД (соответственно $62,45 \pm 4,53$ и $24,0 \pm 6,04\%$, $P < 0,01$; $34,55 \pm 4,53$ и $14,0 \pm 4,19\%$, $P < 0,01$) [83].

Изучение психосоциальных и медико-биологических факторов, ассоциированных с частыми респираторными заболеваниями у часто болеющих и спорадически болеющих детей, показало [177], что из психосоциальных факторов по частоте в обеих группах лидировали неблагоприятные материально-бытовые условия, но с большой значимостью у ЧБД (от 19 до 30%), затем социальные болезни в

Оптимизация лечения респираторной патологии у часто болеющих детей семье (18-21%). Поступление детей раннего возраста в ДДУ часто связано с перенапряжением и истощением адаптационно-приспособительных механизмов, нарушением гомеостатического равновесия иммунной системы [104; 242].

Одним из важных факторов, который влияет на формирование детей группы «риска» – ЧБД, являются неполноценный рост и развитие ребенка [15; 36; 60; 69; 71; 115; 119]. Изучение общего состояния физического развития детей до 2-х лет в Кашкадарьинском и Сурхандарьинском вилоях показало, что 7.9% детей имели умеренную, а 4.5% – выраженную задержку роста. У 8.9% детей наблюдалась умеренная, у 4.1% – выраженная степень истощения, 9.3% детей имели умеренную, 4.1% – выраженную степень несоответствия массы тела возрасту [11; 120].

Учеными Узбекистана разработана и успешно апробирована комплексная медико-социальная программа по эффективному содействию росту и развитию детей до 2 лет. Программа направлена на повышения знаний населения и изменения навыков по уходу за детьми в семье [59; 95].

Необходимо отметить [233; 248], что гиперсостояния и гипосостояния микроэлементов нарушают гомеостаз организма маленьких детей и приводят к развитию различных заболеваний, в результате чего формируется часто болеющий ребенок. Экзогенный дефицит микроэлементов и загрязнение окружающей среды токсичными элементами в основном сказывается на младенцах, так как их интенсивное накопление происходит еще во внутриутробе матери. Это приводит к увеличению врожденных аномалий развития, понижению функции иммунного статуса, развитию множества заболеваний, зачастую хронизации патологического процесса, задержке умственного и физического развития [50; 152; 196].

В качестве этиологических факторов частых респираторных заболеваний выступает множество различных микроорганизмов, среди которых первое место занимают вирусы [39; 106; 141; 241]. Это и эпидемиологически значимые вирусы гриппа, парагриппа, адено- и риновирусы и вирусы, которые могут длительно персистировать в организме и рецидивировать при наложении сезонных вирусных или бактериальных инфекций [187; 255]. Это ведет к усугублению болезни и более глубоким изменениям иммунной системы, что способствует хронизации процесса [125; 169; 177; 229].

Основными возбудителями бактериальных осложнений при острых респираторных инфекциях [84; 105; 268] являются стафилококки (48,6%), реже – стрептококки. еще реже – другая флора, например, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*.

У детей до 6 месяцев чаще наблюдается госпитальная пневмония (50%), от 1 года до 3 лет чаще встречается внебольничная пневмония [26]. Возбудителями пневмонии у детей до 6 месяцев являются стафилококки, кишечная палочка, *Moraxella catarrhalis* [185; 240]. В возникновении аспирационных пневмоний основную роль играют хламидии и микоплазмы [25; 101]. Пневмококковые пневмонии встречаются у детей от 1 года до 3 лет [233]. Деструктивную пневмонию в 20% случаев вызывает *Haemophilus influenzae* [24]. Их резистентность к антибиотикам диктует необходимость применения иммуномодуляторов, в состав которых входят лизаты указанных бактерий [20; 21; 113; 129].

Некоторые исследователи отмечают, что в группе длительно болеющих детей доминируют в основном три ведущих возбудителя: пневмококк (50%), гемофильная палочка (30%), *Moraxella catarrhalis* (15%) [93; 180]. Если ребенок становится хроником, то в его организме присоединяются энтеробактерии и добавляется очень высокий процент стафилококка [253]. Необходимо учитывать, что пневмококковая этиология внебольничной пневмонии чаще наблюдается в группе детей школьного возраста (7-10 лет). *H. influenzae* выявляется преимущественно у детей в возрасте 3-6 лет [27; 74; 177].

Установлено, что основными возбудителями внебольничных пневмоний у детей, начиная уже с раннего возраста (1-3 года и старше), являются *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* [114; 142], причем лидирующее положение по-прежнему принадлежит пневмококку [149; 171]. Следует отметить возросшую в последнее время этиологическую значимость внутриклеточных возбудителей – микоплазм и хламидий – в этиологии внебольничной пневмонии [83; 111]. Микоплазменная пневмония варьирует в пределах 5-50% [125]. Летальность при микоплазменной пневмонии составляет 1,4% [218]. В педиатрии часто встречается диарея, которая у часто болеющих детей наблюдается на фоне респираторных заболеваний [179; 271]. Любое заболевание, протекающее с диареей, начинаясь в раннем детском возрасте, может

Оптимизация лечения респираторной патологии у часто болеющих детей
принимать затяжное, хроническое, рецидивирующее течение, избирательно поражая дыхательную, пищеварительную, мочевыделительную и другие системы, нередко приводя к тяжелым последствиям [53; 175; 181].

Диарея – это изменение консистенции фекалий и увеличение частоты стула до 3-х раз в сутки и более. Диарею также называют обильным или водянистым стулом [254; 260]. В развивающихся странах на одного ребенка в год приходится 3-10 эпизодов заболеваний, сопровождающихся диареей [235]. В соответствии с Международной классификацией болезней диарея входит в группу кишечных инфекций или функциональных нарушений кишечника [97].

После выписки из стационара дисбактериоз кишечника встречается у 80-100% новорожденных, у 70-90% детей в возрасте до 1 года, у 60-70% детей в возрасте до 3 лет [138; 271]. В ответ на изменения кишечного биоценоза у детей первых лет жизни формируется неблагоприятный преморбидный фон [46: 163], одним из проявлений которого является анемия [81; 86; 203].

Одной из частых причин развития дисбактериоза является применение антибиотиков, часто назначаемых в амбулаторных условиях [74; 215; 270]. При этом в 80% случаев показаниями к их применению являются инфекции верхних и нижних дыхательных путей. Это способствует нарушению состава антагонистической флоры кишечника, приводит к диспепсическим явлениям, усугублению иммунных нарушений [83]. Одно из самых тяжелых осложнений, возникающих при лечении массивными дозами антибиотиков, – псевдомембранозный энтероколит [47; 71; 132], при котором развивается обезвоженность, и нарушается электролитный обмен [90; 203].

Обследовано 72 ребенка в возрасте от 1 года до 7 лет, страдающих рецидивирующим бронхитом, осложненным дисбактериозом кишечника. Бактериологический диагноз был подтвержден в 100% случаев. У обследованных больных стафилококковый дисбактериоз отмечен в 30,6%, кандидозный – 19,5%. Ассоциированный дисбактериоз выявлен в 17% случаев [183; 199]. Обследование группы ЧБД показывает, что у 50% из них наблюдается дисбактериоз кишечника с преобладанием кокковой флоры [182; 183; 204]. При анализе микрофлоры кишечника у детей [111] обнаружено выраженное уменьшение количества

бифидобактерий – $7,45 \pm 0,15$ КОЭ/г ($P < 0,001$) и лактобактерий – $7,2 \pm 0,24$ КОЕ/г ($P < 0,001$), резкое увеличение содержания лактозонегативных кишечных палочек, энтеробактерий, стафилококков, грибов рода Кандида, протей. Аналогичные данные были получены и многими другими специалистами [122; 183; 260], изучавшими микрофлору кишечника детей с дисбактериозом.

В педиатрической практике антибиотико-ассоциированная диарея отмечается в 11-40% случаев. Диарею могут вызывать почти все антибиотики, особенно активные в отношении анаэробов [227; 234; 269]. Частота встречаемости диареи зависит от возраста ребенка. Чем меньше возраст, тем меньше в кишечнике микробов-антагонистов [35; 81]. Для восстановления микрофлоры кишечника в качестве биопрепаратов используются пребиотики, эу- и пробиотики [26; 78; 265; 266]. Отдельные специалисты предпочтение отдают Биоспорину [192; 242] и «Нормофлорину – Д» [72; 74]. При лечении диареи, возникшей после антибиотикотерапии, пробиотиками вместе с пребиотиками был получен хороший результат [103; 199; 275].

В заключение следует отметить, что диарея как сопутствующий фон основного заболевания приводит к ослаблению организма и снижению иммунной системы у часто болеющих детей. Пониженное иммунное состояние способствует развитию рецидивирующих респираторных заболеваний.

Иммунопатогенетические основы формирования групп ЧБД

Часто болеющие дети представляют не только серьезную медицинскую, но и социально-экономическую проблему [109; 197]. Повторные инфекции верхних дыхательных путей ухудшают качество жизни детей и их родителей, наносят экономический ущерб обществу [173; 223; 224]. Рецидивирующие инфекции приводят к нарушению физического и нервно-психического развития ребенка, обуславливают снижение функциональной активности разных звеньев иммунитета, формированию рецидивирующих и хронических процессов в органах дыхания [10; 198; 236].

Причиной повышенной респираторной заболеваемости у детей является низкая функция иммунной резистентности и задержка созревания органов иммунной системы [5; 67; 251]. Главным фактором, обуславливающим, более высокую чувствительность к инфекциям является возрастная особенность иммунной системы

Оптимизация лечения респираторной патологии у часто болеющих детей
ребенка. Она по сравнению с взрослыми менее дифференцированная на воздействие инфекции [130; 185; 267].

Исследования показали, что иммунная система у детей подвержена онтогенетической последовательности «созревания» различных иммунных факторов [48; 67; 123; 154]. У недоношенных новорожденных детей установлена выраженная депрессия в функциях иммунной системы. Выявлено резкое изменение неспецифических факторов защиты, клеточного и гуморального иммунитета при инфекционно-воспалительных заболеваниях [64]. Отмечено, в фазе разгара инфекционно-воспалительного процесса за счет низкого уровня CD8+ клеток снижается общая популяция Т-лимфоцитов. Это изменение ассоциируется со снижением коэффициентов соотношения В-лимфоцитов и иммуноглобулинов А, М, G [174].

Доказана ведущая роль иммунной системы в развитии, клиническом течении и исходе неонатальных заболеваний у новорожденных детей [58; 153; 208]. К факторам, угнетающим иммунологическую реактивность новорожденного, относятся дефекты питания беременной, осложненное течение антенатального периода и родов, приводящее к асфиксии, внутричерепные родовые травмы; вирусные заболевания, развившиеся как до, так и на фоне бактериальной инфекции [201].

Существует две основные точки зрения на причины частых респираторных заболеваний у часто болеющих детей. Первая – под воздействием неблагоприятных условий внешней среды функция иммунной системы нарушается. Вторая – несвоевременное созревание иммунной системы. Возможно, что оба эти фактора играют роль в возникновении частой заболеваемости ОРЗ у ЧБД [9; 143; 244; 252]. Отмечено снижение функциональной активности нейтрофильных лейкоцитов до $4,5 \pm 1,4$ и $20,2 \pm 2,8$ у часто болеющих и соответственно $8,2 \pm 1,8$ и $35,4 \pm 3,6$ у редко болеющих детей [156]. При острой и затяжной пневмонии у ЧБД степень завершеного фагоцитоза нейтрофилов резко снижается. Так, завершенность фагоцитоза у здоровых детей составляет $68,3 \pm 1,07$ усл. ед., у больных острой пневмонией – $43,5 \pm 2,4$ усл. ед., затяжной пневмонией – $35,6 \pm 2,1$ усл. ед. [36]. Активность фагоцитоза у больных с осложненной пневмонией составляет $40,2 \pm 0,71$, у здоровых – $48,1 \pm 1,4$ [37; 32 с.]. Аналогичные данные получены при изучении состояния клеточного иммунитета у 50 больных с хроническими ринитами [96].

Имеется тесная связь между показателями крови и уровнем здоровья у часто болеющих детей [180; 229]. Наиболее выраженная зависимость отмечается по гемоглобину [136].

Снижение уровня сывороточных иммуноглобулинов А, М и G [35; 131; 184; 222; 237] отмечено многими исследователями. Изучение иммуноглобулинов в сыворотке крови у часто болеющих детей с пневмонией показывает [37], что количество иммуноглобулина А составляет $0,69 \pm 0,05\%$, М – $1,55 \pm 0,19\%$, G – $8,28 \pm 0,63\%$. У здоровых детей эти показатели равны соответственно $1,2 \pm 0,16$, $1,81 \pm 0,07$ и $9,85 \pm 0,46\%$. Такие же результаты получены другими исследователями [142; 192]. Уровень иммуноглобулинов [96] у 50 детей с хроническим ринитом было высоким (Ig G до $5,2 \pm 0,72$ г/л, Ig A – до $5,63 \pm 1,01$ г/л, sIg A – до $17,7 \pm 3,28$ г/л), по сравнению со здоровыми детьми ($2,08 \pm 0,14$, $1,4 \pm 0,08$ и $1,63 \pm 0,23$ г/л).

Утверждают, что формирование хронического очага инфекции в ЛОР - органах зависит от уровня секреторного иммуноглобулина А и не зависит от сывороточных антител [142; 250; 260]. У больных хроническим гнойным средним отитом концентрация секреторного иммуноглобулина А было намного ниже, чем в смыве у больных острым гнойным отитом – соответственно $0,05 \pm 0,005$ и $0,1 \pm 0,02$ г/л ($P < 0,02$) [24].

При изучении количество иммуноглобулинов у ЧБД выявлено снижение уровня секреторного Ig A в слюне ($15,9 \pm 0,95$ мг%) по сравнению с редко болеющими детьми ($22,9 \pm 1,89$ мг%) [102]. У обследованных больных выявлен пониженный синтез sIg A и лизоцима что указывает на иммунодефицитное состояние в системе местного иммунитета [67; 259].

Влияние экологического фактора на развитие заболеваний респираторного тракта изучено у 523 детей в возрасте от 6 до 11 лет, в Хорезмской области. Отмечено, у всех детей достоверное снижение уровня Т-лимфоцитов и дисбаланс субпопуляции Т-лимфоцитов – CD4+ и CD8+ - клеток [186]. У детей с рецидивирующими респираторными заболеваниями отмечается первичный и вторичный иммунодефицит [145; 192; 220].

У каждого пятого ребенка группы «риска» от 2 до 7 лет имеется явное снижение содержания лимфоцитов, Т-хелперов и иммуноглобулинов А, М, G [176]. Количество Т-лимфоцитов в периферической крови у больных с хроническими заболеваниями ЛОР - органов снижается до $48,8 \pm 0,65\%$ при контроле $67,4 \pm 1,37\%$

Оптимизация лечения респираторной патологии у часто болеющих детей
($P < 0,001$), количество Т-хелперов и Т-супрессоров составляло соответственно $15,3 \pm 0,42$ ($p < 0,001$) и $13,5 \pm 0,39\%$ ($P < 0,001$) [259].

У 20% ЧБД с респираторными инфекциями в возрасте 2-15 лет имеется относительное и абсолютное снижение содержания CD3+клеток, у 10% детей – CD16+клеток, кроме того, у 23-50% пациентов наблюдается абсолютное и относительное снижение количества CD4+клеток, у 30% сенсibilизирование к поливалентным аллергенам [123]. Процент лимфоцитов у 72 детей с рецидивирующим бронхитом осложненный дисбактериозом составил $41,2 \pm 2,5\%$. У здоровых детей – $37,5 \pm 1,3\%$. Т-лимфоциты соответственно – $52,7 \pm 1,8$ и $63,1 \pm 1,5\%$. В-лимфоциты – $19,6 \pm 1,1$ и $26,2 \pm 0,7\%$ [199].

В последние годы многие научно-исследовательские и диагностические лаборатории на основании концентрации ЦИК диагностируют различные хронические, аллергические и системные заболевания [87; 226; 245; 257]. Обнаружение ЦИК в сыворотке крови свидетельствует о наличии в организме различных воспалительных процессов [1; 161; 162; 256]. Определение уровня циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови является одним из диагностических приемов определения степени тяжести и активности иммунопатологического процесса [226; 227; 239].

Иммунный комплекс состоит из нескольких активных белков, в состав которого входит антиген + антитело + комплемент. В норме выведение из организма чужеродного антигена выполняется мононуклеарными фагоцитами, но при длительном воздействии этих антигенов на организм уровень ЦИК в крови возрастает [245; 257]. Установлено повышение содержания ЦИК при ревматологических, аутоиммунных, аллергических заболеваниях, а также инфекциях различной этиологии и новообразованиях [226]. Кроме того, длительная персистирующая инфекция может стать причиной повышенной концентрации ЦИК в крови. Образование циркулирующего иммунного комплекса – нормальная реакция иммунной системы на внедрение чужеродного антигена. Этот процесс является нормой до тех пор, пока иммунная система справляется с антигенами. При увеличении количества ЦИК, появлении их избытка в сыворотке крови, оседании в органах, в основном в эндотелиях сосудов, почках, развивается патологический процесс. Для того чтобы циркулирующие иммунные комплексы не вредили организму, необходим сильный иммунитет [1; 214].

Таким образом, анализ данных литературы по изучению иммунного состояния часто болеющих детей показывает, что во многих случаях гуморальные и клеточные факторы иммунитета функционируют на низком уровне. Это диктует необходимость включения в комплекс лечения иммунокорректирующей терапии [93: 117; 146].

Этиотропная и иммунокорректирующая терапия заболеваний у часто болеющих детей

Резистентность микроорганизмов к антибактериальным препаратам остается актуальной проблемой во всем мире. Использование антибактериальных препаратов является неэффективным при вирусных инфекциях, а устойчивые к применяемым антибиотикам бактерии вызывают рецидивирующий эпизод и часто приводят к тяжелому течению заболевания [107: 111; 112; 120].

В последние годы отмечается рост числа возбудителей инфекционных заболеваний, которые являются устойчивыми ко многим лекарственным препаратам [100: 150; 159; 225].

По данным ряда авторов, из устойчивых условно-патогенных микроорганизмов в этиологии респираторной инфекции с высокой частотой встречаются *Staph. aureus*, *Str. pneumoniae*, *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae* [13: 158; 172]. Развитие лекарственной устойчивости особенно быстро происходит у стафилококков, являющихся наиболее частыми возбудителями тяжелых инфекционных процессов [35: 66; 177; 272].

Самыми устойчивыми ко всем антибиотикам оказались *Pseudomonas aeruginosa* и *Proteus vulgaris*. К эритромицину, бензилпенициллину, левомицетину, стрептомицину их устойчивость достигала 98-100% [7].

Многие специалисты утверждают, что назначение гентамицина совершенно не оправдано, так как он абсолютно не активен в отношении наиболее частых возбудителей внебольничной пневмонии в детском возрасте, и от применения этого антибиотика возникает нежелательный нефротоксический эффект [105; 204].

Терапия природными пенициллинами менее эффективна и диктует необходимость применения других классов современных препаратов: коамоксиклава, цефалоспоринов 2-3-го поколений, макролидов [190; 228; 261].

Оптимизация лечения респираторной патологии у часто болеющих детей

При назначении цефотаксима и цефтриаксона в комбинации с макролидами наблюдался быстрый лечебный эффект, и пациенты не нуждались в дополнительном назначении антибиотиков [40; 63; 105].

Профессор А. Д. Царегородцев по поводу назначения антибиотиков при ОРВИ у часто болеющих детей пишет, назначать ли их или нет. Он считает, что врач должен иметь индивидуальный подход и собственное суждение к каждому больному, чтобы не возникло осложнение для данного ребенка при лечении [187].

Макролиды высокоэффективны при пневмококковых заболеваниях и не оказывают влияния на гемофильную палочку [172]. Необоснованным является назначение эритромицина который, обладает невысокой биодоступностью (30-65%) и вызывает диарею. Кроме того, эритромицин угнетает активность ферментов печени [157; 232]. Отмечают [62] о высокой эффективности при инфекциях дыхательных путей макролидов. Из макролидов предпочтение отдается азитромицину [105].

Таким образом, на основании данных литературы можно заключить, что при лечении респираторных заболеваний у часто болеющих детей, несомненно, необходимо учитывать чувствительность возбудителей к антибиотикам.

Реабилитация и профилактика часто болеющих детей – проблема не только медицинская, но и социальная [22; 70]. Непременное условие эффективной реабилитации, как считают многие специалисты [38; 61; 171; 276], – целенаправленное круглогодичное оздоровление. К оздоровительным мероприятиям относится рациональный режим дня, полноценный сон, оптимальное питание, исключение переутомления, закаливающие процедуры [16; 56; 128; 141].

Среди методов лечения заболеваний респираторного тракта у ЧБД особое место занимает иммунокоррекция [43; 93; 113]. Некоторые специалисты [21; 34; 91; 164] рекомендуют проводить иммунокоррегирующее лечение с учетом функции отдельных звеньев иммунной системы и назначить соответствующие иммунные препараты. Прицельный подбор иммуностимуляторов [68; 74] на основе клинического обследования часто болеющих детей, мало реалистичен, а иммунологические результаты в таких случаях неинформативны.

Утверждают [135; 211; 212], усиление иммунной сопротивляемости у больных детей, может дать положительный

клинический эффект, если заболеваемость обусловлено другими неиммунными, социально-гигиеническими причинами. Такой факт заставляет в настоящее время прилагать усилия к стимуляции активного иммунитета у детей, склонных к респираторным заболеваниям [16; 21; 46].

Арсенал иммунных препаратов, используемых специалистами для профилактики и лечение рецидивирующих респираторных заболеваний у детей, все время расширяется, однако значительного прогресса в результатах не отмечено [73; 75; 79].

Показания к назначению иммуностимуляторов часто болеющим детям являются заболевания верхних и нижних отделов дыхательной системы, хронический фарингит, тонзиллит, аденоидит [19; 29; 160; 272].

Иммуностимуляторы назначаются в остром периоде, на фоне или после окончания базисной терапии и с профилактической целью – без предшествующей базисной терапии [30; 230].

Интерферон, Виферон, Арбидол, Анаферон успешно применяются при вирусных инфекциях [6; 24; 141].

Часто используемым топическим иммуностимулятором является ИРС 19. Препарат увеличивает содержание лизоцима, стимулирует фагоцитоз [18; 28; 206] и увеличивает синтез секреторного Ig A [65; 89]. Препарат действует преимущественно на систему местного иммунитета верхних отделов респираторного тракта и носоглотки [41; 103; 114]. Применение ИРС 19 в группе длительно и часто болеющих детей вне периода обострения в 3 раза снижает частоту ОРВИ и в 3 раза – их длительность [99; 254].

ВП-4 применяется подкожно или назально-оральным методом [8; 42; 207]. Применение ВП-4 при хроническом бронхите после антибактериальной терапии привело к ускорению выздоровления, улучшению состояния больных, снижению количества рецидивов [36]. Профилактический эффект ВП-4 на заболеваемость ОРЗ сохранялся в течение 14 месяцев [126; 238]. Высокий лечебный эффект выражался в снижении частоты приступов затрудненного дыхания, числа рецидивов и тяжести заболеваний респираторного тракта [17; 33; 233].

Имудон успешно применен при рецидивирующих инфекций носоглотки [32; 41; 133]. Под действием Имудона наблюдается резкое усиление фагоцитарной активности нейтрофилов, повышение уровень лизоцима и Ig A в слюне [116; 138]. После применения

Оптимизация лечения респираторной патологии у часто болеющих детей

Имудона через 5 дней зарегистрирован достоверный прирост концентрации секреторного иммуноглобулина А на 45%, а через 10 дней – на 58% ($P < 0.05$) у больных хроническом тонзиллитом [41].

Клинические результаты указывают на эффективность препарата Имудона при пародонтозах, афтозном стоматите, альвеолярной пиорее, гингивитах, глосситах, декубитальных язвах [131; 213], фарингите, хроническом тонзиллите [98; 193].

Показаниями к назначению Рибомунила являются рецидивирующие инфекции носоглотки и респираторного тракта [127; 168; 205; 220]. Препарат стимулирует выработку специфических антител Ig M, Ig G и секреторного Ig A, повышает количество CD3+, CD4+клеток при их сниженных показателях, активизирует Т-клетки и макрофаги [258; 272].

Аналогичные показатели при применении Рибомунила в педиатрической практике получили и другие специалисты [4; 57; 221; 259]. Для лечения и профилактики различных заболеваний респираторного тракта у взрослых и детей успешно применяется иммуномодулятор Бронхо-мунал [88; 94; 192].

Он действует на иммунную систему организма через пейеровые бляшки в слизистой оболочке кишечника, стимулирует макрофаги, что приводит к увеличению специфического ответа Т- и В-лимфоцитов, повышению гуморального и клеточного иммунитета всего организма, т. е. является иммуностимулятором системного действия. Повышение уровня сывороточных иммуноглобулинов сохраняется до 100-150 дней [165; 211], происходит увеличение концентрации ИЛ-2, γ -интерферона, а также снижение уровня ИЛ-4, ФНО- α [220], отмечается также повышение уровня сывороточных иммуноглобулинов А, М, G, уменьшается количество Т-супрессоров (CD8+клетки) [24].

Бронхо-мунал вызывает активацию клеточного иммунитета, повышение функциональной активности макрофагов и выработку ряда цитокинов и медиаторов [216]. В 2-3 раза снижает частоту ОРЗ, хронического фарингита, бронхита [178; 264], уменьшает частоту госпитализации до 16,2% и ее продолжительность до 6,4 дня [267].

Среди иммуностимулирующих препаратов особое место занимает адъювант Нуклеинат натрия. Он увеличивает фагоцитарную активность макрофагов, повышает титры антитоксических антител, усиливает функциональную активность Т-хелперов, хорошо переносится [99; 192]. Установлено, что применение Нуклеината

натрия совместно с другими вакцинными препаратами усиливает и ускоряет появление антитоксических и антибактериальных антител [48; 49].

Нуклеинат – стимулирует миграцию из костного мозга стволовых клеток, повышает напряженность поствакцинального иммунитета на корпускулярные, химические, ассоциированные вакцины и увеличивает образование клеток иммунологической памяти [185]. При профилактическом введении он обуславливает противовирусный эффект, так как обладает интерферогенной активностью [49].

Следует отметить, что обзор доступной нам литературы дает возможность вникнуть в суть разных вариантов причин формирования групп часто болеющих детей и поиска возможности определиться с оптимальным вариантом противоорезидивного лечения.

Глава II. ХАРАКТЕРИСТИКА ЧБД И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клиническая характеристика обследованных детей

С учетом представленной информации, нами поставлена задача провести анализ формирования и лечения ЧБД в условиях Самаркандской области. Клиническое обследование включало детей, имеющих в анамнезе отягощенный акушерский фактор, неблагоприятное течение раннего неонатального периода, рахит, белково-энергетическую недостаточность питания, хронический тонзиллит, ринофарингит, частые ОРИ более 4-х раз в году, пневмонии, бронхиты. По вышеперечисленным данным, обследованные дети относятся во 2-ю группу здоровья.

Основную группу составили 146 часто болеющих детей с рецидивирующими респираторными заболеваниями, в возрасте от 1 года до 6 лет. Все дети были обследованы в отделении пульмонологии городской детской больницы №1 г. Самарканда с 2008 по 2011 года. Изучено также соматическое состояние здоровья и акушерский анамнез их матерей (146).

С целью изучения причины внутриутробного инфицирования обследованы 140 новорожденных, госпитализированных в отделение патологии новорожденных (ОПН) Областного детского многопрофильного медицинского центра г. Самарканда с 2011 по 2013 года.

Группу сравнения составили 50 эпизодически болеющие дети (здоровые дети-1-я группа) с изучением состояния здоровья и акушерского анамнеза их матерей (50).

Также, 50 здоровых новорожденных (здоровые дети – группа 1А) родившиеся от практически здоровых родителей с оценкой по шкале Апгар 8-10 баллов, не болевшие во время пребывания в №3 родильном доме г. Самарканда. Статистико-анамнестическому (50) и бактериологическому обследованию были подвергнуты матери 140 новорожденных.

Таким образом, всего под наблюдением были 772 лица.

Методы исследования

Анамнестический. При изучении анамнеза часто болеющих детей особое внимание обращали на наличие внутриутробного

инфицирования, на то, сколько раз и какими заболеваниями ребенок болел в течение года. В материнском анамнезе изучены соматическое состояние, отягощенный акушерский анамнез, от какой беременности родился ребенок. Аналогичные статистические исследования проведены у новорожденных с внутриутробным инфицированием.

Клинический. Клиническое обследование включало оценку соматического состояния ЧБД и новорожденных с ВУИ.

Гематологический. Проведен общий анализ крови. Учитывали количество гемоглобина, эритроцита, лейкоцита и цветного показателя и СОЭ.

Рентгенологический. На основании рентгеновских снимков дифференцировано изучены изменения в легких.

Иммунологический. В комплекс иммунологического обследования новорожденных входили: определение титр комплемента, уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) и иммуноглобулинов А, М и G. Иммунологические обследования часто и эпизодически болеющих детей проводилось с изучением гуморальных и клеточных факторов. Определены титр комплемента, антитоксических антител (путем нейтрализации гемотоксина), бактериостатическая активность сыворотки крови, уровень иммуноглобулинов А, М и G. Из клеточных факторов защиты организма изучены адсорбирующая способность эритроцитов с помощью реакции иммуноприлипания и фагоцитарная активность нейтрофилов, интенсивность, степень завершенности фагоцитоза.

Иммунологические и бактериологические исследования проводились на кафедре микробиологии, иммунологии и вирусологии Самаркандского Государственного медицинского института, на базе ГДБ №1 и ОДММЦ г. Самарканда.

Иммунологические методы

1. Уровень определения комплемента в сыворотке крови проводилось по методике Ф. Ю. Гариб и А. И. Шарапова (1973).

2. Определение бактериостатической активности сыворотки крови.

Для изучения БАС крови использован *модифицированный* нами (2014) нефелометрический метод (Смирнова В.И., Кузьмина Т.А., 1966), основанный на измерении оптической плотности мясопептонного бульона при росте в нем культуры стафилококка.

Оптимизация лечения респираторной патологии у часто болеющих детей

Работа выполнена на фотоэлектрическом колориметре - нефелометре (ФЭК-56 М). Производство Российской Федерации.

Отличие модифицированного метода, заключается в том, что определяется степень бактериостатической активности сыворотки в её различных разведениях.

3. Количественное определение фракции иммуноглобулинов А, М, G проводили по методике G. Mancini, A. O. Carbonare, I. F. Hageman's (1969) с использованием моноспецифических сывороток против IgA, IgM, IgG (Россия, научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Н. Ф. Гамалеи).

4. Определение стафилококкового антитоксического иммунитета проведено на основании реакции нейтрализации по методу Г.В. Выгодчикова (1980).

5. Определение ЦИК в сыворотке крови проведено методом осаждения полиэтиленгликолем по В. Гашковой и соавт. (1979).

6. Фагоцитарная активность нейтрофилов, интенсивность и степень завершенности фагоцитоза определяли по методике Е. А. Олейниковой, О. В. Миловидовой, Л. В. Новиковой (1975).

7. Реакцию иммуноприлипания (РИП) или адсорбирующую способность эритроцитов изучали по методике Н. А. Пустоваловой (1975).

Бактериологический. С целью изучения бактериальной этиологии ВУИ у новорожденных проведен бактериологический анализ крови, гноя, слизи из зева и испражнения. Для установления роли матерей при внутриутробном инфицировании сравнительно изучена микрофлора новорожденных и их матерей. В осложненных и длительно протекающих респираторных заболеваниях у ЧБД изучен состав бактериальной флоры мокроты и испражнения (в осложненных случаях диареей) с определением их патогенности и антибиотикочувствительности.

Фаготипирование стафилококков с использованием коллекции 22 типовых Международных бактериофагов. Производство РФ, НИИ ЭМ им. Н.Ф. Гамалеи, Москва.

Катамнестический. Для выяснения последствий внутриутробного инфицирования в формировании группы ЧБД проведено катамнестическое наблюдение за детьми, родившимися с ВУИ (32) и перенесшими ИП (30) в течение 3-х лет. С целью

определения противорецидивизирующей эффективности разработанного иммунокорректирующего метода. проведено сравнительное катамнестическое наблюдение в течение 2-х лет за 46 ЧБД которые лечились разными способами.

Статистическую обработку данных осуществляли в два этапа:

- 1) подготовка к статистическому анализу;
- 2) собственно статистический анализ.

Подготовка к статистическому анализу включала изучение типов анализируемых переменных (учетных признаков), вида распределения каждого признака и формулировку задачи.

На втором этапе осуществляли выбор конкретного статистического метода в зависимости от трех основных факторов, изученных на первом этапе:

- типа анализируемых учетных признаков;
- характера распределения анализируемых признаков;
- числа и типа изучаемых выборок (зависимые или независимые).

Анализ вида распределения признака осуществляли с использованием программы Microsoft Excel. Критериями нормального распределения служили следующие параметры:

- среднее значение, мода и медиана признака примерно равны;
- около 68% значений признака находится в интервале $M \pm \sigma$. 95% – в интервале $M \pm 2\sigma$, 99% – в интервале $M \pm 3\sigma$.
- нормальное распределение признака симметрично относительно своего значения.

Поскольку более 80% анализируемых количественных признаков были нормально распределенными, в основу статистического анализа были положены методы параметрической статистики. Полученные данные были подвергнуты статистической обработке на персональном компьютере Pentium IV с помощью программного пакета Microsoft Office Excel 2018, включая использование встроенных функций статистической обработки. Использовались методы вариационной параметрической и непараметрической статистики с расчетом средней арифметической изучаемого показателя (M), среднего квадратического отклонения (\pm), стандартной ошибки среднего (m), относительных величин (частота, %).

Оптимизация лечения респираторной патологии у часто болеющих детей

Статистическая значимость полученных измерений при сравнении средних величин определялась по критерию Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (P) при проверке нормальности распределения (по критерию эксцесса) и равенства генеральных дисперсий (F – критерий Фишера). За статистически значимые изменения принимали уровень достоверности $P < 0,05$. Статистическая значимость для качественных величин вычислялась с помощью χ^2 критерия (хи-квадрат) и z-критерия (Гланц С., 1998) по формуле:

$$z = (p_1 - p_2) \sqrt{\frac{n_1 \cdot n_2}{p(1-p) \cdot (n_1 + n_2)}}$$

где: $p_1 = \mu_1/n_1$ и $p_2 = \mu_2/n_2$ – сравниваемые опытные частоты.
 $p = (\mu_1 + \mu_2)/(n_1 + n_2)$ – средняя частота появления признака по обеим группам.

Глава III. ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ИНФОРМАТИВНОСТЬ КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ В ФОРМИРОВАНИИ ГРУППЫ ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ

Взаимосвязь внутриутробного инфицирования и перинатальной патологии у наблюдаемых обследуемых пациентов

Изучение соматического здоровья матерей новорожденных с внутриутробным инфицированием показало, что из 140 обследованных матерей у 114 (81,4%) наблюдалась анемия, в том числе I степени – у 71 (62,3%), II степени – у 43 (37,7%). Во время беременности 24 (17,1%) из 140 женщин перенесли грипп, токсикоз отмечался у 47 (33,6%), угроза выкидыша – у 22 (15,7%), нефропатия – у 17 (12,1%). Страдали хроническим пиелонефритом – 34 (24,3%), хроническим тонзиллитом – 46 (32,9%) (рис. 3.1).

Физиологические роды без патологии протекали у 67 (47,9%) пациенток, длительный безводный промежуток у 48 (34,3%), внутривенная и внутримышечная стимуляция проведена у 21 (15,0%) женщин, родоразрешение путем кесарева сечения осуществлено у 4 (2,9%). Околоплодные воды были грязными у 23 (16,4%) обследованных матерей.

От первых родов родились 53 (37,9%) младенца, от вторых – 25 (17,8%), от третьих – 45 (32,1%), от четвертых – 17 (12,2%) (рис. 3.2). Мальчиков было 64 (45,7%), девочек 76 (54,3%) (рис. 3.3). Масса новорожденных в среднем составляла 3260 г, срок гестации 38-41 недели.

Группу сравнения составили 50 здоровых новорожденных и их матери. От первых родов родились 8 (16,0%), от вторых – 26 (52,0%), от третьих – 11 (22,0%), от четвертых – 5 (10,0%). Мальчиков было 22 (44,0%), девочек 28 (56,0%). Масса здоровых новорожденных в среднем составляла 3548 г, все новорожденные были доношенными. Сроки гестации 38-41 недели. Показатели по массе тела и длительности сроков гестации новорожденные основной и контрольной группы особо не отличались.

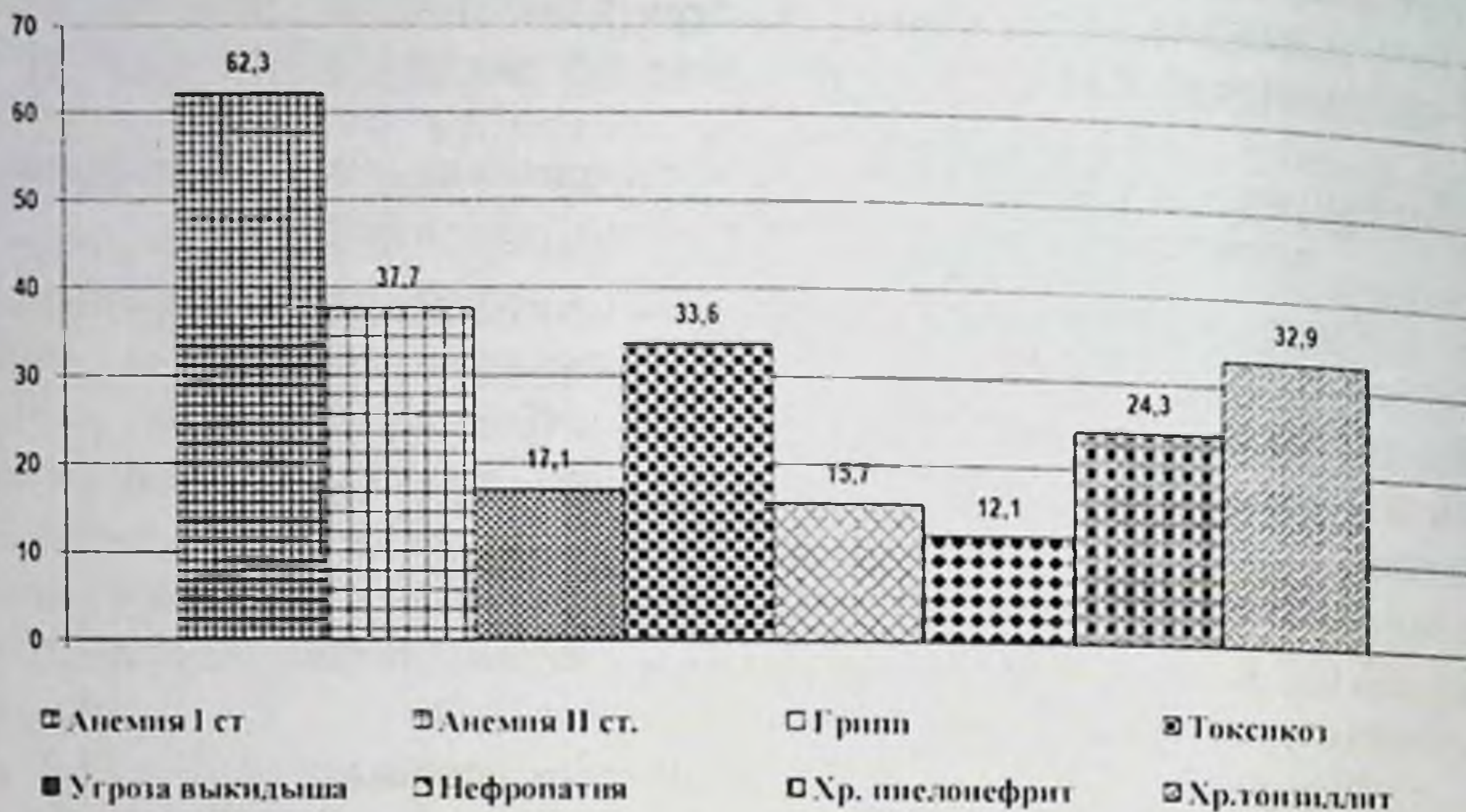


Рис. 3.1. Соматическое здоровье матерей новорожденных с внутриутробным инфицированием.

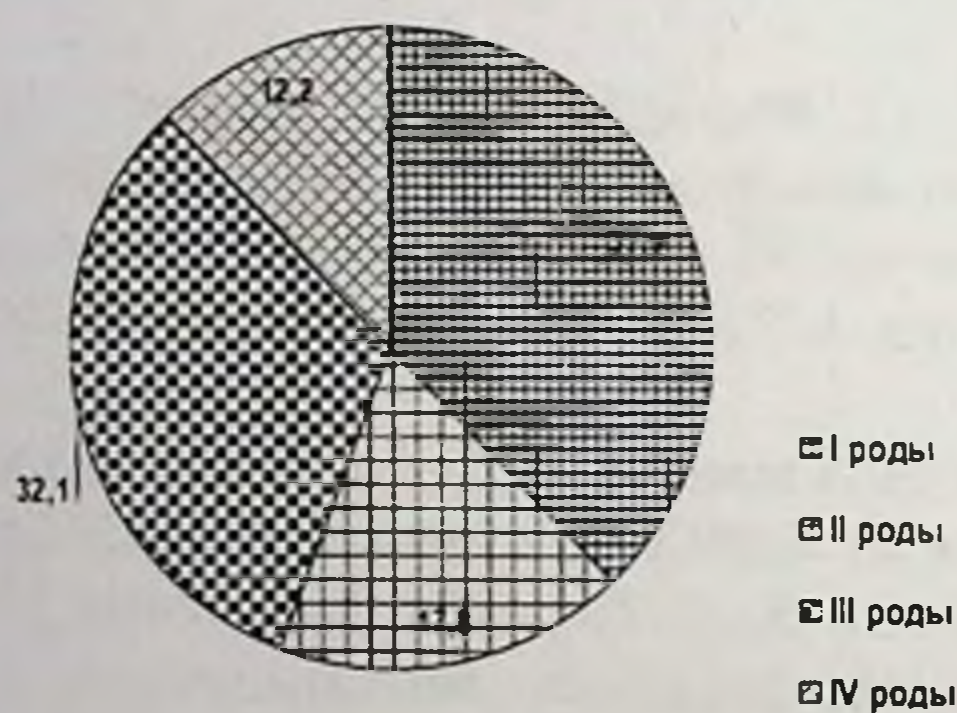


Рис. 3.2. Процентное соотношение числа родов у матерей с ВУИ



Рис. 3.3. Соотношение детей по полу с ВУИ

При сравнительном изучении соматического состояния и отягощенного акушерского анамнеза матерей новорожденных с ВУИ выяснено, что хронические заболевания, патологическое течение беременности и родов встречались достоверно чаще, чем в группе сравнения (табл. 3.1). Высокие показатели анемии, отмечены у матерей новорожденных основной группы: I степени – 62,3% и II -

37.7%. Анемия II – степени не наблюдалась у матерей здоровых новорожденных, а I степени – 36%.

Таблица 3.1

Сравнительная характеристика соматического состояния и акушерского анамнеза у матерей здоровых новорожденных и с внутриутробным инфицированием

Виды патологии	ВУИ (n=140)		Здоровые (n=50)		P
	Абс	%	Абс	%	
Анемия	114	81.4	18	36.0	<0.001
- I степени	71	62.3	18	36.0	<0.05
- II степени	43	37.7	0	0.0	<0.001
Грипп	24	17.1	3	6.0	<0.05
Токсикоз	47	33.6	5	10.0	<0.001
Угроза выкидыша	22	15.7	2	4.0	<0.01
Нефропатия	17	12.1	0	0.0	<0.001
Хронический пиелонефрит	34	24.3	4	8.0	<0.01
Хронический тонзиллит	46	32.9	6	12.0	<0.001
Физиологическое течение родов	67	47.9	40	80.0	<0.001
Длительный безводный промежуток	48	34.3	3	6.0	<0.001
Стимуляция рода	21	15.0	2	4.0	<0.01
Кесарево сечения	4	2.9	0	0.0	<0.05
Околоплодные воды грязные	23	16.4	0	0.0	<0.001

Важными отрицательными факторами влияющими на развитие внутриутробного инфицирования плода являются хронические заболевания матери. Анализ результатов показывает, что хроническим пиелонефритом болели - 24,3% и тонзиллитом – 32,9% матери новорожденных с неонатальной патологией. Показатели хронических заболеваний у матерей здоровых новорожденных были незначительны (8,0% и 12,0%).

Критериями определяющими, внутриутробное инфицирование являются:

- Отягощенный соматический и акушерский анамнез.
- Плацентит, гипертермия в родах.
- Длительный безводный промежуток.
- Наличие у новорожденного признаков инфекционного токсикоза (угнетение или возбуждение ЦНС, нарушение

Оптимизация лечения респираторной патологии у часто болеющих детей
микроциркуляции, серый оттенок кожных покровов, ранее проявление желтухи).

- Наличие в гемограмме лейкоцитоза выше - $21 \cdot 10^9/\text{л}$.
- Ухудшение показателей анализов крови на 2-3-е сутки жизни.
- Лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) выше 2.5 на 1-е сутки жизни.
- Наличие положительных бактериальных высевов на 1-2 е сутки жизни.

Основанием для постановки диагноза ВУИ, по мнению Л.И. Ильенко и др. (2011) являются наличие как минимум 3 из выше перечисленных признаков. С учетом этих критериев нами дифференцировано, изучены клинические симптомы внутриутробной, неонатальной пневмонии, диарей, гнойно-воспалительных заболеваний (пузырчатка, омфалит, сепсис).

При определении клинических симптомов внутриутробного инфицирования также использованы критерии, предложенные З. Ж. Рахманкуловой, З. С. Камаловым, Т. У. Ариповой (2016).

В наших наблюдениях из 140 обследованных новорожденных 71 (50,7%) поступили в ОПН в первые 72 часа после рождения. Остальные 69 (49,3%) госпитализированы в более поздние сроки.

Результаты изучения отягощенного акушерского анамнеза показывают, что, среди матерей наблюдаемых новорожденных основной группы патологическое течение родов отмечалось у 73 (52,1%), длительный безводный промежуток у 48 (34,3%) которые являются критериями, определяющими внутриутробное инфицирование. В группе сравнения эти показатели зарегистрированы в 20,0% и 6,0% случаев.

Рецидивирующая респираторная заболеваемость у часто болеющих детей с одной стороны, является инфекционным синдромом иммунной недостаточности. С другой стороны, она может быть результатом внутриутробного инфицирования, а также заселения организма новорожденных в условиях родильного дома множеством микроорганизмов, обладающих более выраженными патогенными свойствами.

В этой ситуации диагностика внутриутробной бактериальной инфекции на основании клинических симптомов и данных бактериологических и иммунологических исследований является важной задачей, так как полученные результаты позволяют

определить патогенетические основы неонатальной патологии и влияние ее на формирование детей «группы риска».

Нозологические формы и клиническое течение заболеваний у новорожденных с внутриутробным инфицированием

Изучение нозологических форм заболеваний показывает, что среди неонатальной патологии лидирующее место занимает внутриутробная пневмония, которая отмечается у 52 (37,1%). Второе место занимает неонатальная пневмония – у 45 (32,2%), затем диарея – у 20 (14,3%), пузырчатка новорожденных – у 15 (10,7%). У 6 (4,3%) детей наблюдался омфалит и у 2 (1,4%) сепсис (табл. 3.2).

Таблица 3.2

Нозологические формы заболеваний у обследованных новорожденных

Виды неонатальной патологии	Число больных	
	абс.	%
Внутриутробная пневмония	52	37.1
Неонатальная пневмония	45	32.2
Диарея	20	14.3
Пузырчатка	15	10.7
Омфалит	6	4.3
Сепсис	2	1.4
Всего	140	100.0

Из общего числа обследованных новорожденных на фоне основных нозологических форм инфекций перинатальное поражение центральной нервной системы установлено у 84 (60,0%), которое выражалось в повышении тонуса мышц, тремора подбородка, плаксивости, беспокойстве, а также возбуждении. Во многих случаях внутриутробная и неонатальная пневмония сопровождалась сепсисом и диареей. Дифференцированное изучение пневмонии с осложнениями показало, что из 52 новорожденных, у которых на основании клинических симптомов диагностирована внутриутробная пневмония, осложнение ее сепсисом наблюдалось у 22 (42,3%), диареей – у 20 (38,5%). Перинатальное поражение ЦНС среди этих новорожденных наблюдалось у 34 (65,4%), гнойно-воспалительные заболевания – у 5 (9,6) (рис. 3.4).

Аналогичные данные получены при изучении осложнений неонатальной пневмонии (45). Среди новорожденных с неонатальной пневмонией сепсис был зарегистрирован у 14 (31,1%), диарея у 12

Оптимизация лечения респираторной патологии у часто болеющих детей (26,7%). перинатальное поражение ЦНС у 17 (37,8%), гнойно-воспалительные заболевания у 8 (17,8%) (рис. 3.5).

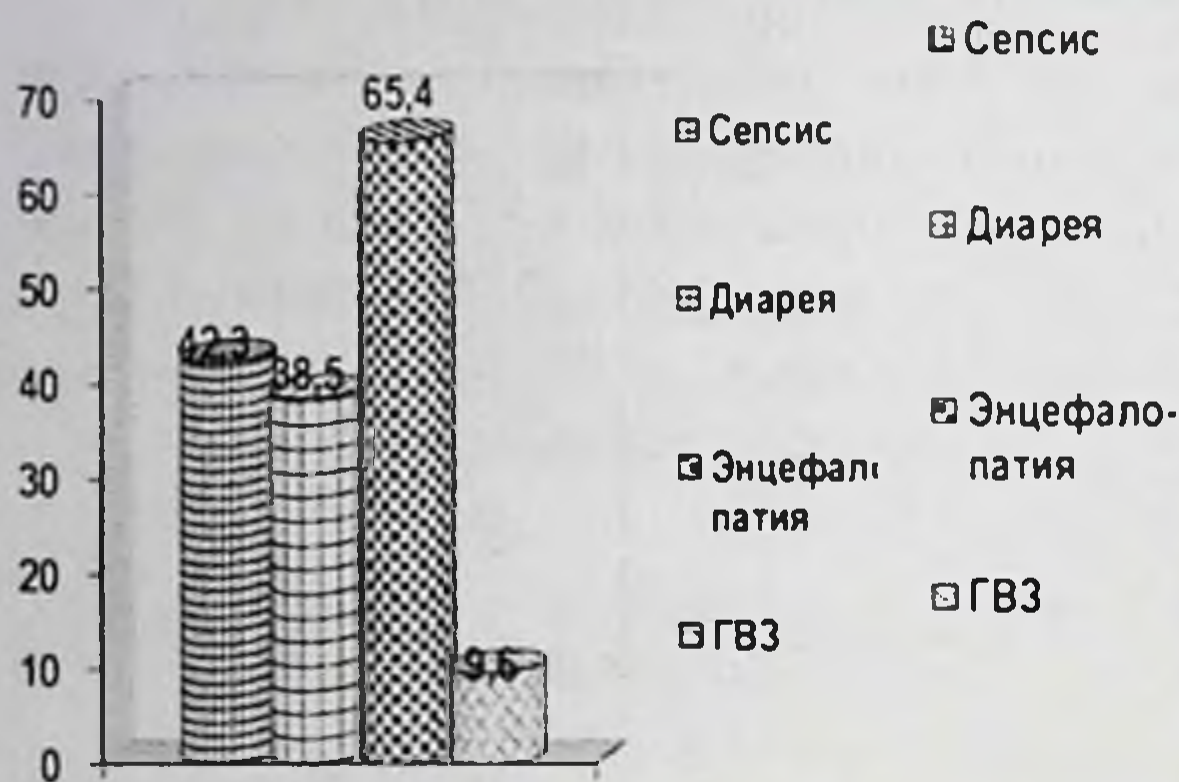


Рис. 3.4. Внутриутробная пневмония с осложнениями



Рис. 3.5. Неонатальная пневмония с осложнениями

Степень тяжести общего состояния новорожденных в зависимости от клинического диагноза показывает (табл. 3.3), что при внутриутробном инфицировании бактериальной флорой, отмечается преобладание тяжелого и крайне тяжелого состояния. Тяжелое состояние зарегистрировано у новорожденных с внутриутробной пневмонией в 32 (61,5%) случаев, с неонатальной пневмонией – 21 (46,7%), гнойно-воспалительными заболеваниями – 12 (52,2%) и диареей – 7 (35,0%). Аналогичные данные получены при анализе крайне тяжелого состояния новорожденных, соответственно с показателями – 8 (15,4%); 5 (11,1%); 2 (8,7%); 4 (20,0%).

Таблица 3.3

Степень тяжести общего состояния новорожденных в зависимости от клинического диагноза

Группы новорожденных	Степень тяжести							
	Удовлетворительное		Средней тяжести		Тяжелое		Крайне Тяжелое	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ВУП, n=52	3	5,8	9	17,3	32	61,5	8	15,4
НП, n=45	6	13,3	13	28,9	21	46,7	5	11,1
ГВЗ, n=23	4	17,4	5	21,7	12	52,2	2	8,7
Диарея, n=20	3	15,0	6	30,0	7	35,0	4	20,0

В незначительных процентах отмечено удовлетворительное и состояние средней тяжести. Полученные результаты показывают, закономерности между клинической симптоматикой и тяжестью течения заболеваний при внутриутробном инфицировании.

Таблица 3.4

Клинические проявления внутриутробной и неонатальной пневмонии у новорожденных в неонатальном периоде

Анализируемые признаки		Внутриутробная пневмония, n=52, 1 группа		Неонатальная пневмония, n=45, 2 группа	
		абс.	%	абс.	%
Температура	36.8-37.5	38	73.1	13	28.9***
	37.6-39.2	14	26.9	32	71.1***
Состояние ЦНС	Возбуждение	49	94.2	40	88.9
	Угнетение	3	5.8	5	11.1
	ОСР	33	63.5	25	55.6
	Судороги	9	17.3	7	15.6
	Тремор	18	34.6	14	31.1
Цвет кожных покровов	Б/розовый	4	7.7	13	28.9**
	Синюшный	13	25.0	14	31.1
	Мраморный	35	67.3	18	40.0***
Раннее проявление желтухи		12	23.1	4	8.9
Пероральный цианоз		28	53.8	19	42.2
Приглушенные тоны сердца		44	84.6	33	73.3
Шум		5	9.6	3	6.7
Тахикардия		12	23.1	7	15.6
Апноэ		11	21.2	8	17.8
Одышка		19	36.5	12	26.7
Хрипы	Влажные	14	26.9	17	37.8
	Крепитации	38	73.1	28	62.2
Ослабленное дыхание		41	78.8	32	71.1
Укорочение перкуторного звука		14	26.9	11	24.4
Коробочный оттенок		3	5.8	2	4.4
Втяжение межреберий		22	42.3	16	35.6
Снижение аппетита		15	28.8	10	22.2
Метеоризм		24	46.2	17	37.8
Вилая перистальтика кишечника		12	23.1	6	13.3
Рвота, срыгивание		14	26.9	8	17.8

Примечание: * - различия относительно данных группы ВП значимы (** - $P < 0,01$, *** - $P < 0,001$)

Оптимизация лечения респираторной патологии у часто болеющих детей

Анализирована клиническая симптоматика неонатальной патологии (табл. 3.4). У наблюдаемых новорожденных нарушение терморегуляции в виде повышения температуры тела отмечено при неонатальной пневмонии - 71,1%, при внутриутробной пневмонии - 26,9%.

Со стороны центральной нервной системы отмечено возбуждение в обеих наблюдаемых группах. У новорожденных с внутриутробной пневмонией возбуждение ЦНС составил - 94,2% с неонатальной пневмонией - 88,9%. Из неврологической симптоматики учтены, ослабление спинальных рефлексов (ОСР), судороги, тремор подбородка. У новорожденных с ВУП ОСР составлял 33 (63,5%), судороги - 9 (17,3%), тремор подбородка - 18 (34,6%). Перечисленные показатели были низкими у новорожденных с НП. Цвет кожных покровов оценивался тремя показателями (бледно-розовым, синюшным, мраморным оттенком). Мраморность кожных покровов, который является один из признаков внутриутробного инфицирования зарегистрировано у новорожденных с ВУП в более высоких процентах - 67,3% по сравнению с НП - 40,0%.

Необходимо отметить, что в двух наблюдаемых группах клинические симптомы как периоральный цианоз, одышка, апноэ, хрипы, тахикардия, шум, приглушение тонов сердца, характеризующие нарушение функции органов дыхания и сердечно-сосудистой системы встречались с одинаковой частотой.

В клиническом течении ВУП и НП играет особую роль нарушение функционального состояния желудочно-кишечного тракта, которое приводит к ухудшению течения основного патологического процесса. Диарея как осложнения основного заболевания было зарегистрировано у 20 (38,4%) новорожденных с ВУП и у 12 с НП (26,7%). Частота симптомов диареи: снижение аппетита, метеоризм, вялая перистальтика кишечника, рвота, срыгивания наблюдались в значительных количествах в двух наблюдаемых группах.

Результат клинических симптомов гнойно-воспалительных заболеваний (3 группа) и диареи (4 группа) у наблюдаемых новорожденных показал, что повышение температуры тела зарегистрировано в пределах от 37,6 °С до 39,2°С (табл. 3.5). Возбуждение отмечено у новорожденных 3 группы в 91,3% и 4 группы в 70,0% случаев. Синюшный (34,8%; 45,0%) и мраморный (26,1%; 20,0%) оттенок кожных покровов, снижение аппетита (34,8%;

70,0%). метеоризм, вялая перистальтика кишечника, рвота и срыгивание являются результатом интоксикации, которая развивается в организме под действием токсических продуктов возбудителей.

Таблица 3.5

Клинические проявления гнойно-воспалительных заболеваний и диарей у новорожденных в неонатальном периоде

Анализируемые признаки		ГВЗ, n=23, 3 группа		Диарея, n=20, 4 группа	
		абс.	%	абс.	%
Температура	36.8-37.5	8	34.8	8	40.0
	37.6-39.2	15	65.2	12	60.0
Состояние ЦНС	Возбуждение	21	91.3	14	70.0
	Угнетение	2	8.7	6	30.0
	ОСР	11	47.8	5	25.0
	Тремор	5	21.7	3	15.0
Цвет кожных покровов	БР	9	39.1	7	35.0
	СО	8	34.8	9	45.0
	Мраморный	6	26.1	4	20.0
Раннее проявление желтухи	2	8.7	0	0.0	
Пероральный цианоз	4	17.4	3	15.0	
Приглушенные тоны сердца	Тахикардия	5	21.7	4	20.0
	Апноэ	6	26.1	7	35.0
Одышка	3	13.0	0	0.0	
Ослабленное дыхание	2	8.7	3	15.0	
Снижение аппетита	3	13.0	5	25.0	
Метеоризм	8	34.8	14	70.0*	
Вялая перистальтика кишечника	2	8.7	18	90.0***	
Рвота, срыгивание	2	8.7	13	28.9***	
	7	30.4	16	32.0	

Примечание: * - различия относительно данных группы ГВЗ значимы (** - $P < 0,01$, *** - $P < 0,001$)

Проявление нескольких клинических симптомов заболеваний у новорожденных в неонатальном периоде, наводит на мысль о наличии внутриутробного инфицирования.

Проведенный акушерский анамнез по выявлению отягощенного фактора и время поступления в ОПН (впервые 72 часа после рождения) показал, что из 140 новорожденных 71 (50,7%) отнесены к «группе риска» с внутриутробным инфицированием (табл. 3.6).

Таблица 3.6

Клинические симптомы заболеваний у новорожденных с внутриутробным инфицированием

Клинические симптомы	ВУП, 1 группа, n=52		Сепсис, 2 группа, n=2		Пузырчатка, 3 группа, n=6		Диарея, 4 группа, n=11	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Температура (37,6-39,2°C)	14	26.9	2	100.0	5	83.3	8	72.7
Мраморный цвет кожи	35	67.3	2	100.0	4	66.7	4	36.4
Возбуждение ЦНС	49	94.2	2	100.0	6	100.0	11	100.0
Раннее проявление желтухи	12	23.1	2	100.0	0	0.0	0	0.0
Одышка	19	36.5	2	100.0	0	0.0	3	27.3
Снижение аппетита	15	28.8	2	100.0	4	66.7	11	100.0
Метеоризм	24	46.2	2	100.0	0	0.0	11	100.0
Вялая перистальтика кишечника	12	23.1	2	100.0	0	0.0	11	100.0
Рвота, срыгивание	14	26.9	2	100.0	4	66.7	11	100.0

Результаты изучения нозологических форм заболеваний этой группы показали, что из 71 у 52 было отмечено внутриутробная пневмония, у 2 сепсис, у 6 пузырчатка и у 11 диарея.

Среди новорожденных с внутриутробным инфицированием повышение температуры тела отмечено в более высоких процентах во 2, 3 и 4 группе. Мраморный цвет кожных покровов преобладал в 1, 2 и 3 группе, что не очень в высоких процентах зарегистрирован в 4 группе. Возбуждение выявлено у всех новорожденных. Раннее проявление желтухи было характерно у новорожденных с внутриутробной пневмонией и сепсисом. Снижение аппетита, вялая перистальтика кишечника рвота, срыгивание наблюдались у всех новорожденных 2 (100%) и 4 (100%) группы.

Таким образом, симптомы интоксикации проявлялись в более высоких процентах у новорожденных с внутриутробным инфицированием, при внутриутробной пневмонии.

Основной вопрос, подлежащий обсуждению, касается показателей общего анализа крови. Физиологическая изменчивость

показателей крови в неонатальном периоде, затрудняет сделать конкретные заключения при патологиях. Наши целенаправленные исследования по изучению гемограммы у новорожденных с внутриутробным инфицированием показывают, что результаты общего анализа крови имеет широкий диапазон (табл. 3.7).

Таблица 3.7

Показатели гемограммы у новорожденных с внутриутробным инфицированием $M \pm m$

Анализируемые показатели	Здоровые (n=50)	С внутриутробным инфицированием (n=140)	P
Гемоглобина (г/л)	182.9±2.93	102.1±0.90	<0.001
Эритроциты ($\times 10^{12}/л$)	5.4±0.20	4.0±0.08	<0.001
Цветной показатель	0.95±0.03	0.85±0.01	<0.01
Лейкоциты ($\times 10^9/л$)	12.2±0.51	7.0±0.23	<0.001
Палочкоядерные (%)	5.3±0.19	5.0±0.16	<0.05
Сегментоядерные (%)	49.2±1.83	58.6±0.76	<0.001
Эозинофилы (%)	2.5±0.10	2.3±0.09	<0.05
Лимфоциты (%)	36.9±1.36	33.6±0.84	<0.05
Моноциты (%)	2.8±0.10	3.8±0.20	<0.001
СОЭ (мм/ч)	3.0±0.11	5.3±0.30	<0.001

Уровень гемоглобина - 153-215 г/л; количество эритроцитов - $3,0-7,8 \cdot 10^{12}/л$; цветной показатель - 0,56-0,96%; количество лейкоцитов - $6,8-17,3 \cdot 10^9/л$; палочкоядерные - 3-8%; сегментоядерные - 28-70%; эозинофилы - 1-4%; лимфоциты - 21-53%; моноциты - 2-4%; СОЭ - 2-4 мм/ч.

Сравнительное изучение гемограммы выявляют, что уровень гемоглобина, количество эритроцитов и лейкоцитов были низкими у больных, чем у здоровых новорожденных.

На основании изучения критериев внутриутробного инфицирования: отягощенного соматического и акушерского анамнеза, длительного безводного промежутка, наличие признаков инфекционного токсикоза, поступление в ОПН течение 72 часов установлено, что из 140 наблюдаемых новорожденных 71 - что составляет 62,3%, отнесены к «группе риска» с внутриутробным инфицированием.

Оптимизация лечения респираторной патологии у часто болеющих детей
Иммунологическая реактивность на фоне бактериальной флоры в
процессе формирования группы риска

Известно, что внутриутробная и неонатальная пневмония, осложненная сепсисом и диареей, нередко является главной или основной причиной смерти новорожденных [167: С. 56-60, 200: С. 15-17]. Поэтому изучение клинических проявлений и этиологической роли микроорганизмов в неонатальной патологии представляет большой практический интерес.

Нами изучены виды возбудителей при внутриутробной и неонатальной пневмонии осложненной сепсисом, диареей и гнойно-воспалительными заболеваниями. Для бактериологического исследования взята слизь из зева, кровь, гной и испражнения. Количество проб 221. Из 221 исследуемого патологического материала, монокультура обнаружена в 50,2% и ассоциативная флора - 49,8% случаев.

Из грамотрицательной флоры обнаружены *Klebsiella pneumoniae* (Гр- палочки, с капсулой, неподвижны) в монокультуре - 2,3% (5 проб) и в ассоциациях *Candida albicans* (Гр+, почкующейся клетки с псевдомицелиями) - 12,2% (27 проб). ЭПКП в монокультуре (Гр-) - 7,2% (16 проб) и в ассоциациях - с *Candida albicans* 1,8% (4 проб). *Pseudomonas aeruginosa* (Гр-, палочки, подвижны) в монокультуре - 19,9% (44 проб). *Streptococcus pyogenes* (Гр+) в монокультуре - 2,7% (6 проб) случаев (табл. 3.8). Из исследованных патологических материалов чаще всего выделена культура стафилококка, в основном *Staphylococcus aureus* (Гр+). Он обнаружен из 221 проб патологического материала в монокультуре - 13,6% (30 проб) и 79 проб в ассоциациях с *Candida* 35,7%. *Staphylococcus epidermidis* в монокультуре 4,5% (10 проб). В испражнениях новорожденных *Candida* обнаружена в единичных колониях.

Candida albicans в ассоциациях составляет 110 проб (49,7%). Кандида первым заселяется в организм новорожденных, и входит в состав нормальной микрофлоры. Однако обнаружение её в крови является серьезным прогностическим значением, что показывает сопротивляемость организма и функция защитных механизмов на низком уровне. В отличие от других наблюдаемых 71 новорожденных с внутриутробным инфицированием поступили в ОПН в течение 72 часов после рождения, и бактериологическое исследование проводилось на 1-3 сутки их жизни. Надо подчеркнуть, что среди возбудителей *Pseudomonas aeruginosa* выделена в монокультуре из 127 проб в 24 (18,9%) пробах. Она обнаружена из слизи из зева 52 новорожденных с внутриутробной пневмонией в 15

Х.Н. Сирожиддинова, М.Н. Абдуллаева

(28,8%) и из 22 проб крови в 9 (40,9%) пробах. С такой же частотой обнаружена *Klebsiella pneumoniae* в монокультурах в тех же исследуемых объектах. ЭПКП в ассоциациях + *Candida* из испражнений обнаружена в 6 пробах.

Таблица 3.8

Частота обнаружения бактериальной флоры у новорожденных с внутриутробным инфицированием

Виды патологии	Исследуемый материал	Кол. Проб	Вид возбудителей	Обнаружено	
				абс.	%
ВУИ (n=52)	Слизь из зева	52	<i>Pseudomonas</i>	15	28.8
			<i>Klebsiella</i> + <i>Candida</i>	17	32.7
			<i>St.aureus</i> + <i>Candida</i>	15	28.8
			<i>St. aureus</i>	5	9.6
	Кровь	22	<i>Pseudomonas</i>	9	40.9
			<i>Streptococcus</i>	4	18.2
			<i>St.aureus</i> + <i>Candida</i>	4	18.2
			<i>Klebsiella</i>	5	22.7
	Испражнения	20	<i>St. epidermidis</i>	4	20.0
			<i>St.aureus</i> + <i>Candida</i>	13	65.0
			ЭПКП+ <i>Candida</i>	2	10.0
			ЭПКП	1	5.0
Гной	5	<i>Streptococcus</i>	2	40.0	
		<i>St.aureus</i> + <i>Candida</i>	3	60.0	
III (n=45)	Слизь из зева	45	<i>Pseudomonas</i>	18	40.0
			<i>Klebsiella</i> + <i>Candida</i>	10	22.2
			<i>St.aureus</i> + <i>Candida</i>	17	37.8
	Кровь	14	<i>St. aureus</i>	5	35.7
			<i>St.aureus</i> + <i>Candida</i>	7	50.0
			<i>Pseudomonas</i>	2	14.3
	Испражнения	12	<i>St. Epidermidis</i>	3	25.0
			<i>St.aureus</i> + <i>Candida</i>	5	41.7
			ЭПКП+ <i>Candida</i>	2	16.7
			ЭПКП	2	16.7
Гной	8	<i>St.aureus</i>	2	25.0	
		ЭПКП	2	25.0	
		<i>St.aureus</i> + <i>Candida</i>	4	50.0	
Диарейя (n=20)	Испражнения	20	<i>St. Epidermidis</i>	3	15.0
			<i>St.aureus</i> + <i>Candida</i>	6	30.0
			ЭПКП	11	55.0
ГВЗ (n=23)	Гной	21	<i>St.aureus</i>	16	76.2
			<i>St.aureus</i> + <i>Candida</i>	5	23.8
	Кровь	2	<i>St.aureus</i>	2	100.0

Оптимизация лечения респираторной патологии у часто болеющих детей

Из перечисленных возбудителей доминирующим оказался золотистый стафилококк. Он обнаружен и в монокультуре (15 проб) 11,8% и в ассоциациях + *Candida* (41 проб) 32,3% случаев. В целом, *Staphylococcus aureus* выделен – из 127 проб в 56, что составляет 44,1%. Состав микрофлоры патологических материалов, полученных у новорожденных с неонатальной пневмонией, были сходны с выше перечисленными возбудителями.

Приведенные данные по изучению бактериальных возбудителей при внутриутробном инфицировании свидетельствует о доминирующей роли *Staphylococcus aureus*.

Триада Роберт Коха утверждает, чтобы считать микроорганизма возбудителем патологического процесса он должен обнаруживаться в очагах поражения чистом виде, в большом количестве и обладать патогенными свойствами. В наших исследованиях *Pseudomonas aeruginosa* и *Klebsiella pneumoniae* обнаружены в монокультуре из крови больных новорожденных, что не требует изучения патогенности и, несомненно, являются этиологическим фактором.

Изучены патогенные свойства 572 штаммов ведущего микроорганизма - *Staphylococcus aureus*. Из них 10 штаммов из слизи зева, 30 - из крови, 14 - из гноя, 26 - из испражнения новорожденных с внутриутробной пневмонией и 64 из тех же объектов с неонатальной пневмонией, 56 из очага поражения с гнойно-воспалительными заболеваниями и 43 из испражнений с диареей. Для выяснения роли матерей как источника инфекции, бактериологическому исследованию подвергнуты их матери. Культуры стафилококка выделены из носа матерей новорожденных с ВУП - 137, НП - 82, ГВЗ - 62 и диареей – 48.

Изучение биологических свойств стафилококков выделенных у новорожденных и их матерей показывают, что большинство штаммов оказались гемолитическими и коагулировали плазму (табл. 3.9). Обе способности являются признаками патогенности.

Вертикальный путь передачи бактерии от матери к плоду не обходится без «ферментов агрессивности». К «ферментам агрессивности» относятся ферменты гиалуронидаза и фибринолизин.

Гиалуронидаза расщепляет гиалуроновую кислоту – важную составную часть основного вещества соединительной ткани. Изменяя проницаемость соединительной ткани, гиалуронидаза и фибринолизин способствуют проникновению стафилококка вглубь тканей и тем

самым, открывает дорогу для перехода от материнского организма к плоду через плаценту или через кровь.

Таблица 3.9

Биологические свойства *Staphylococcus aureus* выделенных у новорожденных с внутриутробным инфицированием и их матерей

Группы обследованных	К-во штаммов	Из них продуцировали абс %							
		Гемолизин		Плазма-Коагулаза		Гиалуронидаза		Фибринолизин	
Новорожденные с ВУП, n=52	80	72	90.0	64	80.0	67	83.7	71	88.8
Матери, n=52	137	119	86.9	101	73.7	93	67.9	104	75.9
Новорожденные с НП, n=45	64	53	82.8	46	71.9	43	67.2	46	71.9
Матери, n=45	82	69	84.1	61	74.4	57	69.5	63	76.8
Новорожденные с ГВЗ, n=23	56	48	85.7	43	76.8	38	67.9	41	73.2
Матери, n=23	62	52	83.9	49	79.0	43	69.4	43	69.4
Новорожденные с diar., n=20	43	37	86.0	33	76.7	28	65.1	25	58.1
Матери, n=20	48	39	81.3	35	72.9	33	68.8	31	64.6
Всего, n=280	572	489	85.5	432	75.5	402	70.3	424	74.1

Изучение «ферментов агрессивности» стафилококков выделенных у новорожденных и их матерей показывает, что они активно продуцируют этих двух ферментов. Соответственно выделенные штаммы у новорожденных с внутриутробной пневмонией (83,7%; 88,8%) и их матерей (67,9%; 75,9%) продуцировали гиалуронидазу и фибринолизин.

Высокой токсигенностью и ферментативной активностью обладали также штаммы стафилококков, выделенные у

Оптимизация лечения респираторной патологии у часто болеющих детей

новорожденных с неонатальной пневмонией, гнойно-воспалительными заболеваниями, диареей и у их матерей.

Подытоживая приведенные выше данные, можно сказать, что подавляющее количество стафилококков выделенных у наблюдаемых новорожденных и их матерей обладают выраженными патогенными признаками, которые, несомненно, показывают этиологическую роль стафилококка при патологии новорожденных.

Роль матерей как источника инфекции у новорожденных

Общезвестно, фаготиповая принадлежность стафилококка определяет источник инфекции. В соответствии с инструктивными указаниями фаготипированию подверглись все 432 плазмокоагулирующих штаммов стафилококков.

Была проанализирована фагогрупповая принадлежность выделенных штаммов стафилококков у новорожденных и их матерей. Среди изученных культур стафилококков преобладали штаммы лизирующихся фагами 1 и 3 группы. Из 373 штаммов – 203 (54,4%) лизировались фагами 1 и 141 (37,8%) - 3 группы. Штаммы стафилококков выделенных у новорожденных и их матерей во всех обследуемых группах одинаково часто лизировались фаготипами 1 и 3 группы. Значение метода фаготипирования для выявления источника и путей распространения стафилококков общепризнано. Однако источника инфекции определяет не фагогруппа, а фаготип. Международный набор стафилококковых бактериофагов разделены на 4 группы: 1 группа – фаги 29; 52; 52А; 79; 80; 2 группа - фаги 3А; 84; 3С; 55; 71; 3 группа - фаги 6; 85; 42Е; 47; 53; 54; 75; 77; 83А; 4 группа - фаг 42Д; Д группа - фаги 81; 187.

Отмечено совпадение результатов фаготипирования стафилококков выделенных у новорожденных и их матерей (табл. 3.10). В наших наблюдениях среди 1 группы доминирующим является фаготип 80 (из 373-104). В 3 группы 83А (из 373-64). В двух фагогруппах встречаются одинаковые фаготипы 1 группы – 29, 52А, 79, 80, 3 группы – 6, 75, 42Е, 85, 83А и у матерей и у их новорожденных. Этот факт свидетельствует о том, что при инфицировании новорожденных стафилококками велика роль матерей.

Таблица 3.10

Совпадение результатов фаготиповой чувствительности стафилококков выделенных у новорожденных и их матерей

Группы обслед.	Кол шт.	Из них лизировались фагогруппами				
		I	II	III	IV	Д
Новор. с ВУП, n=52	56	23 29-4: 52A-3: 79-4: 80-12	-	26 6-3: 75-4: 42E-5: 85- 4: 83A-10	4 42Д- 4	3 81-1: 187-2
		48 29-3: 52A-5: 52-3: 79-9: 80- 28	2 3C-1: 71-1	31 6-5: 75-5: 42E-5: 85- 5: 83A-11	-	5 81-3: 187-2
Новор. с III, n=45	41	19 29-4: 52A-3: 79-3: 80-9	-	22 6-3: 75-2: 42E-5: 83A-12	-	-
		29 29-2: 52-2: 52A-5:79-6: 80-14	3 3C-1: 71-2	20 6-3: 75-2: 42E-4: 85- 2: 83A-9	2 42Д-2	-
Новор. с ГВЗ, n=23	38	23 29-2: 52-4: 52A-6:79-3: 80-8	-	14 6-2: 75-2: 42E-1: 85- 2: 83A-7	1 42Д-1	-
		26 29-5: 52-4: 52A-3: 79-2: 80-12	3 3C-2: 71-1	12 6-2: 75-2: 42E-1: 83A-7	-	-
Новор. с диар., n=20	28	21 29-2: 52A-4: 79-2: 80-13	-	6 6-1:75-1: 85-1: 83A-3	-	1 187-1
		14 29-2: 52A-2: 79-2: 80-8	4 3C-2: 71-2	10 6-2: 75-1: 42E-2: 83A-5	1 42Д-1	-
Всего n=280	373	203 (54.4%) 29-24: 52A-31: 52-13: 79-31: 80-104:	12 (3.2%) 3C-6: 71-6:	141(37.8%) 6-21: 75-19: 42E-23:85- 14: 83A-64	8 (2.1%) 42Д- 8:	9 (2.4%) 81- 4:187-5:

Оптимизация лечения респираторной патологии у часто болеющих детей

По частоте обнаружения фаготипов 80 и 83А можно отнести их к «эпидемическим фаготипам». Установлено, что в этиологической структуре неонатальной патологии грамотрицательные бактерии уступили свое место грамположительным. По-видимому, эти изменения произошли под влиянием многих факторов, но главным образом в результате приобретения стафилококками устойчивости ко многим антибиотикам.

Изучение антибиотикочувствительности показывает, что штаммы стафилококков оказались устойчивыми к амикацину, амоксиклаву, цефазолину и ципрофлоксацину (табл. 3.11).

Таблица 3.11

Антибиотикочувствительность стафилококков

Вид антибиотика	Степень чувствительности						Количество изученных штаммов
	Высокая		Средняя		Слабая		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Амикацин	20	13,3	43	28,7	87	58,0	150
Амоксиклав	10	6,7	48	32,0	92	61,3	
Гентамицин	60	40,0	36	24,0	54	36,0	
Цефазолин	17	11,3	45	30,0	88	58,7	
Ципрофлоксацин	33	22,0	69	46,0	48	32,0	
Цефотаксим	45	30,1	38	25,3	67	44,7	
Цефтриаксон	61	40,6	16	10,7	73	48,7	

Примечание: высокая чувствительность – диаметр зоны задержки роста 25 мм и выше, средняя – от 15 до 25 мм, слабая – от 10 до 15 мм.

Из 150 штаммов высокую чувствительность к амикацину проявили всего лишь 20 (13,3%) штаммов, амоксиклаву – 10 (6,7%), цефазолину – 17 (11,3%) и ципрофлоксацину – 33 (22,0%). Остальные штаммы обладали средней и слабой чувствительностью. Штаммы стафилококков оказались высокочувствительными к гентамицину (60-40%), цефотаксиму (45-30,1%) и цефтриаксону (61-40,6%). Таким образом, в наших наблюдениях при стафилококковой инфекции положительный эффект получен от назначения антибиотиков гентамицин, цефотаксим и цефтриаксон.

Отягощенный акушерский анамнез, длительный безводный промежуток и наличие у матери хронических очагов инфекции приводит внутриутробному инфицированию бактериальной флорой. Среди бактериальной флоры этиологическим фактором в неонатальной патологии является - *Staphylococcus aureus*.

Обнаруженные стафилококки из организма новорожденных с внутриутробным инфицированием оказались токсигенными и в большинстве случаев продуцировали ферменты агрессивности.

Штаммы стафилококков выделенных у новорожденных и их матерей во всех обследуемых группах одинаково часто лизировались фаготипами I (80) и III (83А) группы, что свидетельствует о роли матерей в инфицировании новорожденных стафилококками.

Лабораторно-иммунологическая характеристика патологических состояний у новорожденных с внутриутробным инфицированием

При анализе результатов иммунологических исследований выявлено, что содержание циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови у обследованных групп с внутриутробным инфицированием выше, чем у здоровых новорожденных. Самый высокий уровень ЦИК – 143.3 ± 0.88 усл. ед. – отмечался у новорожденных с внутриутробной пневмонией. Такие же высокие показатели ЦИК зарегистрированы у новорожденных с неонатальной пневмонией (140.7 ± 0.87), гнойно-воспалительными заболеваниями и диареей (136.4 ± 0.81) (табл. 3.12).

У 50 здоровых новорожденных уровень ЦИК колеблется от 47 до 118 условных единиц. Среднее значение составляет 82.1 ± 2.87 , что намного ниже, чем у новорожденных с неонатальной патологией. Возможно, количество ЦИК точно не информирует о наличии внутриутробного инфицирования, но является доказательством об избыточном количестве антигена в организме новорожденного.

Таблица 3.12

Уровень ЦИК и комплемента в сыворотке крови у новорожденных с ранней неонатальной патологией

Группа новорожденных	ЦИК, усл. ед.	Комплемент, Н50 ед.
Внутриутробная пневмония, n=52	$143.3 \pm 0.88^{***\wedge\circ}$	43.4 ± 0.55
Неонатальная пневмония, n=45	$140.7 \pm 0.87^{***\wedge\wedge}$	42.7 ± 0.56
ГВЗ и диарея n=43	$136.4 \pm 0.81^{***}$	$39.6 \pm 0.51^{***\wedge\wedge}$
Здоровые новорожденные	82.1 ± 2.87	61.5 ± 2.07

Примечание: * – различия относительно данных группы здоровых новорожденных значимы (***) – $P < 0,001$, ^ – различия относительно данных группы ГВЗ и диарея значимы ($P < 0,001$), ^ – различия относительно данных группы неонатальной пневмонии значимы (° – $P < 0,05$)

Оптимизация лечения респираторной патологии у часто болеющих детей

Образование циркулирующих иммунных комплексов происходит с помощью комплемента. Средний показатель комплемента у наблюдаемых нами больных был ниже, чем у здоровых новорожденных. У новорожденных с внутриутробной пневмонией средний показатель комплемента составляет 43.4 ед., с неонатальной пневмонией – 42.7 ед., с гнойно-воспалительными заболеваниями и диарей – 39.6 ед. Соответственно $M \pm m$ – 43.4 ± 0.55 ; 42.7 ± 0.56 ; 39.6 ± 0.51 ед. Средней показатель комплемента у здоровых новорожденных составил - 61.5 ± 2.07 .

Из приведенных работ, посвященных изучению комплемента, видно, что низкое содержание комплемента в сыворотке крови у новорожденных с одной стороны показывает о пониженной функции иммунной системы и с другой стороны комплемент израсходуется для образования ЦИК, который связывает и элиминирует антиген.

Определение иммуноглобулинов трех классов в сыворотке крови у новорожденных с внутриутробным инфицированием показывает, что при внутриутробной пневмонии уровень IgA - 0.3 ± 0.03 г/л, IgM - 1.2 ± 0.06 г/л, IgG - 5.0 ± 0.30 г/л (табл.3.13). У новорожденных с неонатальной пневмонией, гнойно-воспалительных заболеваний и диарей IgA регистрировано на одном уровне с ВУП. IgM появляется первым на антигенный раздражитель. Более высокие показатели IgM у новорожденных с внутриутробным инфицированием (1.2 ± 0.06 ; 2.0 ± 0.22 ; 1.0 ± 0.06 г/л) по сравнению со здоровыми новорожденными (0.37 ± 0.02 г/л) доказывает, что у обследуемых новорожденных в организме был избыток антигена.

Таблица 3.13

Уровень иммуноглобулинов А, М и G в сыворотке крови у новорожденных с ВУП, НП и ГВЗ

Группа новорожденных	Уровень иммуноглобулинов, г/л		
	IgA	IgM	IgG
Внутриутробная пневмония, n=52	$0.3 \pm 0.03^{***\circ\circ}$	$1.2 \pm 0.06^{***\wedge\circ\circ\circ}$	$5.0 \pm 0.30^{\wedge\circ}$
Неонатальная пневмония, n=45	$0.4 \pm 0.02^{***\wedge}$	$2.0 \pm 0.22^{***\wedge\wedge}$	4.0 ± 0.29
ГВЗ и диарея, n=43	$0.3 \pm 0.03^{***}$	$1.0 \pm 0.06^{***}$	3.8 ± 0.29
Здоровые новорожденные	0.15 ± 0.007	0.37 ± 0.02	4.4 ± 0.21

Примечание.

* – различия относительно данных группы здоровых новорожденных значимы ($*** - P < 0.001$), ^ – различия относительно данных группы ГВЗ и диарея значимы (^ - $P < 0.05$, ^^^

Х.Н. Сирожиддинова, М.Н. Абдуллаева

- P < 0,01, ^^ - P < 0,001), ^ - различия относительно данных группы неонатальной пневмонии значимы (°° - P < 0,01, °°° - P < 0,001)

У здоровых новорожденных в сыворотке крови уровень IgA в колебаниях составляет от 0,07 до 0,23 г/л, IgM – 0,17-0,56 г/л, IgG – 2,2-6,7 г/л. Среднее значение IgA – $0,15 \pm 0,007$, IgM – $0,37 \pm 0,02$, IgG – $4,4 \pm 0,21$. Максимальное содержание IgA превышает норму по сравнению со здоровыми. Полагают [178; С. 27-30], что уровень сывороточного IgA и IgM возрастает при перинатальных инфекциях, заболеваниях дыхательных путей и кишечного тракта. У новорожденных внутриутробная, неонатальная пневмония и гнойно-воспалительные заболевания протекали с такими осложнениями, как сепсис, диарея. Повышенное содержание иммуноглобулинов (IgA соответственно до 0,3; 0,4 и 0,3 г/л; IgM – до 1,2; 2,0 и 1,0 г/л) в этом случае можно считать естественной реакцией организма. Однако в ответ на антигенный раздражитель первым появляется IgM, количество которого должно быть во много раз больше, чем у здоровых, особенно при гнойно-воспалительных заболеваниях. По-видимому, IgM больше всего расходуется в виде мономеров для образования ЦИК, так как он способен фиксировать комплемент.

Известно, что IgG содержит основную массу антител, фиксирует комплемент. Является единственным из иммуноглобулинов, обладающим способностью проходить через плаценту. Низкие показатели IgG по сравнению с нормой у новорожденных с неонатальной пневмонией ($4,0 \pm 0,29$), гнойно-воспалительными заболеваниями ($3,8 \pm 0,29$) и высокое содержание его у пациентов с внутриутробной пневмонией ($5,0 \pm 0,30$) наводит на мысль о внутриутробном инфицировании.

Таким образом, при проведении иммунологических исследований выявлен повышенный уровень ЦИК в сыворотке крови новорожденных с внутриутробным инфицированием. Увеличение количества циркулирующих иммунных комплексов доказывает, что в организме новорожденных имеется избыток антигенов, которые проникли в их организм во внутриутробном периоде. Обрато пропорционально высокому уровню ЦИК уменьшается концентрация комплемента, что можно объяснить потреблением комплемента в реакции антиген-антитело при образовании иммунных комплексов.

Катамнез наблюдаемых пациентов с внутриутробным инфицированием в анамнезе

Катамнестическое наблюдение проводилось в амбулаторно-поликлинических условиях, от 1 месяца до 3 - летнего возраста.

Оптимизация лечения респираторной патологии у часто болеющих детей

Наблюдаемые дети были с внутриутробной пневмонией – 32 (из 52) и неонатальной пневмонией – 30 (из 45). В зависимости от возраста дети были разделены на две группы: от 1 месяца до 1 года; от 2 до 3 лет.

Для раннего установления ребенка как ЧБД используется индекс резистентности (ИР), который представляет собой, отношение количества эпизодов ОРИ, деленное на число месяцев наблюдения. Например, 12 месячный ребенок перенес 4 раза ОРИ, $4 : 12 = 0,33$. Ребенок считается здоровым.

К группе часто болеющих можно отнести детей с ИР выше - 0,33 [85; С. 113-118]. Результаты катаристического наблюдения показывают (табл. 3.14), что из 32 наблюдаемых детей в возрасте от 1 месяца до 1 года $37,5 \pm 8,55\%$ перенесли 5 и $15,62 \pm 6,41\%$ 6-7 эпизодов ОРИ.

Таблица 3.14

Частота эпизодов ОРИ у детей с внутриутробной пневмонией абс. %

Число обследованных	Возраст	Частота эпизодов ОРИ					
		4		5		6-7 и более	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
32	от 1 мес. до 1 года	15	46,9	12	37,5	5	15,6
		ИР – 0,33		ИР – 0,41		ИР – 0,58	
	от 2 до 3 лет	7	21,9	11	34,4	14	43,7

ИР составляет 0,41 и 0,58, что больше чем 0,33. На основании результатов наблюдения, 53,1% детей с внутриутробной пневмонией можно отнести к группе часто болеющих. К группе здоровых отнесено 15 ($46,87 \pm 8,82\%$) детей, ИР – 0,33, перенесших 4 эпизодов ОРИ. Среди наблюдаемых детей от 2 до 3 лет отмечено возрастание процента часто болеющих детей от $34,37 \pm 8,39\%$ до $43,75 \pm 8,76\%$. Аналогичные данные получены при анализе результатов изучения частоты эпизодов ОРИ у детей с неонатальной пневмонией (табл. 3.15).

Анализировано число ЧБД с ВУП и НП. Среди детей с ВУП 53,1% стали часто болеющими в возрасте от 1 месяца до 1 года. С 2 до 3 лет процент ЧБД составляет 78,1%. Среди детей неонатальной пневмонией этот показатель составляет 56,6 и 76,8%.

Клинические формы рецидивирующих заболеваний респираторного тракта разделены на три [73; С. 104-109]: 1) заболевание верхних дыхательных путей – (ринит, назофарингит,

острая катаральная ангина, фарингит, ларинготрахеит, трахеит, ларинготрахеобронхит); 2) заболевание нижних дыхательных путей – (бронхопневмония); 3) заболевание ЛОР - органов (отит, евстахиит, аденоидит, этмоидит, синусит).

Таблица 3.15

Частота эпизодов ОРВИ у детей с неонатальной пневмонией абс. %

Число обследованных	Возраст	Частота эпизодов					
		4		5		6-7 и более	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
30	от 1 мес. до 1 года	13	43.4	10	33.3	7	23.3
		ИР - 0.33		ИР - 0.41		ИР - 0.58	
	от 2 до 3 лет	7	23.3	11	36.7	12	40.1

Изучение заболеваемости острой респираторной инфекции у детей с ВУП и НП показывает, что среди наблюдаемых в возрасте от 1 месяца до 1 года преобладает заболевание нижних дыхательных путей. В группе детей с ВУП оно зарегистрировано в 53,1% и НП - 53,3% случаев. Второе место занимает заболевание верхних дыхательных путей. Заболевание ЛОР органов в этом возрасте составляет – 9,4% и 10,1%. В группе детей от 2 до 3 лет отмечены высокие проценты заболеваний верхних дыхательных путей, соответственно – 46,8%; 63,3%.

Результаты исследования свидетельствуют о том, что дети перенесшие, внутриутробную и неонатальную пневмонию в возрасте от 1 месяца до 1 года становятся часто болеющими. Это объясняется тем, что они родились с отягощенным акушерским анамнезом, имели подавленность иммунологической реактивности организма, были инфицированы избыточным количеством бактериальных антигенов, оказывающих влияние на первый год жизни ребенка.

Глава IV. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И КОРРЕКЦИЯ СДВИГОВ ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА ЧБД

Причины формирования группы часто болеющих детей, связанные с материнским анамнезом

Нами изучены причины формирования группы часто болеющих детей, связанные с соматическим здоровьем и отягощенным акушерским анамнезом матерей 146 часто болеющих и 50 эпизодически болеющих детей.

Проведенные исследования показали (рис. 4.1), что у 129 (88,4%) из матерей ЧБД наблюдается анемия.

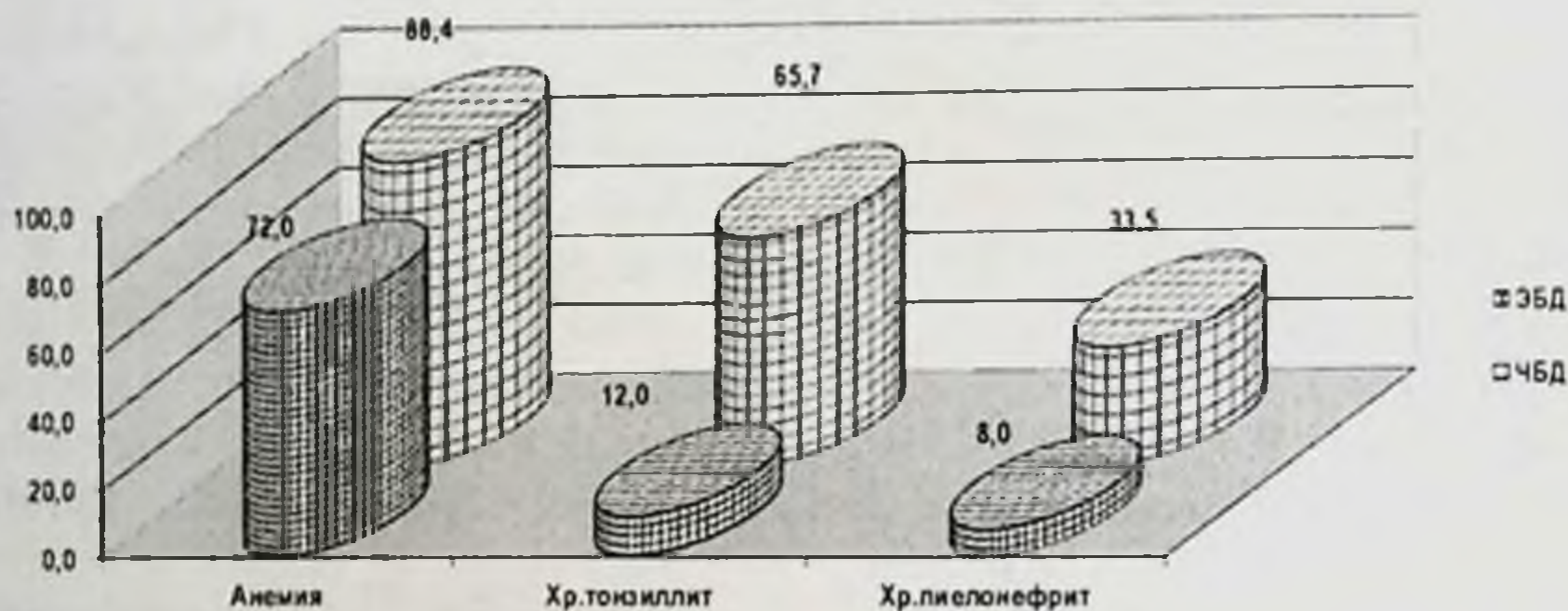


Рис. 4.1. Основные соматические факторы, наблюдаемые у матерей ЧБД и ЭБД

Большинство из них страдают хроническим тонзиллитом – 96 (65,7%). Среди перечисленных факторов особое значение для здоровья матерей имеет хронический пиелонефрит. Он зарегистрирован у 49 (33,5%) матерей, что согласуется с данными О. А. Краевой и соавт. (2013). У матерей ЭБД также часто выявлялась анемия – у 36 (72%) из 50. Следует отметить, что матери ЭБД гораздо реже страдают хроническими заболеваниями: так, хронический тонзиллит отмечался у 6 (12%), хронический пиелонефрит – у 4 (8%).

Отягощенным акушерским фактором являются (табл. 4.1) многократные роды (более 3-х), которые имели место у 53 (36,3%) обследованных, затяжные роды – у 65 (44,5%), многоводие и угроза

Х.Н. Сирожиддинова, М.Н. Абдуллаева

выкидыша – у 42 (28,8%). Стимуляция родов – у 40 (27,4%), инфекционные болезни во время беременности – у 55 (37,7%), длительный гестоз беременных – у 36 (24,7%), преждевременное отхождение вод – у 23 (15,8%), предлежание плаценты – у 6 (4,1%). Кроме того, тазовое предлежание наблюдалось у 4 (2,7%), маловодие – у 5 (3,4%), плановое кесарево сечение выполнено у 8 (5,4%) женщин, экстренное – у 3 (2,1%). Сочетание факторов имело место у 118 (80,8%) матерей. Все перечисленные неблагоприятные факторы среди матерей ЭБД регистрировались намного реже.

Таблица 4.1

Анамнестические данные у матерей ЧБД

Акушерский фактор	ЧБД, n=146		ЭБД, n=50	
	абс.	%	абс.	%
Множественные роды (более 3-х раз)	53	36,3	5	10,0***
Затяжные роды	65	44,5	7	14,0***
Многоводие и угроза выкидыша	42	28,8	3	6,0***
Стимуляция родов	40	27,4	4	8,0***
Инфекционные болезни во время беременности	55	37,7	12	24,0
Длительный гестоз беременных	36	24,7	3	6,0***
Преждевременное отхождение вод	23	15,8	2	4,0**
Предлежание плаценты	6	4,1	1	2,0

Примечание. * – различия относительно данных группы ЭБД значимы (** – $P < 0,01$, *** – $P < 0,001$)

Анализ особенностей акушерского анамнеза показал, что группа ЧБД чаще формируется из детей, родившихся от первых и от трех и более родов. Среди 146 обследованных ЧБД 61 (41,8%) ребенок родился от первых родов, 32 (21,9%) – от вторых родов. От третьих и более родов родились 53 (36,3%) ребенка (рис. 4.2).

Число детей, родившихся от первых и вторых родов, в группах ЭБД и ЧБД было примерно одинаковым, однако детей, родившихся от третьих и более родов, среди ЭБД было намного меньше, чем среди ЧБД (рис. 4.3).

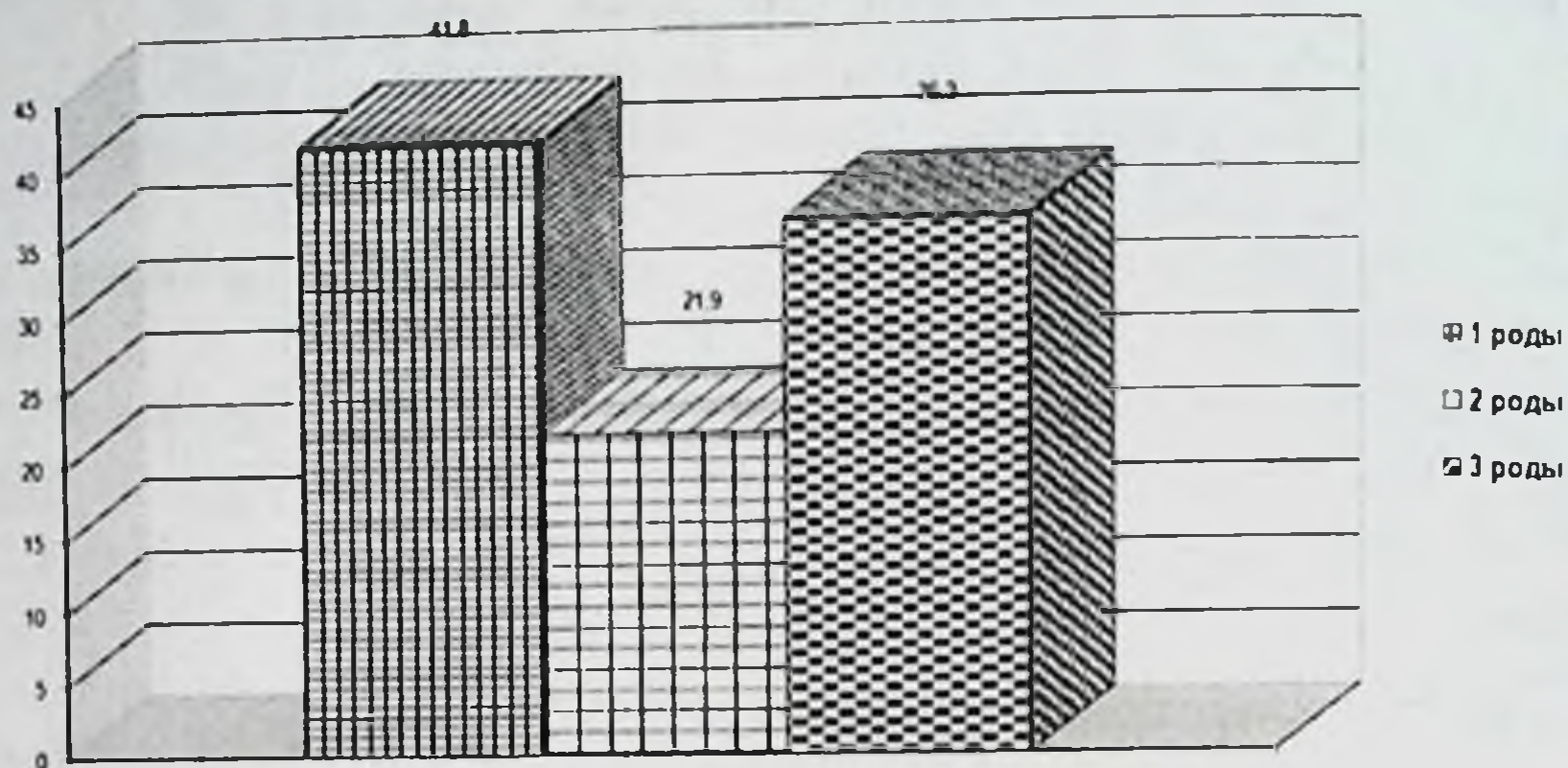


Рис. 4.2. Процентное соотношение числа родов у матерей ЧБД.

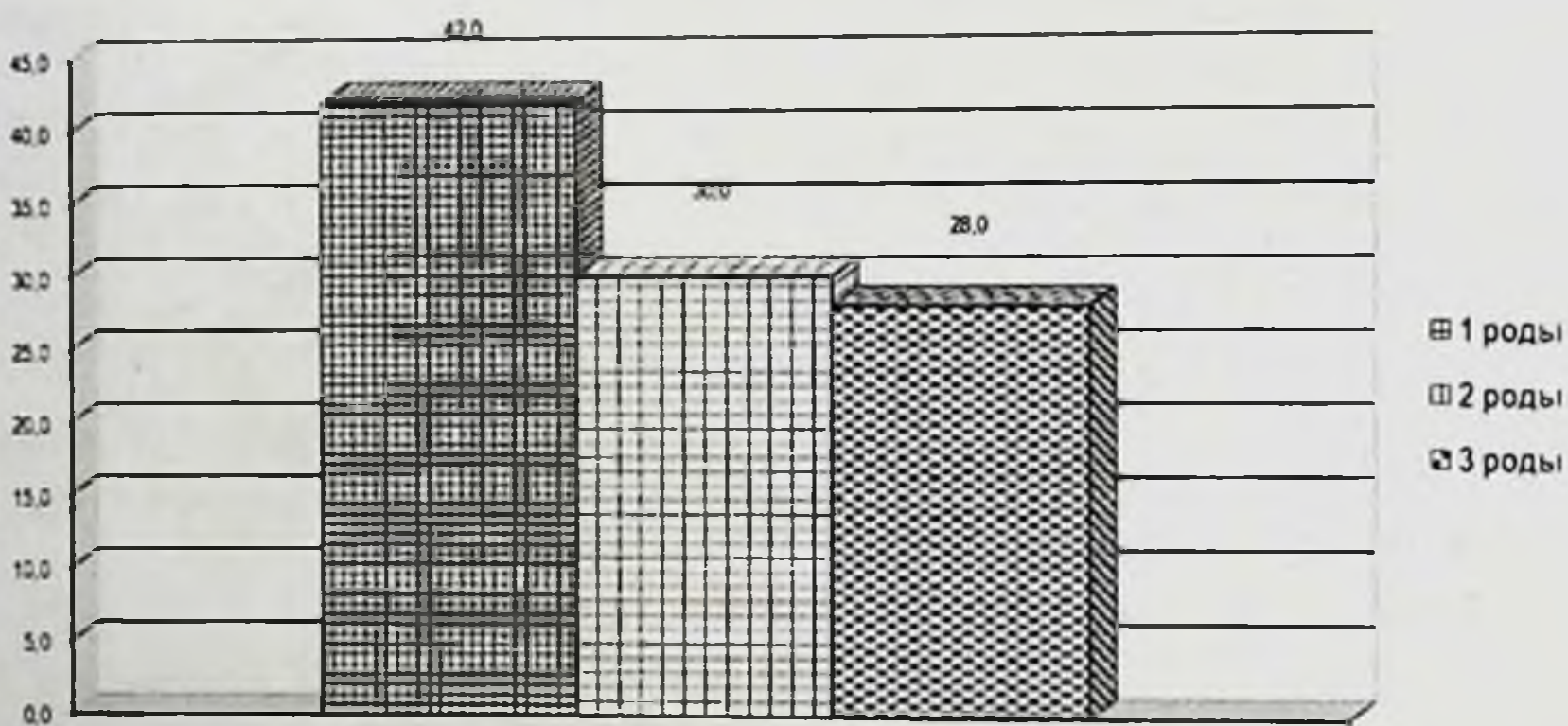


Рис. 4.3. Процентное соотношение числа родов у матерей ЭБД.

Полученные данные позволяют предполагать, что формирование групп ЧБД зависит и от возраста матерей. Так, в наших наблюдениях возраст матерей колебался от 17 до 40 лет. Возраст матерей ЧБД при первых родах составил от 17 до 24, при вторых – от 25 до 32 лет, при третьих и более – от 33 до 40 лет. У ЭБД возраст матерей при первых родах был сопоставим: при вторых родах – от 23 до 30 лет, при третьих родах и более – от 25 до 32 лет.

Средний возраст при первых родах у матерей ЧБД составил 19.9 года, при вторых родах – 25,2 года, при третьих родах и более – 32,3 года, у матерей ЭБД – соответственно 19,2, 26,6 и 28,1 года.

На основании результатов можно заключить, что формирование группы ЧБД зависит от различных хронических заболеваний матерей, среди которых особое место занимают хронический тонзиллит и хронический пиелонефрит. Процентное соотношение числа родов у матерей ЧБД показывает, что ЧБД в основном формируются от первых и от третьих и более родов. Возрастные особенности наводят на мысль, что при первых родах организм матерей не адаптирован, а при третьих и более родах ослаблен.

Особенности клинической симптоматики и течение рецидивирующих респираторных заболеваний у ЧБД

Были обследованы 146 часто болеющих и 50 эпизодически болеющих детей, госпитализированных в ГДБ №1 г. Самарканда. Анамнестически установлено, что 92 (63.0%) ЧБД были госпитализированы в ОПН. Все больные с рецидивирующей респираторной инфекцией были разделены на 3 группы в зависимости от возраста: 1-ю группу составили 68 (46.5%) детей в возрасте от 1 года до 2 лет, 2-ю – 62 (42.6%) ребенка в возрасте 3 - 4 лет, 3-ю – 16 (10.9%) ребенка в возрасте 5 - 6 лет (рис. 4.4). Из числа ЭБД 1-ю группу составили 18 (36.0%), 2-ю – 20 (40.0%), 3-ю – 12 (24.0)% (рис. 4.5).

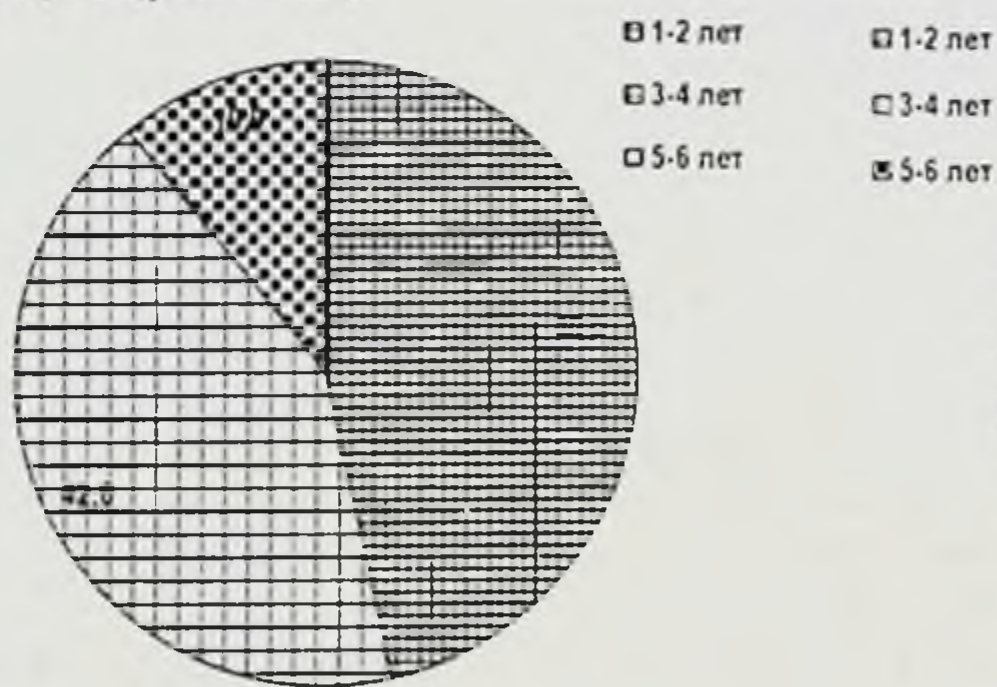


Рис. 4.4. Распределение ЧБД по возрастам.

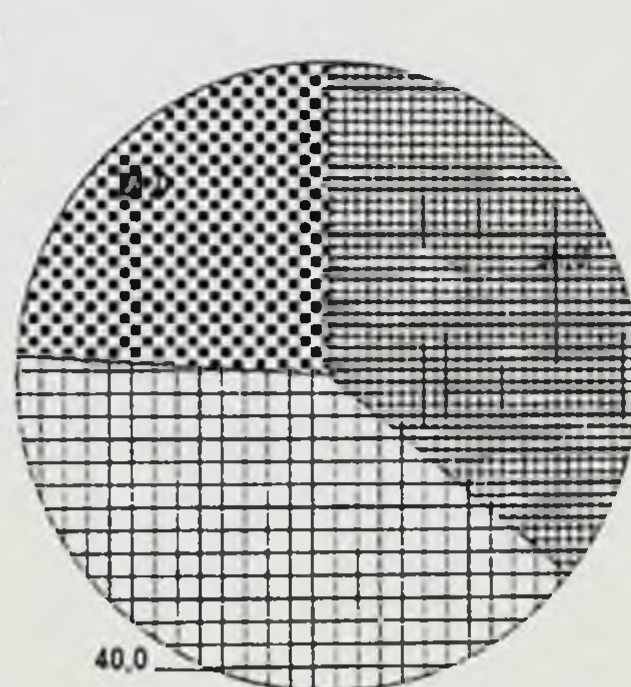


Рис. 4.5. Распределение ЭБД по возрастам

Самый большой контингент часто болеющих детей встречается в возрасте от 1 до 2 и от 3 до 4 лет. Из анамнеза было выяснено, что наблюдаемые нами дети имели склонность к частым респираторным инфекциям (табл.4.2).

Таблица 4.2

Частота респираторных заболеваний и возрастные особенности у ЧБД и ЭБД

Частота РЗ	Контигент обследуемых детей											
	ЧБД, n=146						ЭБД, n=50					
	1-2 года, n=68		3-4 лет, n=62		5-6 лет, n=16		1-2 года, n=18		3-4 лет, n=20		5-6 лет, n=12	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
2	0	0,0	0	0,0	0	0,0	13	72,2	16	80,0	9	75,0
3	0	0,0	0	0,0	0	0,0	5	27,8	4	20,0	3	25,0
4	0	0,0	0	0,0	5	31,3	0	0,0	0	0,0	0	0,0
5	13	19,1	22	35,5	4	25,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
6	19	27,9	28	45,2	4	25,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
7	23	33,8	6	9,7	3	18,8	0	0,0	0	0,0	0	0,0
8	9	13,2	4	6,5	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
9-12	4	5,9	2	3,2	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0

В течение одного календарного года они болели ОРИ в среднем от 5 до 8-9 раз. Частота респираторных инфекций у наблюдаемых детей учтен от 2 до 12 раз за календарный год в разных возрастных группах. У часто болеющих детей самая высокая частота респираторных инфекций наблюдалась в возрасте от 1 до 2 лет. Из 68 детей за календарный год у 19 (27,91±5,43%) частота заболеваемости РИ отмечена 6 раз и у 23 (33,82±5,73%) - 7 раз. С 3 до 4 лет высокий процент частоты заболеваемости составил 5 (35,47±6,0%) и 6 (45,16±6,32%) раз. У эпизодически болеющих детей частота заболеваемости более 3 раз не регистрировалась за календарный год.

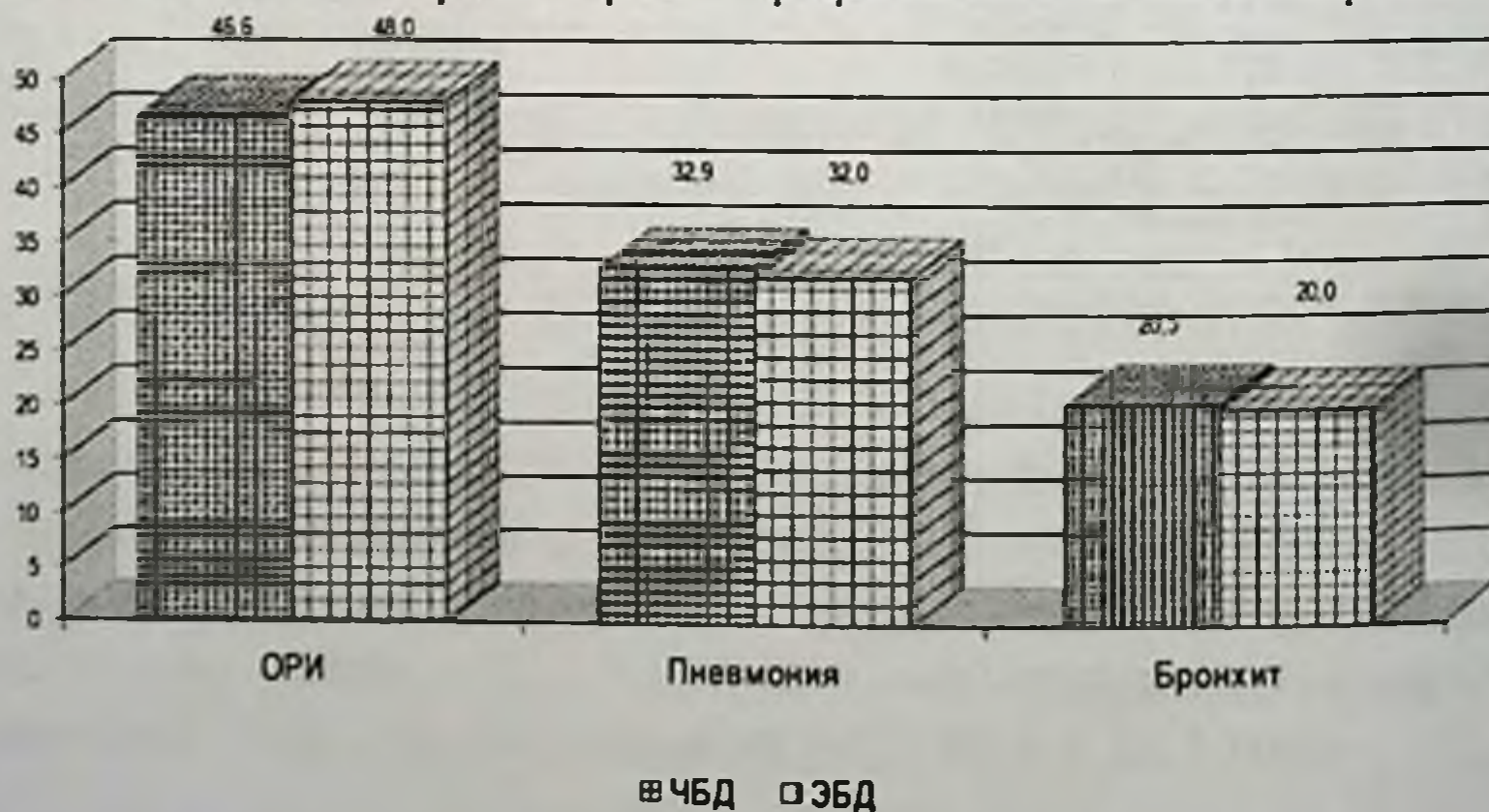


Рис. 4.6. Основные РИ, встречаемые у ЧБД и ЭБД.

Изучение клинического диагноза обследованных детей показывает (рис. 4.6), что из 146 ЧБД с ОРВИ были госпитализированы 68 (46.6%), с пневмонией – 48 (32.9%), с бронхитом – 30 (20.5%). Аналогичные данные наблюдались у ЭБД: с ОРВИ поступили 24 (48.0%) ребенка, с пневмонией – 16 (32.0%), с бронхитом – 10 (20.0%). В возрасте от 1 года до 2 лет ОРВИ и пневмония регистрирована у большинства детей. Во второй группе отмечено преобладание ОРВИ. Чем младше возраст, тем частота встречаемости пневмонии наблюдается больше (табл. 4.3).

Таблица 4.3.

Частота встречаемости нозологических форм респираторных заболеваний по возрастам

Группа	ОРВИ		Пневмония				Бронхит					
	ЧБД. n=68	ЭБД. n=24	ЧБД. n=48	ЭБД. n=16	ЧБД. n=30	ЭБД. n=10						
1-2 года	28	41.2	9	37.5	28	58.3	5	31.3	12	40.0	4	40.0
3-4 года	30	44.1	11	45.8	18	37.5	6	37.5	14	46.7	3	30.0
5-6 лет	10	14.7	4	16.7	2	4.2	5	31.3*	4	13.3	3	30.0
Всего	68	100	24	100	48	100	16	100	30	100	10	100

ОРВИ или заболевания ВДП у 39 (57.4%) из 68 ЧБД сопровождались острым ринофарингитом, у 12 (17.6%) – обострением хронического тонзиллита, у 8 (11.8%) – острым ларингитом, у 5 (7.4%) – фолликулярной ангиной. Среди ЧБД с РРИ герпетический стоматит отмечался у 5 (3.4%), гнойный конъюнктивит – у 3 (2.1%), отит – у 8 (5.5%), белково-энергетическая недостаточность питания – у 15 (10.3%), рахит – у 13 (8.9%), перинатальное поражение ЦНС – у 12 (8.2%), диарея – у 32 (21.9%).

Отмечено, что у ЭБД острый ринофарингит встречается с такой же частотой, что и при заболеваниях ВДП – у 16 (66.7%) из 24 детей. У ЭБД не зарегистрирован хронический тонзиллит и острый ларингит. Из заболеваний ЛОР-органов катаральный отит наблюдался у 4 (8.0%) из 50 обследованных, фолликулярная ангина – у 2 (4.0%). Белково-энергетическая недостаточность питания и рахит не выявлялись. Диарея имела место у 6 (12.0%) детей.

Оптимизация лечения респираторной патологии у часто болеющих детей

У ЧБД респираторные инфекции сопровождались некоторыми синдромами. Судорожный синдром отмечался у 10 (6,8%), гипертермический синдром – у 6 (4,1%), обструктивный синдром – у 43 (29,5%), кардиоваскулярный синдром – у 27 (18,5%). Острая дыхательная недостаточность I степени наблюдалась у 38 (26,0%) обследованных, острая сердечная недостаточность I степени – у 10 (6,8%). Среди ЭБД судорожный синдром отмечался у 2 (4,0%), гипертермический синдром не наблюдался, обструктивный синдром имел место у 7 (14,0%), кардиоваскулярный синдром – у 4 (8,0%). Острая дыхательная недостаточность I степени отмечалась у 6 (12,0%), острая сердечная недостаточность I степени – у 2 (4,0%).

Необходимо учитывать высокую частоту диареи у ЧБД (21,9%) по сравнению с таковой у ЭБД (12%). Это объясняется тем, что в маленьком возрасте микробы-антагонисты в составе микрофлоры кишечника бывают в меньшем количестве, а нормальная микрофлора кишечника полностью не сформирована.

Кроме того, при частых заболеваниях верхних дыхательных путей применяются различные антибиотики, которые чаще всего назначаются эмпирически, и уничтожают микробов-антагонистов. При таком положении особого внимания заслуживает сохранение нормальной микрофлоры кишечника.

Следует отметить, что в I-й группе среди детей в возрасте от 1 года до 2 лет диарея регистрировалась у 19 (59,4%) из 32, во 2-й группе (от 3 до 4 лет) – у 13 (40,6%). В 3-й группе у детей в возрасте от 5 до 6 лет диарея отсутствовала. Среди ЭБД в I-й группе диарея отмечалась у 4 (8,0%) обследованных, во 2-й группе – у 2 (4,0%). В 3-й группе диареи не было.

Таким образом, чем младше дети, тем чаще заболевания респираторного тракта у них сопровождаются диареей. Известно, что нормальная кишечная микрофлора защищает от респираторной инфекции с помощью ряда механизмов, которые играют важную роль в развитии слизистых оболочек, системного иммунитета и толерантности к непатогенным антигенам [146; С. 211-214].

Проведенные исследования [275; Р. 197] показали, что пробиотики, лакто- и бифидобактерии могут оказывать благоприятное влияние на тяжесть и продолжительность симптомов инфекции дыхательных путей, но частоты заболеваемости не снижают.

Была изучена гемолитическая микрофлора кишечника у 32 ЧБД с респираторными инфекциями, осложненными диареей. В составе микрофлоры кишечника обнаружена гемолитическая бактериальная флора – *Staph. aureus*, *E. coli* и *Candida* (табл. 4.4).

Таблица 4.4

Гемолитическая флора кишечника у ЧБД с РРИ

Числ о обст- ных	Обнаруживаемые микроорганизмы					
	<i>E. coli</i>	<i>Staph. Aureus</i>	<i>Candida</i>	<i>Staph. aureus + E.coli</i>	<i>Staph. aureus + Candida</i>	<i>E. coli + Candida</i>
32	8 (25.0%)	13 (40.6%)	5 (15.6%)	3 (9.4%)	2 (6.3%)	1 (3.1%)

Гемолитическая кишечная палочка была выявлена у 8 (25%) больных. Среди трех микроорганизмов по высеваемости первое место занимает золотистый стафилококк, который в монокультуре обнаружен у 13 (40,6%) больных, в ассоциациях с *E. coli* – у 3 (9,4%), с *Candida* – у 2 (6,3%). Всего гемолитический стафилококк выявлен у 18 (56,3%) из 32 больных.

Полученные нами результаты убедительно свидетельствуют о том, что при диарее, у ЧБД с респираторной инфекцией, в составе микрофлоры кишечника увеличивается количество гемолитической флоры, среди которой первое место занимает стафилококк, на втором месте стоит кишечная палочка, а на третьем – дрожжеподобные грибы *Candida*.

Изучена чувствительность гемолитической флоры кишечника к 8 антибиотикам. Штаммы стафилококков и кишечной палочки оказались устойчивыми к цефлору, эритромицину, гентамицину и бензилпенициллину (табл. 4.5). Если их устойчивость варьирует от 43,4 до 68,3%, то чувствительность к этим антибиотикам составляет от 31,7 до 56,6%. Применение этих четырех антибиотиков является неэффективным, если патологический процесс вызван стафилококками и кишечными палочками.

Высокую чувствительность гемолитическая флора проявила к цефазолину (*Staph. aureus* – 78,3%, *E. coli* – 81,6%), цефтриаксону (соответственно 86,6 и 73,3%), макропену (88,3 и 85%) и аугментину (88,3 и 83,3%).

Клинические проявления РИ у наблюдаемых ЧБД характеризовались комплексом специфических и неспецифических

Оптимизация лечения респираторной патологии у часто болеющих детей

симптомов и поражением различных органов и систем организма. Из 146 обследованного 42 (28,8%) поступили в стационар в среднетяжелом состоянии, 104 (71,2%) были в тяжелом состоянии. Острое начало заболевания отмечалось у 69 (47,3%), постепенное проявление симптоматики – у 77 (52,7%).

Таблица 4.5

Антибиотикочувствительность микроорганизмов выделенных из кишечника ЧБД

Антибиотики	Число изученных штаммов, n=120							
	Staph. aureus. n=60				E. coli. n=60			
	чувств.		устой.		чувств.		устой.	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Цефазолин	47	78.3	13	21.7	49	81.7	11	18.3
Цефтриаксон	52	86.7	8	13.3	44	73.3	16	26.7
Гентамицин	28	46.7	32	53.3	34	56.7	26	43.3
Макропен	53	88.3	7	11.7	51	85.0	9	15.0
Цеклор	26	43.3	34	56.7	19	31.7	41	68.3
Эритромицин	25	41.7	35	58.3	29	48.3	31	51.7
Аугментин	53	88.3	7	11.7	50	83.3	10	16.7
Б/пенициллин	21	35.0	9	15.0	29	48.3	31	51.7

У 106 (72,6%) больных основной жалобой при поступлении в стационар было повышение температуры, у 115 (78,8%) – беспокойство, у 84 (57,5%) – кашель, у 72 (49,3%) – насморк, у 43 (29,5%) – одышка, у 37 (25,3%) – охриплость голоса, 136 (93,2%) – снижение аппетита, у 17 (11,6%) – тошнота, у 32 (21,9%) – жидкий стул.

Объективно при аускультации ослабленное дыхание отмечалось у 31 (21,2%) больного, жесткое – у 115 (78,8%), единичные влажные хрипы прослушивались у 20 (13,7%), сухие хрипы – у 24 (16,4%), крепитация – у 28 (19,2%). Перкуторно притупление легочного звука имело место у 35 (24,0%) обследованного, укорочение легочного звука – у 24 (16,4%). Бледность кожных покровов наблюдалась у 135 (92,5%) детей. Такие же жалобы и данные объективных исследований были у ЭБД.

У 118 (80,8%) из 146 ЧБД диагностирована инфекционно-алиментарная анемия. Необходимо подчеркнуть, что самая низкая граница гемоглобина у ЧБД составляет 64 г/л, а самая высокая – 102 г/л. У ЭБД низкая граница гемоглобина – 92 г/л, верхняя – 128 г/л.

Нами проведено бактериологическое исследование мокроты 30 ЧБД и определено 4 вида микроорганизмов. Используются молочно-солевой агар, кровяной агар, среда Эндо и сахарный агар.

Полученные результаты показывают (рис. 4.7), что по частоте обнаружения первое место занимает *Staphylococcus aureus* (Гр+, шаровидные кокки вырабатывает золотистый пигмент) – 13 (43,3%), второе место – *Streptococcus haemolyticus* (Гр+, шаровидные цепочки, растут на сахарном и на кровяном агаре) – 10 (33,3%), затем *Moraxella catarrhalis* (Гр-, толстые, короткие, кокковидные, реже палочки, расположены парами, растут на кровяном агаре) – 4 (13,3%) и *E. coli* (Гр-, палочки растут на среде Эндо) – 3 (10,1%).

Изучение антибиотикочувствительности обнаруженных возбудителей респираторного тракта у ЧБД показывают (табл. 4.6), что самыми эффективными препаратами против всех видов обнаруженных бактерий являются аугментин, макропен, цефтриаксон и цефазолин.

Штаммы *Staphylococcus aureus* к аугментину оказались чувствительными в 91,7% случаев, *Streptococcus haemolyticus* – в 88,3%, *Moraxella catarrhalis* – в 81,7%, *E. coli* – в 80,0%. В отношении других антибиотиков – цефлора, эритромицина, гентамицина, бензилпенициллина – чувствительность изученных культур оказалась низкой. В общей сложности устойчивость к выше перечисленным антибиотикам проявили от 40 до 70% культур.

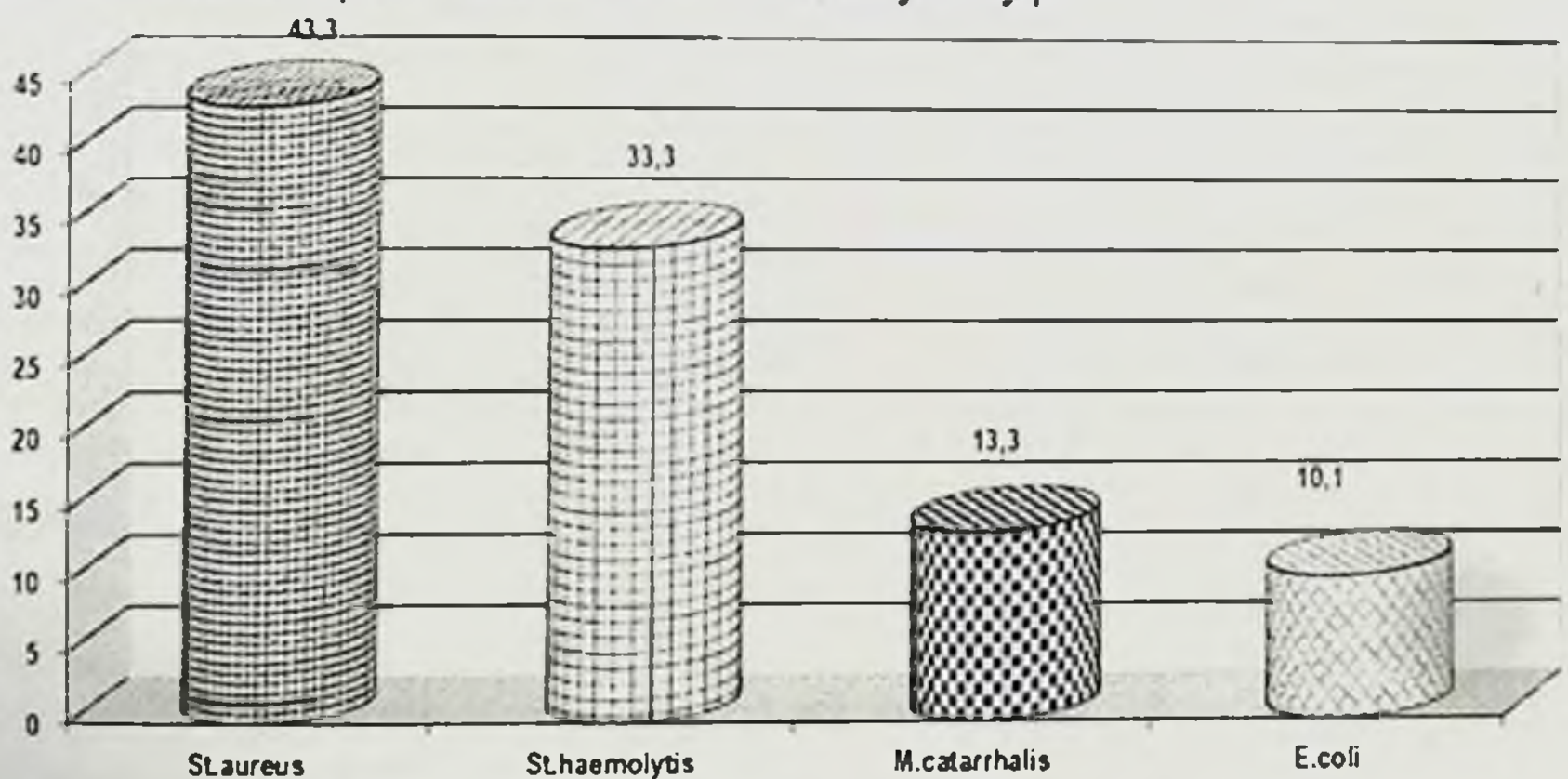


Рис. 4.7. Результаты бактериологического исследования мокроты у ЧБД.

Таблица 4.6

Антибиотикоустойчивость выделенных культур из мокроты пациентов

Антибиотик	Число изученных культур, n=240							
	Staph. aureus. n=60		Str. haemolyticus. n=60		M. catarrhalis. n=60		E. coli. n=60	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Аугментин	55	91,7	53	88,3	49	81,7	48	80,0
Цефазолин	51	85,0	46	76,7	52	86,7	50	83,3
Цефтриаксон	52	86,7	51	85,0	48	80,0	46	76,7
Макропен	53	88,3	52	86,7	55	91,7	55	91,7
Эритромицин	26	43,3	22	36,7	23	38,3	29	48,3
Гентамицин	19	31,7	18	30,0	34	56,7	43	71,7
Бензилпенициллин	14	23,3	20	33,3	32	53,3	41	68,3

Результаты нашей работы доказывают, что применение гентамицина, эритромицина, цеклора и бензилпенициллина для лечения заболеваний респираторного тракта у ЧБД совершенно не оправдано. Поэтому выбор базисной терапии, которая проводится с применением антибиотиков, является чрезвычайно актуальной проблемой [105; С. 31-33, 171; С. 74-82]. Для успешного лечения необходимы микробиологические исследования, которые позволяют определить возбудителя и чувствительность его к химиотерапевтическим препаратам.

Обобщив полученные результаты можно сказать, что РРИ у ЧБД нередко сопровождается дисфункцией кишечника, что объясняется неполным формированием микрофлоры кишечника и частым применением антибиотиков. Такая патология, которая должна насторожить практических врачей и диктует необходимость восстановления микрофлоры кишечника с использованием биопрепаратов.

Критерии оценки иммунологического статуса часто болеющих детей

Изучение механизма и уровня неспецифических факторов защиты у ЧБД чрезвычайно важны в теоретическом и практическом отношении, поскольку касается первого этапа взаимодействия между

макро- и микроорганизмом, от которого в известной степени зависит исход процесса, т. е. развитие инфекции.

Исходя из этого, нами проведено сравнительное изучение неспецифических факторов защиты организма и состояние иммунитета у ЧБД и ЭБД.

Изучение бактериостатической активности сыворотки крови у часто болеющих детей показывает, что в большинстве испытуемых сывороток отмечался задерживающий рост культуры стафилококка в разведениях 1:10. Из 146 обследованных у 114 выявлена бактериостатическая активность в разведениях 1:10, что составляет 78.1%. В более высоких разведениях (1:40) лишь 4.1% сывороток проявили такую активность (табл. 4.7).

Таблица 4.7

Бактериостатическая активность сыворотки крови у ЧБД и ЭБД в отношении культуры стафилококка

Проявление БАС в разведениях	ЧБД, n=146		ЭБД, n=50		P
	абс.	%	абс.	%	
1:10	114	78.1	24	48.0	<0.001
1:20	26	17.8	18	36.0	<0.05
1:40	6	4.1	8	16.0	<0.05
1:80	-	-	-	-	-

У эпизодически болеющих детей сыворотка крови в отношении культуры патогенного стафилококка оказалась более активной. Так, если $48.0 \pm 7.06\%$ сыворотки у ЭБД проявили активность в низких разведениях (1:10), то соответственно $36.0 \pm 6.78\%$ (1:20) и $16.0 \pm 5.18\%$ (1:40) из них сохраняли бактериостатическую активность в более высоких разведениях.

При сопоставлении результатов изучения бактериостатической активности сыворотки крови в двух наблюдаемых группах установлено, что у первых она подавлена.

Доказательством является средний титр бактериостатической активности сыворотки у ЧБД и у ЭБД. У ЧБД средний титр, то есть разведение сыворотки, при котором проявляется активность, равняется 1:13.0 у ЭБД – 1:18.1. Определение среднего титра проводилось сложением разведений сывороток деленных на количества наблюдений.

Оптимизация лечения респираторной патологии у часто болеющих детей

Изучение разности в показателях по классификации болезни показывает, что у ЧБД и ЭБД сыворотка крови проявила низкую бактериостатическую активность при острой тяжелой внебольничной пневмонии (табл. 4.8). У всех 48 часто болеющих детей (100%) с пневмонией БАС проявилась в разведениях 1:10. У 13 из 16 эпизодически болеющих детей с диагнозом внебольничная пневмония БАС определялась в разведениях 1:10. При острой респираторной инфекции и бронхите бактериостатическая активность сыворотки в двух наблюдаемых группах выявлена в более высоких разведениях (1:20 и 1:40). При уменьшении активности сыворотки крови против микробов развивается респираторная инфекция с более тяжелым течением.

Таблица 4.8

Степень бактериостатической активности сыворотки крови в зависимости от позологических форм заболеваний респираторного тракта

Разведение сыворотки	Диагноз респираторных заболеваний					
	ОРИ		Пневмония		Бронхит	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1:10 (ЧБД) n=114	42	36.8	48	42.1	24	21.1
1:10 (ЭБД) n=24	8	33.3	13	54.2	3	12.5
1:20 (ЧБД) n=26	22	84.6	0	0.0	4	15.4
1:20 (ЭБД) n=18	10	55.6	3	16.7	5	27.8
1:40 (ЧБД) n=6	4	66.7	0	0.0	2	33.3
1:40 (ЭБД) n=8	6	75.0	0	0.0	2	25.0

Выработка комплемента у ЧБД была ниже, чем у ЭБД. В основной группе от 1 года до 2 лет средний показатель комплемента составляет 44,7 ед. В контрольной группе – 54,1 ед. Нами установлено, что с возрастом уровень комплемента возрастает. У ЧБД от 3 до 4 лет уровень комплемента составляет – 56,4 ед., от 5 до 6 лет – 65,4 ед. У ЭБД – соответственно 60,8 и 66,2 ед.

Однако при хронических патологических процессах у часто болеющих детей комплементарная система функционирует низко (рис. 4.8).

Изучая становление инфекционного иммунитета, П.Ф. Здорововский писал (1971), что специфические иммунологические реакции не могут проявляться без предварительного развития комплекса неспецифических реакций.

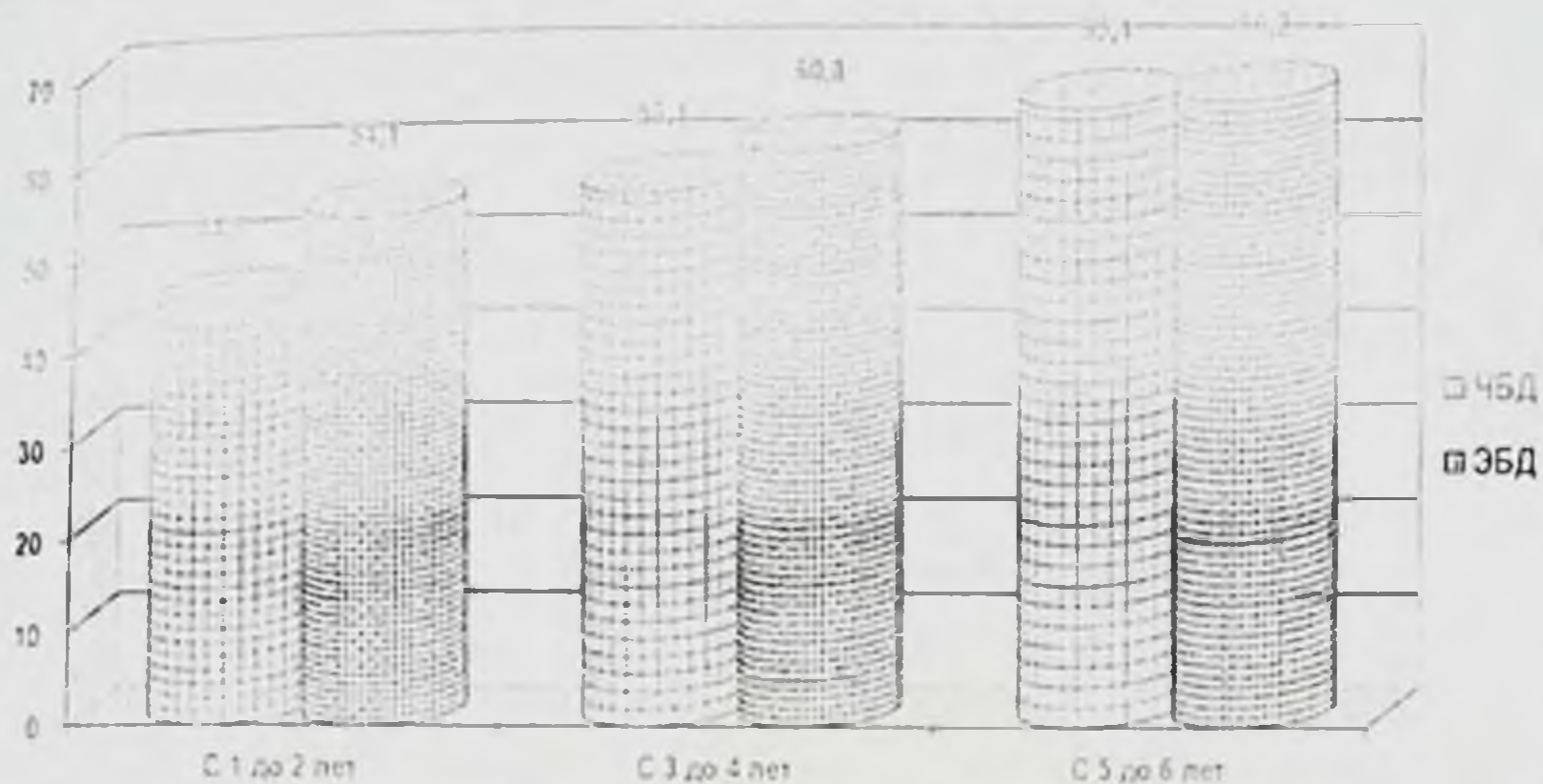


Рис. 4.8. Возрастные особенности уровня комплемента у ЧБД и ЭБД.

Так, неспецифическая активация белкового синтеза является неременным условием для образования аггител, а усиление фагоцитоза идет на фоне активации клеток ретикулоэндотелиальной системы.

Результаты изучения функционального состояния фагоцитов представлены в таблице 4.9.

Таблица 4.9

Функциональное состояние фагоцитов у ЧБД и ЭБД

Показатель	ЧБД, n=146	ЭБД, n=50
АФ	40,2±0,13	48,8±0,71***
В колебаниях	38 – 43	41 – 58
ИФ	3,5±0,09	3,7±0,16
В колебаниях	2 – 5	2 – 6
I 10-9балл. Коэффициент (1-0,82)	0,87±0,000 25 (17,3%)	0,91±0,008*** 16(32,0%)
II 8-7 балл Коэффициент (0,81-0,45)	0,65±0,010 52 (35,6%)	0,78±0,003*** 23(46,0%)
III 6-5 балл. Коэффициент (0,44 - 0,32)	0,39±0,005 57(39,1%)	0,40±0,008 11(22,0%)
IV 4-1 балл. Коэффициент (0,31-0,29)	0,31±0,000 12 (8,2%)	0

Степень
завершенности

Примечание. Степень ЗФ I – высокая; II – средняя; III – низкая; IV – очень низкая.
* – различия относительно данных группы ЧБД значимы (***) – P<0,001).

Оптимизация лечения респираторной патологии у часто болеющих детей

У часто болеющих детей средний показатель активных фагоцитов составил $40,2 \pm 0,13$ что ниже, чем у эпизодически болеющих детей $48,8 \pm 0,71$. В колебаниях число активных нейтрофилов составило от 38 до 43 клеток у ЧБД и от 41 до 58 клеток у ЭБД.

Определение индекса фагоцитоза в основной группе детей показало, что в среднем каждый активный нейтрофил поглотил $3,5 \pm 0,09$ клеток стафилококка (рис. 4.9). В контрольной группе число поглощенных клеток составило - $3,7 \pm 0,16$.

Функциональная деятельность нейтрофилов определяется завершенностью или гибелью поглощенных микробных клеток. Завершенность фагоцитоза изучено с определением количество клеток стафилококка до и после инкубации путем бактериологического посева. Результаты изучения завершенности фагоцитоза оценивались в четырех степенях.

Высокая степень завершенности фагоцитоза отмечалась у 17,3% ЧБД. Нейтрофилы у ЧБД в основном переваривали микробную клетку в средней, низкой и очень низкой степени (35,6%, 39,1%, 8,2%). У ЭБД очень низкая степень завершенности фагоцитоза не наблюдалось. Процент АФ, ИФ, высокая степень ЗФ встречались у них намного чаще, чем у ЧБД.

В отдельных случаях поглощенные коагулазопозитивные стафилококки внутри фагоцитирующих клеток размножались, образуя «фаршированные нейтрофилы». Из-за многочисленности микробных клеток в «фаршированных нейтрофилах» количество их определить невозможно. При наблюдении под микроскопом фиксированного препарата, приготовленного из лейкоцитарной массы, у «фаршированного нейтрофила» можно заметить разрушающую клеточную мембрану и стекающую протоплазму (рис. 4.10).

Изучено частота встречаемости и количество «фаршированных нейтрофилов» у часто и эпизодических болеющих детей (табл. 4.10). Из 146 обследованных часто болеющих детей у 43 ($29,45 \pm 3,77\%$) обнаружены «фаршированные нейтрофилы». У ЭБД «фаршированные нейтрофилы» не обнаружены.

У обследуемых детей самое большое количество «фаршированных нейтрофилов» составило 5, самое меньшее – 2 клетки из 100 активных фагоцитов. Из 43 часто болеющих детей, у 16

(37,2%) обнаружено 2, у 12 (27,9%) - 3, 6 (13,9%) - 4, 9 (20,9%) - 5 клеток «фаршированных нейтрофилов».

Таблица 3.10

Числовая характеристика и количество «фаршированных нейтрофилов» у числа больных и тизидических болезнях детей

Обследованы	«Фаршированные нейтрофилы»	
	Обнаружено абс. %	Количество клеток из 100 АФ абс. %
ЧБД n=146	43 (29,5)	у 16 (37,2%) по 2 у 12 (27,9%) по 3 у 6 (13,9%) по 4 у 9 (20,9%) по 5
ЭБД n=50	0	0

Образование «фаршированных лейкоцитов» у ЧБД является неблагоприятным прогнозом. Они распространяют патогенных агентов по всему организму и являются временным хранителем инфекции.



Рис. 4.9. Стафилококки, поглощенные лейкоцитами. ИФ-4

У ЧБД количество эритроцитов, которые адсорбировали клетки стафилококков, варьировало от 11 до 14, то есть в процентном

Оптимизация лечения респираторной патологии у часто болеющих детей
 соотношении из 100 эритроцитов способностью прилипать
 микробную клетку обладали от 11 до 14%.

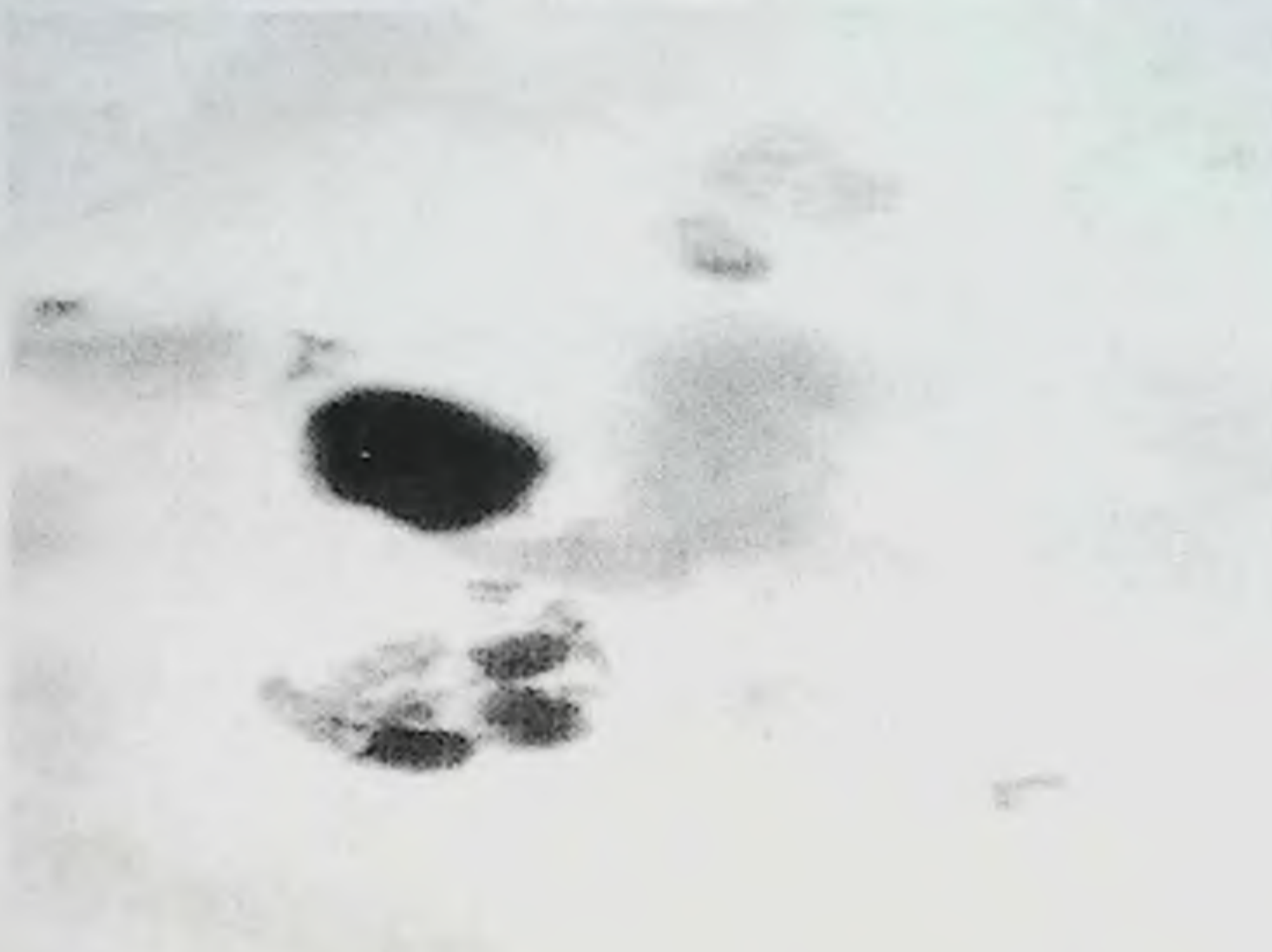


Рис. 4.10. «Фаршированный нейтрофил» у ЧБД

В среднем адсорбирующие эритроциты для данной группы больных составляли 12,5%. У 76 (52,1%) из 146 больных количество адсорбирующих эритроцитов было низким – 11-12 (табл. 4.11). У 47,9% количество активных эритроцитов составило 13-14 клеток.

Таблица 4.11

Прилипающая способность эритроцитов у ЧБД и ЭБД

Группа детей	Количество эритроцитов				
	11-12	13-14	15-17	18-19	23-26
ЧБД 146	76 (52,1%)	70 (47,9%)	-	-	-
$M \pm m$	$11,76 \pm 0,049$	$13,37 \pm 0,058$	-	-	-
ЭБД 50	-	-	8 (16%)	16 (32%)	26 (52%)
$M \pm m$	-	-	$16,25 \pm 0,366$	$18,31 \pm 0,120$	$24,96 \pm 0,285$

У ЭБД эритроциты, обладающие способностью прилипать микробную клетку, составляли от 15 до 26%. Высокую

прилипающую способность проявили эритроциты у 52% ЭБД. В этой группе количество активных эритроцитов колебалось от 23 до 26%.

Совпадение показателей РИП с другими факторами естественной резистентности у ЧБД и ЭБД позволяет считать РИП наиболее информативным тестом для оценки общей сопротивляемости организма.

Таким образом, антитело, комплемент, прилипающие свойства эритроцитов и фагоцитоз являются одним звеном реактивности организма.

Нами проведено сравнительное изучение содержания трех классов иммуноглобулинов – А, М, G у ЧБД и ЭБД. Содержание иммуноглобулинов в периферической крови у ЧБД и ЭБД измеряли в г/л с учетом возрастных особенностей.

Обследованные дети в зависимости от возраста были разделены на 4 группы. В первую группу вошли дети от 1 года до 2 лет. Во вторую - от 2 до 3 лет; в третью - от 3 до 4 лет; в четвертую - от 4 до 5-6 лет. В 1-ю группу вошли 41 ЧБД, во 2-й – 27, в 3-й – 29, в 4-й – 49. В 1-ю группу ЭБД вошли 6, во 2-ю – 12, в 3-ю – 9, в 4-ю – 23.

Анализ полученных данных показывает (табл. 4.12), что самое низкое содержание сывороточного IgA регистрировалось у пациентов 1-й и 2-й группы, то есть у ЧБД от 1 года до 3 лет. В 3-й и 4-й группе у детей в возрасте от 3-4 и 5-6 лет уровень IgA не снижался, он зарегистрирован (0,86-2,4 колебаний) в более высоких концентрациях. У ЭБД во всех возрастных группах отмечалось высокое содержание иммуноглобулинов – А, М и G. Так, уровень IgA в 1-й группе составил 0,84-1,4 г/л, во 2-й группе у 23 больных он был равен 0,96-1,6 г/л.

Такие же результаты зарегистрированы и в 3-х и 4-х группах. Сравнительный анализ содержания IgA, IgM, IgG в сыворотке крови у ЧБД и ЭБД выявил у первых иммунологическую недостаточность. Если у эпизодически болеющих детей средний показатель IgA от 1 года до 2 лет составил $1,08 \pm 0,09$, у часто болеющих $0,39 \pm 0,01$. Соответственно IgM - $1,8 \pm 0,10$; $1,59 \pm 0,09$; IgG - $9,73 \pm 0,40$; $6,67 \pm 0,20$. Аналогичные данные отмечены и в других обследуемых группах.

Таблица 4.12

Содержание иммуноглобулинов в периферической крови у ЧБД и ЭБД, г/л

Иммуноглобулины	Возраст	Количество Ig	
		ЧБД	ЭБД
IgA	от 1 года до 2 лет	n=41 0,23 - 0,46 0,39±0,01	n=6 0,84 - 1,4 1,08±0,09***
	от 2 до 3 лет	n=27 0,38 - 0,68 0,53±0,02	n=12 0,96 - 1,6 1,45±0,11***
	от 3 до 4 лет	n=29 0,68 - 2 1,45±0,08	n=9 0,98 - 1,8 1,62±0,09
	от 4 до 5-6 лет	n=49 0,86 - 2,4 1,56±0,09	n=23 0,98 - 1,6 1,24±0,05**
IgM	от 1 года до 2 лет	n=41 0,8 - 2,4 1,59±0,09	n=6 1,9 - 2,2 1,8±0,10
	от 2 до 3 лет	n=27 0,82 - 2,8 2,10±0,07	n=12 1,8 - 2,3 2,20±0,05
	от 3 до 4 лет	n=29 1,8 - 2,8 2,30±0,04	n=9 2,3 - 2,6 2,47±0,04**
	от 4 до 5-6 лет	n=49 0,92 - 2,8 2,37±0,05	n=23 1,6 - 2,8 2,40±0,11
IgG	от 1 года до 2 лет	n=41 4,6 - 8,2 6,67±0,20	n=6 8,6 - 10,8 9,73±0,40***
	от 2 до 3 лет	n=27 5,2 - 8,4 7,50±0,18	n=12 10,6 - 12,1 11,77±0,13***
	от 3 до 4 лет	n=29 6,8 - 9,8 8,51±0,20	n=9 9,5 - 12,4 11,56±0,40***
	от 4 до 5-6 лет	n=49 6,4 - 11,4 9,4±0,18	n=23 9,8 - 13,4 12,03±0,24***
Примечание.	* – различия относительно данных группы ЧБД значимы (** – P<0,01, *** – P<0,001)		

Для изучения антитоксического иммунитета у ЧБД и ЭБД нами проведено определение стафилококкового антитоксина. При изучении антитоксического иммунитета у ЧБД и ЭБД было обнаружено, что колебание уровня стафилококкового антитоксина у ЧБД трех возрастных групп (от 1 года до 4 лет) составляет от 0,125 до 0,25 АЕ, у ЭБД – от 0,25 до 1,0 АЕ. От 4 до 5 – 6 лет содержание антитоксина у ЧБД достигает от 0,25 до 1,0 АЕ, у ЭБД от 0,5 до 1,0 АЕ. Средние значения антитоксина у ЭБД всех возрастных групп были намного выше, чем у ЧБД (табл. 4.13).

Таблица 4.13

Содержание стафилококкового антитоксина в сыворотке крови у ЧБД и ЭБД АЕ в 1 мл

Группа обследованных	ЧБД, n=146	ЭБД, n=50
От 1 года до 2 лет Колебания	n=41 0,125-0,25 0,137±0,06	n=6 0,25-0,5 0,375±0,056*
От 2 до 3 лет Колебания	n=27 0,125-0,25 0,241±0,06	n=12 0,25-1,0 0,667±0,104***
С 3 до 4 лет Колебания	n=29 0,125-0,25 0,216±0,011	n=9 0,5-1,0 0,778±0,088***
От 4 до 5-6 лет Колебания	n=49 0,25-1,0 0,582±0,052	n=23 0,5-1,0 0,783±0,053**

Примечание. * – различия относительно данных группы ЧБД значимы (** – $P < 0,01$, *** – $P < 0,001$).

Известно, что IgG участвует в реакциях нейтрализации. Если сравнить средние значения иммуноглобулина G и стафилококкового антитоксина, становятся ясными иммунологические закономерности проявления антитоксического иммунитета. У ЧБД содержание IgG в среднем составляет 8 г/л, антитоксический иммунитет равен 0,29 АЕ (рис. 4.11).

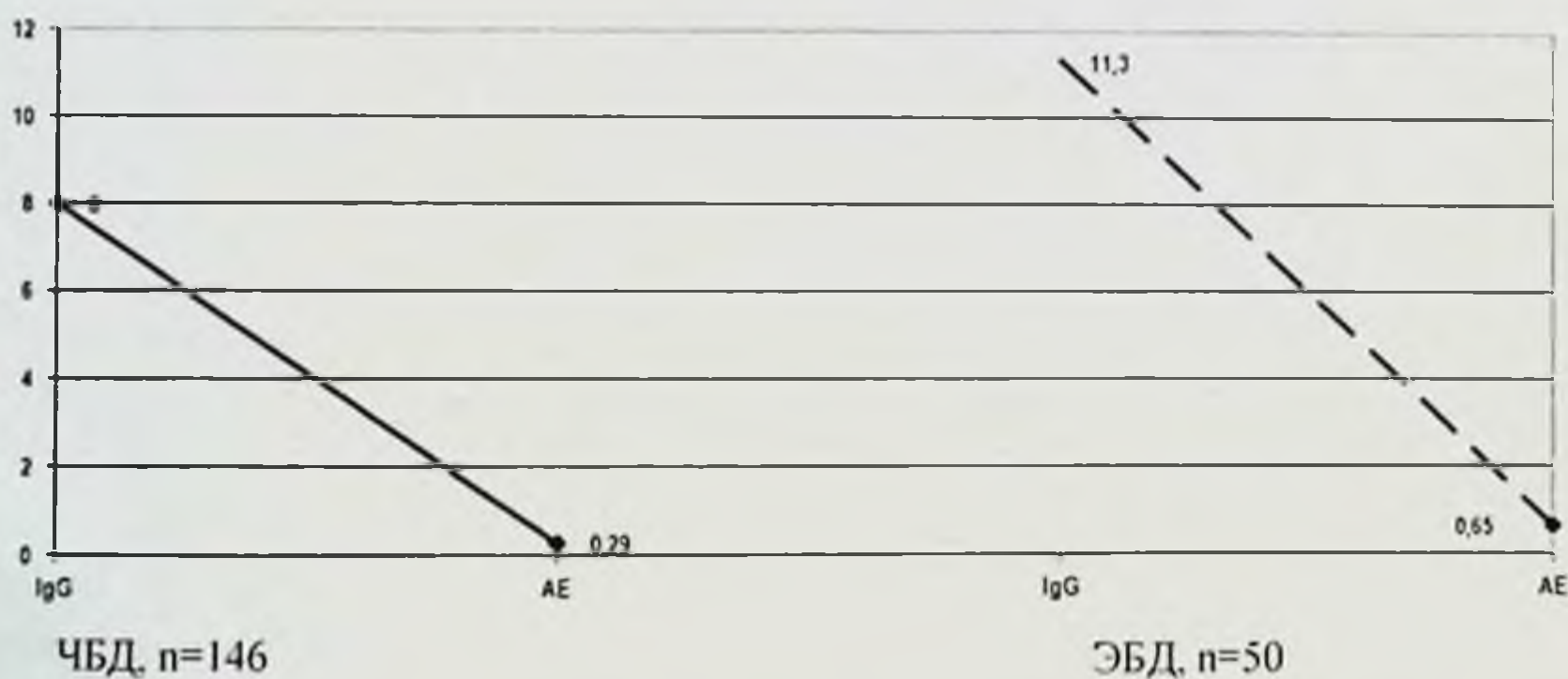


Рис. 4.11. Средний показатель иммуноглобулина G и антитоксина у часто болеющих и эпизодически болеющих детей.

У ЭБД уровень IgG составил 11,3 г/л, антитоксический иммунитет – 0,65 АЕ. Чем ниже содержание IgG в сыворотке крови, тем ниже и антитоксический иммунитет.

Обобщенные результаты проведенных иммунологических исследований показывают, что у ЧБД отмечается подавление

Оптимизация лечения респираторной патологии у часто болеющих детей

функции иммунной системы. Особенно это отражено в функциях неспецифических факторов защиты. Низкая бактериостатическая активность сыворотки крови, содержание комплемента, низкие показатели АФ, ИФ и ЗФ и РИП у ЧБД указывают на наличие хронического процесса в организме и имеющиеся взаимоотношения между различными звеньями неспецифической резистентности.

Низкие показатели трех классов иммуноглобулинов и анитоксического иммунитета у ЧБД требуют проведение иммунокорректирующего лечения.

Обоснование включения бактериального лизата и адьюванта в комплексное лечение респираторных заболеваний у ЧБД

Нами разработана схема иммунокорректирующей терапии, которая предусматривает сочетанное применение бактериального лизата и адьюванта в комплексном лечении РРИ у ЧБД.

Изучены иммунологические показатели у часто болеющих детей, из которых 46 лечились традиционным методом (Т), 50 – традиционным методом с применением Бронхо-мунала (ТБ) и 50 – традиционным методом с применением Бронхо-мунала и адьюванта Нуклеината натрия (ТБН). Исследования проводились до лечения (146), в динамике – перед выпиской из стационара (146).

Традиционная терапия проводилась согласно приказу Министерства здравоохранения Узбекистан №225 от 10.07.2013 г. Применение химиотерапевтических средств основано на «Стандартах обследования и лечения по педиатрии» (2009), разработанных ведущими специалистами Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра педиатрии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан с учетом международной классификации болезней X пересмотра (МКБ-10).

Базисная терапия респираторных заболеваний включает организацию режима, антибактериальную терапию, назначения бронхолитиков, противокашлевых препаратов, антигистаминных препаратов по показаниям, кислородотерапию, симптоматическую терапию (жаропонижающие, болеутоляющие, спазмолитики), а также физиолечение, массаж грудной клетки, дыхательные упражнения.

Больные 2-й группы, наряду с традиционной терапией, получали иммунокорректирующий препарат Бронхо-мунал П. Бронхо-мунал П содержит лиофилизированный лизат 8 бактерий, чаще всего вызывающих инфекции дыхательных путей: Streptococcus

pneumoniae, Haemophilus influenzae, Klebsiella pneumoniae, Klebsiella ozaenae, Staphylococcus aureus, Streptococcus viridians, Streptococcus pyogenes, Moraxella catarrhalis. Выпускается фармацевтической компанией «Lek a Sandoz» (Женева, Швейцария) в капсулах, каждая из которых содержит по 3,5 мг лизата. Капсулы бело-голубые, непрозрачные, цвет лизата от белого до светло-бежевого, тонко гранулированный сыпучий порошок. Препарат назначали утром натощак по 1 капсуле в день в течение 10 дней в стационаре и в дальнейшем после выписки из стационара в течение 2 месяцев по 10 дней с 20-дневным интервалом.

Дети 3-й группы получили базисную терапию с сочетанным применением Бронхо-мунала и адьюванта Нуклеината натрия. Нуклеинат натрия (Natrii nucleinas) производства фирмы Биосинтез (Россия) – РНК-содержащий препарат, полученный из дрожжевых клеток. Препарат выпускается в виде порошка белого или серовато-желтого цвета и таблеток. Легко растворим в воде с образованием опалесцирующих растворов. Нуклеинат натрия назначали детям трехкратно на фоне традиционной базисной терапии и с применением Бронхо-мунала в течение 10 дней. Дети в возрасте от 1 года до 2 лет принимали по 0,005-0,01 г на прием, от 2 до 5 лет – по 0,015-0,05 г, от 5 до 6 лет – по 0,05-0,1.

Дети трех групп были сопоставимы по среднему возрасту. При традиционном методе он составил 2,9 года, при традиционном методе и назначением Бронхо-мунала – 3,2 года, при традиционном методе и сочетанном применении Бронхо-мунала и адьюванта Нуклеината натрия – 2,8 года.

В 1-й группе из 46 ЧБД пневмония диагностирована у 10 (21,7%), бронхит – у 5 (10,9%), ОРИ – у 31 (67,4%). Во 2-й группе из 50 ЧБД пневмония отмечалась у 12 (24%), бронхит – у 15 (30%), ОРИ – у 23 (46%). В 3-й группе из 50 ЧБД пневмония регистрировалась у 26 (52%), бронхит – у 10 (20%), ОРИ – у 14 (28%) (рис. 4.12).

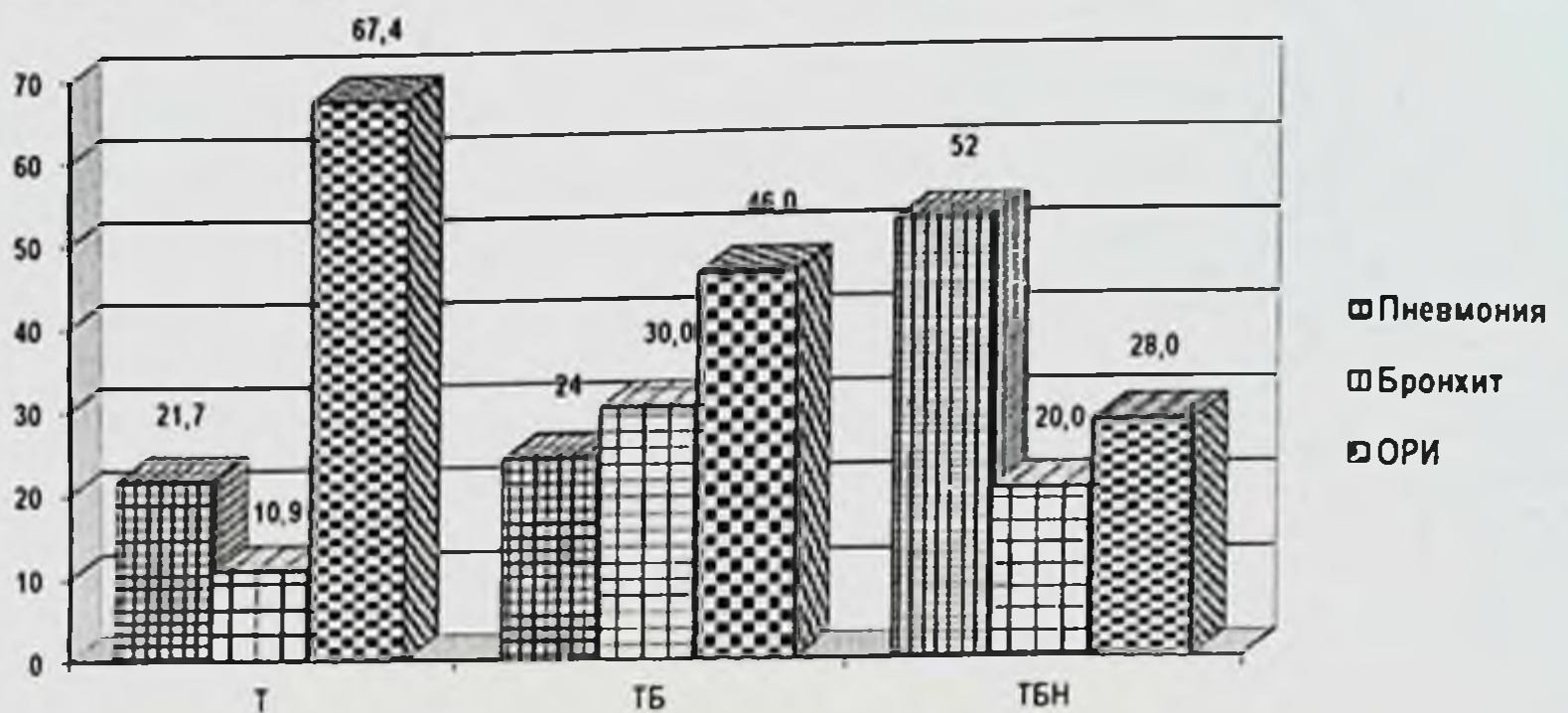


Рис. 4.12. Процентное соотношение респираторных заболеваний в трех группах ЧБД.

Клиническая эффективность трех методов оценивалась на основании признаков интоксикации и клинических симптомов. Динамическое наблюдение показывает, что сроки уменьшения признаков интоксикации у пациентов трех групп особых различий не имели. Появление аппетита, восстановление сна и исчезновение признаков адинамии наблюдалось в среднем на 4-5 день. До лечения в 1-й группе повышение температуры тела наблюдалось у 32 (69,6%) из 46 больных, во 2-й группе у 35 (70,0%) из 50, в 3-й у 39 (78,0%) из 50. После лечения у больных всех трех групп температура нормализовалась на 3-4 сутки. Таким образом, клиническая эффективность разных методов лечения по этим показателям была аналогичной.

Результаты сравнительного изучения сроков исчезновения кашля при разных способах лечения свидетельствуют об эффективности сочетанного применения Бронхо-мунала и Нуклеината натрия наряду с традиционной терапией. В первой группе из 46 больных у 24 наблюдался кашель, во второй и третьей группе – у 30. Хрипы в первой группе отмечалось у 17, во второй – 24 и в третьей – 30. Купирование кашля наблюдалось на 3-4 день от начала лечения и продолжалось до 5-6 дня (табл. 4.14).

На 3-4 сутки кашель купировался у $29,16 \pm 9,27\%$ больных, лечившихся традиционным методом, у $36,67 \pm 8,79\%$ – при лечении традиционным методом и с применением Бронхо-мунала и у 40% –

при традиционном методе и сочетанном применении Бронхо-мунала и Нуклеинат натрия.

Таблица 4.14

Купирование кашля при разных методах лечения

Метод лечения	число б-х	Кашель абс. %					
		срок наблюдения, день					
		3-4		4-5		5-6	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
Т, n=46	24	7	29,2	8	33,3	9	37,5
ТБ, n=50	30	11	36,7	13	43,3	6	20,0
ТБН, n=50	30	12	40,0	14	46,7	4	13,3

Таблица 4.15

Купирование хрипов при разных методах лечения

Метод лечения	число б-х	Хрипы абс. %					
		Срок наблюдения, день					
		6-7		7-8		8-9	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
Т, n=46	17	4	23,5	6	35,3	7	41,2
ТБ, n=50	24	7	29,2	9	37,5	8	33,3
ТБН, n=50	30	10	33,3	12	40,0	8	26,7

Аналогичные результаты отмечались в отношении купирования хрипов. В основном хрипы купировались на 6-7 день от начала лечения и продолжались до 8-9 дня (табл. 4.15).

При иммунокорректирующей терапии (ТБН) наблюдалось ускорение купирования хрипов. Так, при ТБН на 6-7 день исчезновение хрипов отмечалось у 33,3%, при ТБ – у 29,2%, при Т – у 23,5%.

Следует отметить, что при ТБН почти у 75% больных купирование хрипов наблюдались на 6-8 сутки, что связано с лечебной эффективностью сочетанного применения Бронхо-мунала и адьюванта Нуклеината натрия.

Несмотря на проведенное иммунокорректирующее лечение количество койко-дней у ЧБД было больше, чем у ЭБД. Количество койко-дней у ЧБД варьировало от 6 до 17. При традиционном методе в среднем оно составило 9,6 дня, при ТБ – 9,5 дня, при ТБН – 10,8 дня. Количество койко-дней у ЧБД в среднем составило 9,9 дня, а у

ЭБД – 7,8 дня. Очевидно, что у ЧБД РРИ протекала намного тяжелее и сопровождалась различными патологическими процессами со стороны других органов и систем, которые указаны в V главе.

Положительное влияние разработанного метода оценивалось на основании иммунного статуса ЧБД.

Изучение бактериостатической активности сыворотки до лечения показывает, что БАС проявилась в разведениях 1:10 (82,6%), 1:20 (15,2%) и 1:40 (2,2%). После традиционного лечения уровень БАС существенно не изменился (табл. 4.16). При комплексной терапии и с применением Бронхо-мунала выявлялась в более высоких разведениях. До лечения количество сывороток, обладающих бактериостатической активностью в разведениях 1:40, отмечалось в 8% случаев, после лечения – в 26%.

У больных 3-й группы после лечения уровень БАС возрос до 1:80 в разведениях. Если до лечения БАС проявлялась в разведениях 1:40 в 2%, то после лечения такая активность регистрировалась в разведениях 1:40 у 32%, в 1:80 – у 32%.

Таблица 4.16

Уровень бактериостатической активности сыворотки ЧБД при иммунокорректирующей терапии абс. %

Метод лечения	Срок обследования	Разведение сыворотки							
		1:10	1:20	1:40	1:80				
Т, n=46	До	38	82,6	7	15,2	1	2,2		
	После	32	69,6	11	23,9	3	6,5		
ТБ, n=50	До	35	70,0	11	22,0	4	8,0		
	После	11	22,0***	26	52,0***	13	26,0*		
ТБН, n=50	До	41	82,0	8	16,0	1	2,0		
	После	8	16,0***	10	20,0	16	32,0***	16	32,0

Примечание.

* – различия относительно данных группы до лечения значимы (* – $P < 0,05$, *** – $P < 0,001$)

Исходя из вышеизложенного, БАС можно использовать в качестве критерия для оценки иммунологического статуса ЧБД.

Показатели функционального состояния фагоцитарной системы в динамике различных методах лечения у ЧБД отражены в таблице 4.17.

Показатели АФ, ИФ и ЗФ указывают на преимущество иммунокорректирующего метода лечения. Если средний показатель АФ в традиционном методе после лечения составляет $42,5 \pm 0,19^{***}$,

то после ТБН он достигает $49,1 \pm 0,30^{***}$. Аналогичные результаты получены при изучении ИФ (Т – $4,1 \pm 0,15^*$, ТБ – $4,6 \pm 0,12^{***}$, ТБН – $4,9 \pm 0,18$).

Изучение завершенности фагоцитоза показывают, что до лечения во всех группах отмечалась самая низкая степень ЗФ. После лечения переваривающая способность фагоцитов усилилась. У детей 3-й группы после лечения (ТБН) высокая степень переваривающей способности фагоцитов достигла максимального уровня, то есть, зарегистрирована у 21 (42,0%) из 50 ЧБД. В других группах высокая степень при ТБ выявлена у 36% обследованных, Т – у 26,1% (рис. 4.13).

Таблица 4.17

Функциональное состояние фагоцитарной системы в динамике при использовании различных методов лечения у ЧБД

Метод лечения	Функция фагоцитов		Степень завершенности фагоцитоза				
	АФ	ИФ	I 10-9 балл коэфф.	II 8-7 балл коэфф.	III 6-5 балл коэфф.	IV 4-1 балл коэфф.	
Т, n=46	До	$40,2 \pm 0,24$	$3,6 \pm 0,16$	8 $0,87 \pm 0,00$	17 $0,62 \pm 0,02$	16 $0,39 \pm 0,00$	5 $0,31 \pm 0,00$
	пос ле	$42,5 \pm 0,19^{**}$	$4,1 \pm 0,15^*$	12 $0,94 \pm 0,024^{**}$	24 $0,72 \pm 0,025^{**}$	10 $0,42 \pm 0,01$	-
ТБ, n=50	До	$40,3 \pm 0,23$	$3,3 \pm 0,16$	8 $0,87 \pm 0,00$	21 $0,66 \pm 0,01$	18 $0,39 \pm 0,00$	3 $0,31 \pm 0,00$
	пос ле	$45,8 \pm 0,12^{**}$	$4,6 \pm 0,12^{**}$	18 $0,91 \pm 0,02$	20 $0,74 \pm 0,02^*$	12 $0,42 \pm 0,00$	-
ТБН, n=50	До	$40,2 \pm 0,21$	$3,5 \pm 0,15$	9 $0,87 \pm 0,00^*$	14 $0,64 \pm 0,01$	23 $0,39 \pm 0,00$	4 $0,31 \pm 0,00$
	пос ле	$49,1 \pm 0,30^{**}$	$4,9 \pm 0,18$	21 $0,93 \pm 0,01$	25 $0,78 \pm 0,01^{**}$	4 $0,44 \pm 0,00^*$	-

Примечание:

Степень ЗФ I – высокая; II – средняя; III – низкая; IV – очень низкая; * – различия относительно данных группы после лечения значимы (* – $P < 0,05$, ** – $P < 0,01$, *** – $P < 0,001$).

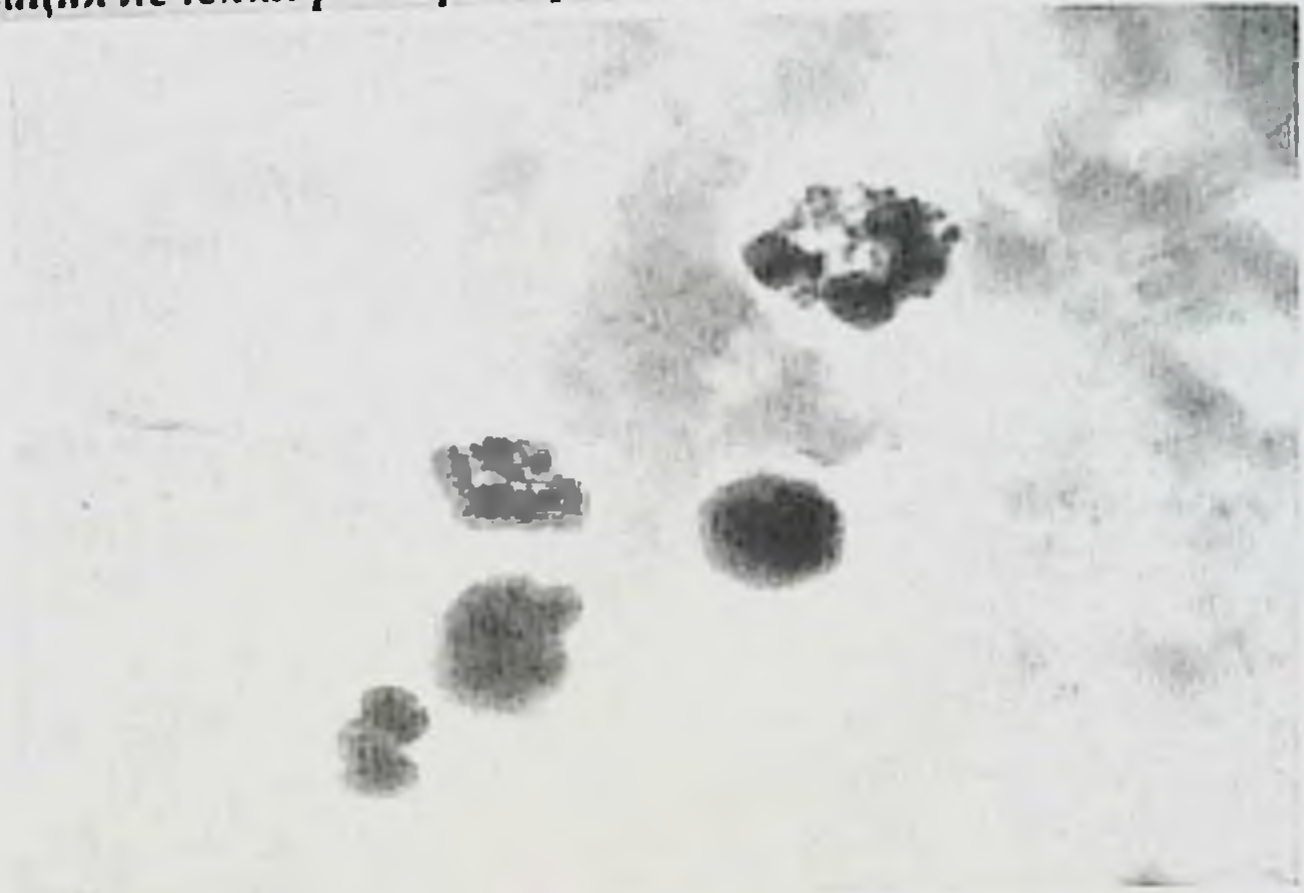


Рис. 4.13. Усиление фагоцитоза после лечение ТБН.

В результате проведенного лечения на 10 день наступила активация функции фагоцитарной системы, которая отражалась в исчезновении «фаршированных нейтрофилов» у часто болеющих детей (табл. 4.18)

Таблица 4.18

Исчезновение «фаршированных нейтрофилов» в индуктивной фазе при иммунокорректирующей терапии

Обследованы	Обнаружено	Сроки	Т	ТБ	ТБН
146	43	До	13	16	14
		После	6 (46,1%)	5 (31,2%)	3 (21,4%)

Система комплемента относится к неспецифическим факторам защиты, но участвует в специфических формах реагирования на чужеродные субстанции. Комплемент присоединяется к молекулам неполных антител, обеспечивая лизис антигена.

Увеличение количества комплемента наблюдается при всех методах лечения (Т – до $51,8 \pm 1,24$ ед., после $57,1 \pm 1,11^{***}$ ед., ТБ – соответственно $50,7 \pm 1,25$ и $60,7 \pm 0,87^{***}$ ед.).

Однако самые высокие показатели зарегистрированы у больных 3-й группы, которые получали комплексную терапию с назначением Бронхо-мунала и адьюванта Нуклеината натрия. Если до лечения количество комплемента составляло $50,3 \pm 1,31$ ед. то после лечение оно достигло $65,7 \pm 0,84^{***}$ ед. (табл. 4.19).

Прилипающая способность эритроцитов достигла ($19,1 \pm 0,26^{***}$ - $21,4 \pm 0,47^{***}$) при двух методах лечения (ТБ и ТБН). Адсорбирующая способность эритроцитов видно на рисунке 4.14., препарат фиксирован смесью Никифорова и окрашен по Романовскому - Гимзе. В поле зрения из 6 эритроцитов 5 адсорбируют клетки стафилококка.

Таблица 4.19

Параметры специфической и неспецифической защиты у ЧБД в различных способах лечения

Метод лечения		Показатели неспецифической защиты и специфических антител		
		комплемент, ед. (C _{H50})	РИП	стафилококковый антигенин (АЕ)
Т, n=46	До	51,8±1,24	12,6±0,15	0,33±0,05
	После	57,1±1,11***	15,1±0,19***	0,73±0,05***
ТБ, n=50	До	50,7±1,25	12,6±0,13	0,38±0,05
	После	60,7±0,87***	19,1±0,26***	0,76±0,09***
ТБН, n=50	До	50,3±1,31	12,4±0,12	0,25±0,03
	После	65,7±0,84***	21,4±0,47***	1,45±0,14***

Примечание: * – различия относительно данных группы после лечения значимы (*** – P < 0,001).

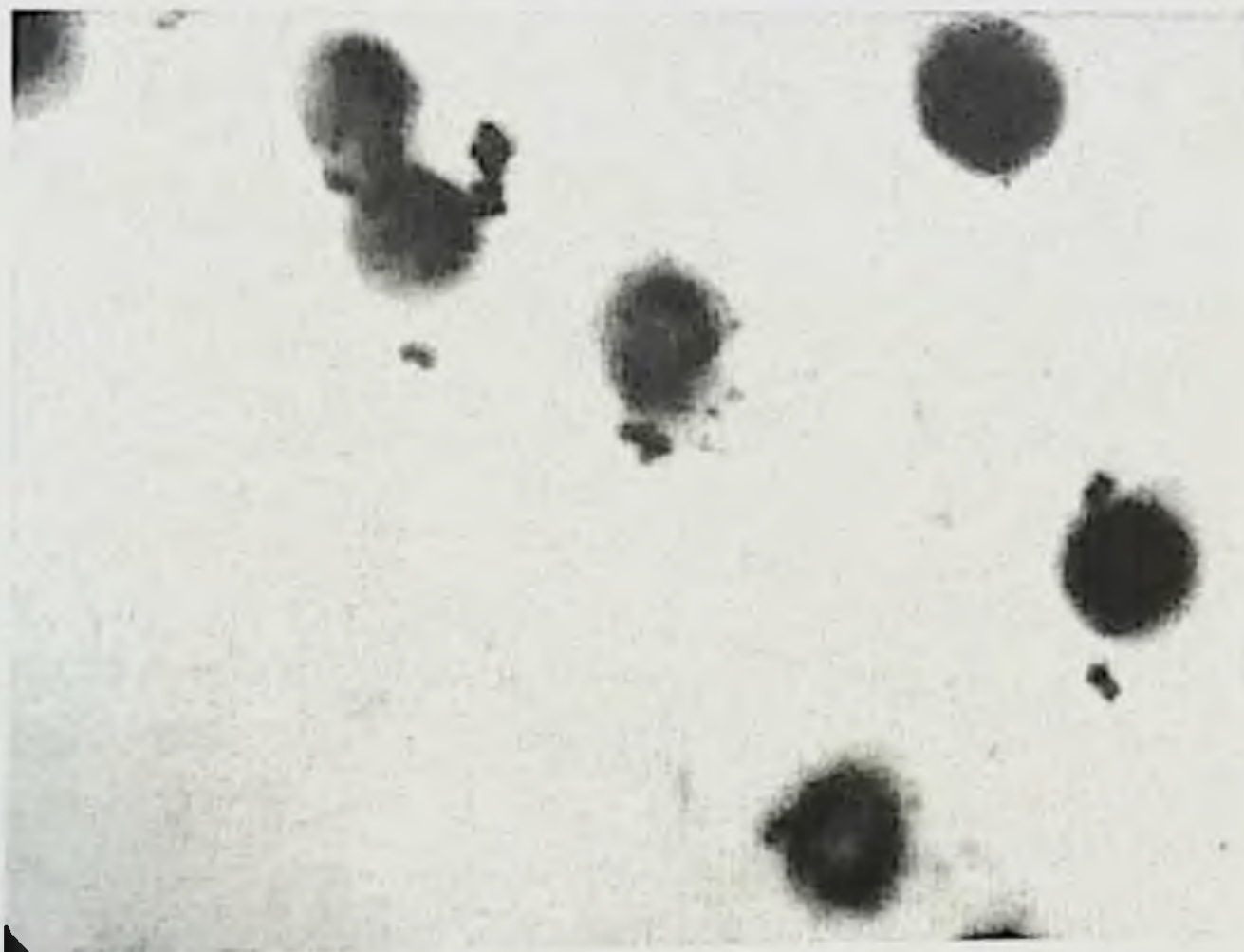


Рис. 4.14. Повышение адсорбирующей способности эритроцитов у ЧБД при ТБН

Оптимизация лечения респираторной патологии у часто болеющих детей

Содержание антитоксина в 1 мл сыворотке крови у детей в традиционном методе до лечения составляет $0,33 \pm 0,05$ АЕ, после лечения достигает $0,73 \pm 0,05^{***}$ АЕ. С применением Бронхо-мунала на фоне базисной терапии до лечения $0,38 \pm 0,05$ АЕ, после $0,76 \pm 0,09^{***}$ АЕ. Отчетливое повышение антитоксического иммунитета наблюдается с применением Бронхо-мунала и Нуклеинат натрия. Так, если до лечения средний титр составляет $0,25 \pm 0,03$ АЕ, а после лечения $1,45 \pm 0,14^{***}$ АЕ.

Главными показателями иммунного статуса являются иммуноглобулины. В наших исследованиях после лечения часто болеющих детей традиционным методом содержание иммуноглобулинов А, М, G в сыворотке крови почти не изменилось (табл. 4.20).

С применением Бронхо-мунала отмечалось их умеренное повышение (до лечения IgA – $1,18 \pm 0,11$ г/л, после – $1,63 \pm 0,12$ г/л, $P < 0,01$, IgM – соответственно $2,07 \pm 0,08$ и $2,55 \pm 0,10$ г/л, $P < 0,001$, IgG – $8,17 \pm 0,23$ и $9,18 \pm 0,25$ г/л, $P < 0,01$). С сочетанным применением Бронхо-мунала и адьюванта Нуклеината натрия уровень иммуноглобулины имел тенденцию к значительному повышению. Особо следует отметить также повышение количество IgA (от $1,00 \pm 0,09$ до $1,43 \pm 0,08$ г/л, $P < 0,001$) и IgG (от $8,12 \pm 0,12$ до $9,92 \pm 0,20$ г/л, $P < 0,001$).

Таблица 4.20

Средний уровень иммуноглобулинов в сыворотке крови у пациентов трех групп

Содержание Ig, г/л	Метод лечения					
	Г		ТБ		ТБН	
	До	После	До	После	До	После
IgA	$0,86 \pm 0,09$	$0,97 \pm 0,10$	$1,18 \pm 0,11$	$1,63 \pm 0,12^*$	$1,00 \pm 0,09$	$1,43 \pm 0,08^{**}$
IgM	$2,02 \pm 0,09$	$2,17 \pm 0,09$	$2,07 \pm 0,08$	$2,55 \pm 0,10^{**}$	$2,16 \pm 0,06$	$2,83 \pm 0,07^{**}$
IgG	$8,0 \pm 0,26$	$8,22 \pm 0,26$	$8,17 \pm 0,23$	$9,18 \pm 0,25^*$	$8,12 \pm 0,12$	$9,92 \pm 0,20^{**}$

Примечание.

* – Различия относительно данных группы до лечения значимы (***) – $P < 0,001$.

Имеющаяся связь между образованием IgG и антитоксического иммунитета доказывает, что IgG ответственен за антитоксический иммунитет (рис. 4.15). Уровень IgG при традиционном лечении варьирует от $8,0 \pm 0,26$ до $8,22 \pm 0,26$ г/л, антитоксического иммунитета - от $0,33 \pm 0,05$ до $0,73 \pm 0,05^{***}$ АЕ. Аналогичная картина наблюдается при лечении ТБ и ТБН.

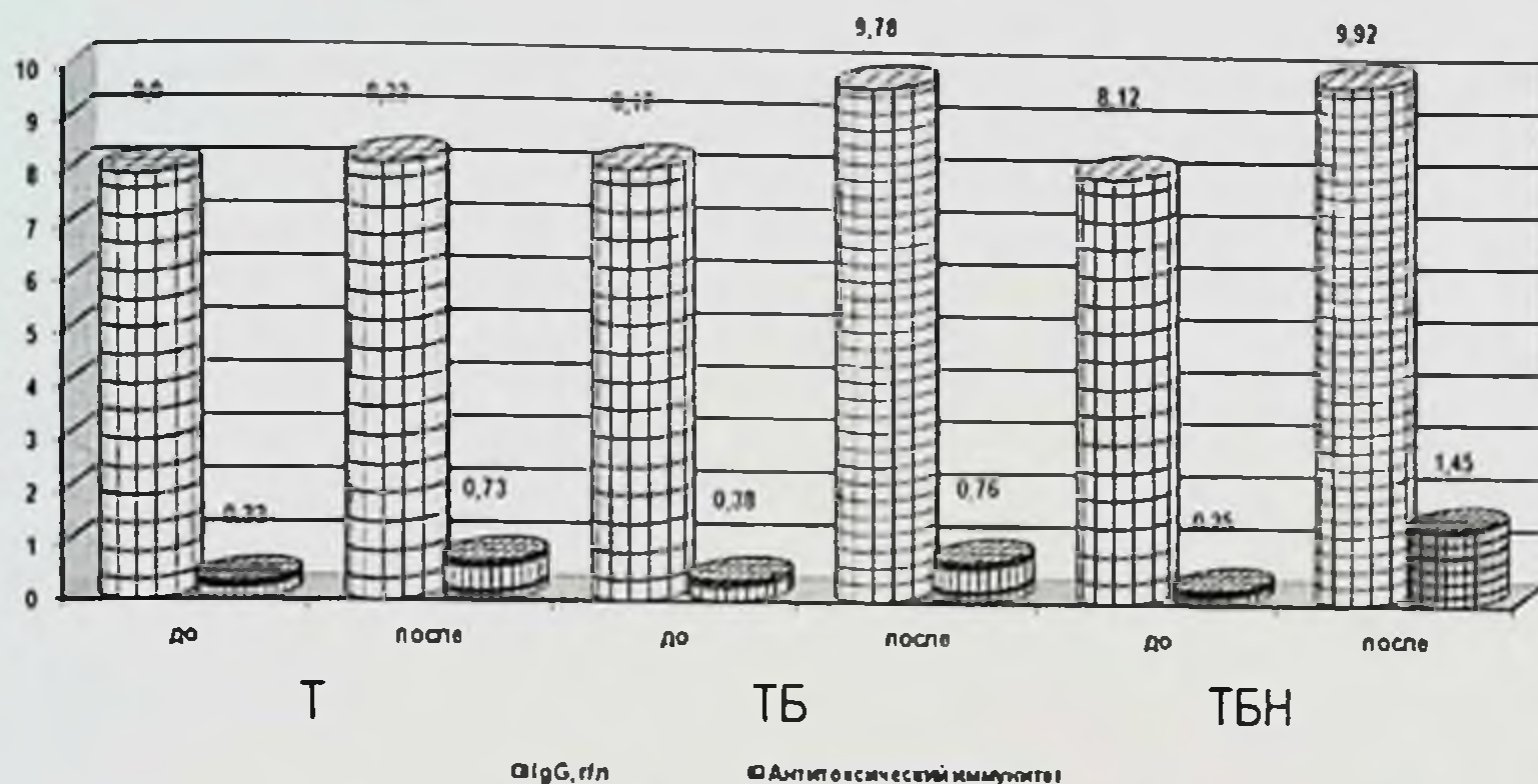


Рис. 4.15. Динамика уровня Ig G и антитоксического иммунитета на фоне лечения.

Таким образом, положительное влияние разработанного метода лечения проявлялось в исчезновении признаков интоксикации и купировании клинических симптомов в короткие сроки, повышении показателей неспецифических и специфических факторов с образованием антитоксического иммунитета.

Отдаленная противорецидивная эффективность совместного применения Бронхо-мунала и адьюванта Нуклеината натрия при респираторных заболеваниях у ЧБД

Целью данного раздела работы явилось изучение противорецидивной эффективности предложенного нами иммунокорректирующего метода лечения. Для выполнения поставленных задач противорецидивную эффективность определяли по трем параметрам у 46 ЧБД: частота заболеваемости, кратность РРИ и удлинение сроков ремиссии. Наблюдение проводилось через 3 и 6 месяцев, а также через 1 и 2 года после выписки из стационара.

В периоде катamnестического наблюдения через 3 месяца среди 1-й группы ЧБД заболели 10 (62,5%) респираторными инфекциями (табл. 4.21). В последующих сроках наблюдения число заболевших

Оптимизация лечения респираторной патологии у часто болеющих детей

увеличилось. Во всех сроках наблюдения число заболевших пациентов 2-й группы было намного меньше, чем в 1-й группе. За 6 месяцев наблюдения в 1-й группе заболели 81,3% детей, во 2-й – 40%. Аналогичные показатели получены в последующих сроках наблюдения.

В группе больных, получавших комплексную терапию, а также Бронхо-мунал и адьювант Нуклеинат натрия, число заболевших было незначительным. Через 3 месяца после иммунокорректирующей терапии, респираторными инфекциями заболели 2 (13,3%) из 15 ЧБД, через 6 месяцев – 3 (20%), через 1 год – 6 (40%), через 2 года – 8 (53,4%).

Динамика снижения показателей заболеваемости у больных 3-й группы в период катamnестического наблюдения является доказательством положительного эффекта данного иммунокорректирующего метода.

Таблица 4.21

Противорецидивная эффективность РРИ у ЧБД при разных методах лечения абс. %

Способ лечения	Срок наблюдения								
		3 мес.		6 мес.		1 год		2 год	
Т, n=16	Н/З	6	37,5	3	18,7	2	12,5	4	25,0
	З	10	62,5	13	81,3	14	87,5	12	75,0
ТБ, n=15	Н/З	11	73,3	9	60,0	8	53,3	5	33,4
	З	4	26,7	6	40,0	7	46,7	10	66,6
ТБН, n=15	Н/З	13	86,7	12	80,0	9	60,0	7	46,6
	З	2	13,3	3	20,0	6	40,0	8	53,4

Примечание. Н/З – не заболевшие; З – заболевшие.

Вторым критерием, определяющим противорецидивную эффективность разных методов лечения, является кратность РРИ (табл. 4.22).

Результаты изучения проводилось по 5-кратному оцениванию. Через 3 месяца из 10 заболевших 1-й группы больных 3 заболели однократно, 4 – дважды, 3 – трижды. В последующих сроках наблюдения кратность заболеваемости РИ нарастала. К 1 году наблюдения у больных этой группы отмечалась в основном 2-, 3-, 4- и 5-кратная заболеваемость респираторного тракта. Из 14 заболели дважды – 2, трижды – 5, четырежды – 3 и 4-5 раз. У больных 2-й группы не наблюдалось 5 – кратная заболеваемость респираторного

тракта. Аналогичные результаты получены при совместном применении Бронхо-мунала и Нуклеината натрия в комплексной терапии РРИ в 3-й группе ЧБД. Разница в результатах по сравнению с другими группами заключается в том, что у них 4- и 5-кратная заболеваемость во всех периодах наблюдения не наблюдалась.

Таблица 4.22

Кратность заболеваемости РРИ у ЧБД в разных методах лечения

Способы	Число заблевших	Сроки	Кратность заболевания				
			1	2	3	4	5
Т-16	10	3 мес.	3	4	3		
	13	6 мес.	2	3	4	4	
	14	1 год		2	5	3	4
	12	2 год			6	3	3
ТБ-15	4	3 мес.	2	1	1		
	6	6 мес.	3	2	1		
	7	1 год	3	2	1	1	
	10	2 год	2	3	3	2	
ТБН-15	2	3 мес.	1	1			
	3	6 мес.	1	2			
	6	1 год	3	2	1		
	8	2 год	4	2	2		

Третьим критерием эффективности иммунокорректирующего метода явилось удлинение сроков ремиссии. При применении ТБН срок ремиссии удлинился на 3 месяца у 86,7% больных, у 80,0% составил 6 месяцев, у 60,0% – 1 год, у 46,6% – 2 года. В 1-й группе эти показатели составили соответственно 37,5, 18,7, 12,5 и 25,0%, во 2-й группе – 73,3, 60,0, 53,3 и 33,4% (рис. 4.16).

Изучение частоты, кратности и сроков ремиссий заболеваний респираторного тракта у ЧБД при разных способах лечения (Т, ТБ, ТБН) свидетельствует о целесообразности проведения иммунокорректирующей терапии с сочетанным применением Бронхо-мунала и Нуклеината натрия. Увеличение кратности заболевания является основанием для повторного применения иммунокорректирующих препаратов.

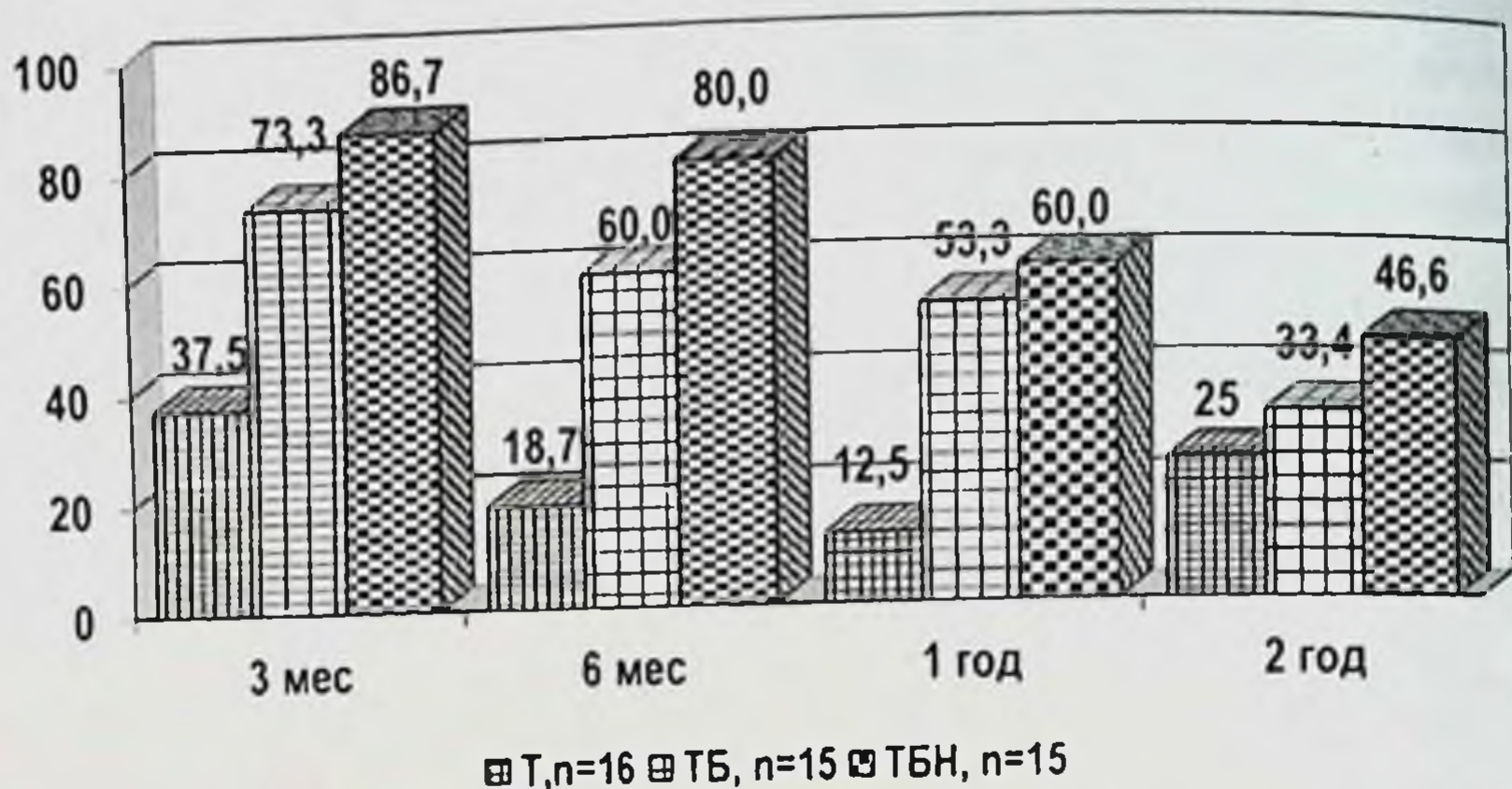


Рис. 4.16. Сроки ремиссии РРИ при трех методах лечения.

Нами был разработан и успешно применен алгоритм диагностических, лечебных и противорецидивных мероприятий у ЧБД с респираторными инфекциями в возрасте от 1 года до 6 лет (рис. 4.17).

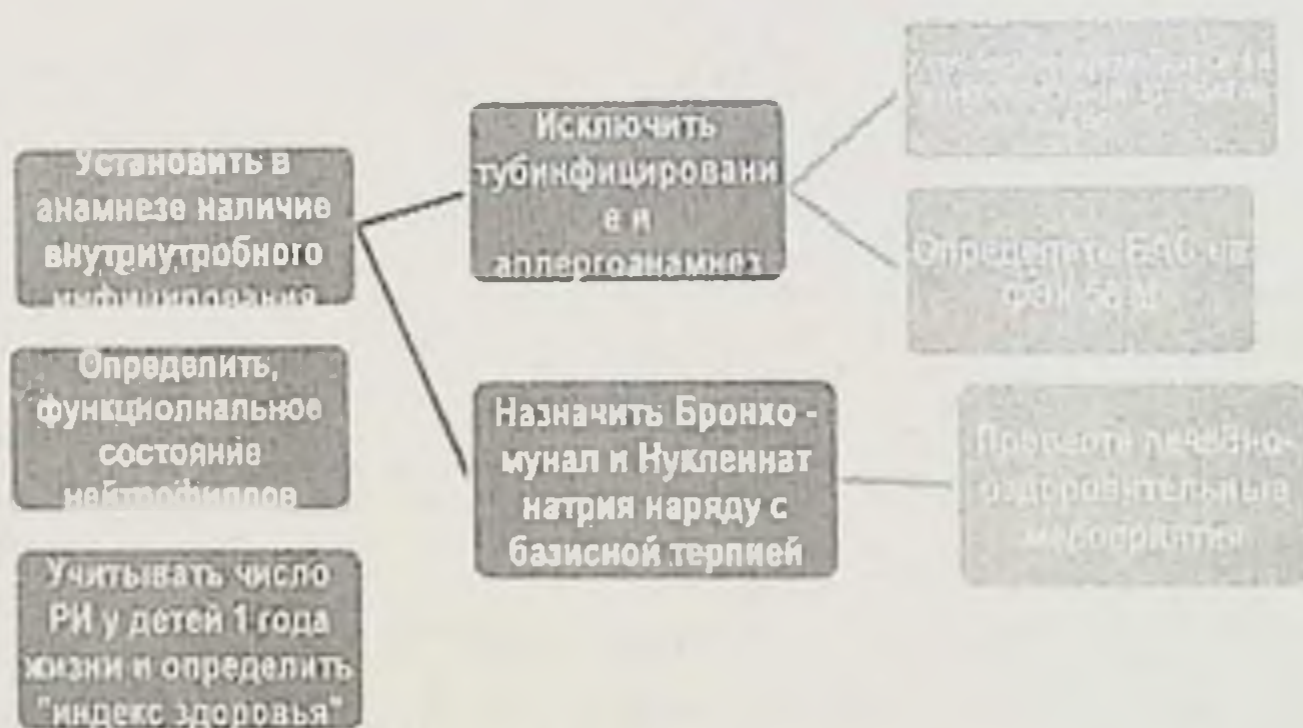


Рис. 4.17. Алгоритм диагностических, лечебных и противорецидивных мероприятий у ЧБД с респираторными инфекциями в возрасте от 1 года до 6 лет.

Таким образом, на основании проведенных исследований, получены научно-обоснованные данные о клинической, иммунологической и противорецидивной эффективности предложенного метода лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Известно, что причиной формирования группы часто болеющих детей являются многочисленные факторы, среди которых особое место занимает внутриутробное инфицирование. Однако механизм влияния внутриутробного инфицирования на развитие частой заболеваемости у детей раннего возраста требует глубокого изучения, и вопрос остается дискуссионным.

Результаты проведенного нами изучения роли соматического здоровья и отягощенного акушерского анамнеза матерей в развитии неонатальной патологии показывают, что 62,3% матерей страдали анемией I степени, 37,7% – II степени. Во время беременности 17,1% женщин перенесли грипп, у 33,6% - токсикоз, у 15,7% – угроза выкидыша, у 12,1% – нефропатия. Хронический пиелонефрит, зарегистрирован у 24,3% обследованных женщин.

Изучение внутриутробного инфицирования показывает, что из 140 обследованных новорожденных 50,7% поступили в ОПН впервые 72 часа после рождения. Остальные 49,7% госпитализированы в более поздние сроки. Среди неонатальной патологии лидирующее место занимает внутриутробная пневмония - 52 (37,1%), второе место неонатальная пневмония – 45 (32,2%), затем диарея – 20 (14,3%), пузырчатка новорожденных – 15 (10,7%). Во многих случаях внутриутробная и неонатальная пневмония сопровождалась сепсисом и диареей.

Степень тяжести общего состояния новорожденных в зависимости от клинического диагноза показывает, что при внутриутробном инфицировании бактериальной флорой, отмечается преобладание тяжелого и крайне тяжелого состояния. Тяжелое состояние зарегистрировано у новорожденных с внутриутробной пневмонией в 61,5% случаев, с неонатальной пневмонией - 46,7%, гнойно-воспалительными заболеваниями - 52,2% и диареей - 35,0%, крайне тяжелого состояния новорожденных соответственно с показателями - 15,4%; 11,1%; 8,7%; 20,0%.

Изучение бактериальных возбудителей при внутриутробном инфицировании и неонатальной патологии показывает, что из 221 исследуемого патологического материала (кровь, слизь из зева, гной,

испражнения), монокультура обнаружена в 50,2% и ассоциативная флора - 49,8% случаев.

Из исследованных патологических материалов чаще всего выделена культура стафилококка, в основном *Staphylococcus aureus*. Он обнаружен из 221 проб патологического материала в монокультуре – 13,6% (30 проб) и 79 проб в ассоциациях с *Candida albicans* 35,7%. *Candida albicans* в ассоциациях составляет 110 проб (49,7%).

Для установления источника инфекции была проанализирована фагочувствительность выделенных штаммов стафилококков. Штаммы стафилококков выделенных у новорожденных и их матерей во всех обследуемых группах одинаково часто лизировались фаготипами I и III группы. Преобладающими оказались эпидемические фаготипы: 80, 81 и 83А. Фаготипы 80 и 81 играют роль при пневмонии и гнойно-воспалительных процессах, 83А при диарее.

Изучение роли иммунологических механизмов в патогенезе ВУИ бактериальной показывают, что содержание ЦИК в сыворотке крови у обследованных групп выше, чем у здоровых новорожденных. Самый высокий уровень ЦИК – $143,3 \pm 0,88$ усл. ед. – отмечался у новорожденных с внутриутробной пневмонией. Такие же высокие показатели ЦИК зарегистрированы у новорожденных с неонатальной пневмонией ($140,7 \pm 0,87$), гнойно-воспалительными заболеваниями и диареей ($136,4 \pm 0,81$). У 50 здоровых новорожденных уровень ЦИК колеблется от 62 до 120 условных единиц.

Возможно, количество ЦИК точно не информирует о наличии внутриутробного инфицирования, но является доказательством об избыточном количестве антигена в организме новорожденного.

Более высокие показатели IgM у новорожденных с внутриутробным инфицированием ($1,2 \pm 0,06$; $2,0 \pm 0,22$; $1,0 \pm 0,06$ г/л) по сравнению со здоровыми новорожденными ($0,37 \pm$ г/л) доказывает, что у обследуемых новорожденных в организме был избыток антигена. Высокое содержание IgG его у пациентов с внутриутробной пневмонией ($5,0 \pm 0,30$) наводит на мысль о внутриутробном инфицировании.

Результаты катарального наблюдения показывают, что из 32 наблюдаемых детей в возрасте от 1 месяца до 1 года 37,5% перенесли 5 и 15,6% 6-7 эпизодов ОРВИ. ИР составляет 0,41 и 0,58, что больше чем 0,33. На основании результатов наблюдения, 53,1% детей с внутриутробной пневмонией можно отнести к группе часто

болеющих. К группе здоровых отнесено 15 (46,9%) детей, ИР – 0,33, перенесших 4 эпизодов ОРИ. Среди наблюдаемых детей от 2 до 3 лет отмечено возрастание процента часто болеющих детей от 34,4% до 43,7%.

Изучение причин формирования группы часто болеющих детей, связанных с материнским анамнезом показали, что среди матерей ЧБД у 88,3% наблюдалась анемия. Большинство из них страдают хроническим тонзиллитом (65,7%) и хроническим пиелонефритом (33,5%). Следует отметить, что у матерей ЭБД хронические заболевания наблюдались гораздо реже.

Установлено, что ЧБД чаще формируются от первых и от третьих и более родов. Среди обследованных 146 ЧБД 41,8% родились от первых родов, 21,9% – от вторых и 36,3% – от третьих родов.

Анамнестически выяснено, что из 146 ЧБД 63,0% были госпитализированы в ОПН по поводу неонатальной патологии. Среди наблюдаемых детей рецидивирующие респираторные инфекции чаще наблюдались в возрасте от 1 года до 4 лет (89,1%). Среди заболеваний респираторного тракта у ЧБД лидирующее положение занимает ОРИ, которая отмечалась у 46,6% наблюдаемых детей, затем следуют пневмония – у 32,9% и бронхит – у 20,5%.

Необходимо учитывать, что у ЧБД РРИ часто сопровождается диареей (21,9%), чем у ЭБД (12%). Выделенная гемолитическая флора кишечника проявляла устойчивость к цефлору, эритромицину, гентамицину и бензилпенициллину в 43,4-68,3% случаев. Эти четыре антибиотика не эффективны, если патологический процесс вызван стафилококками и *E. Coli*.

Клинические наблюдения показывают, из 146 обследованных ЧБД в среднетяжелом состоянии в стационар поступили - 28,8%, в тяжелом состоянии – 71,2%. Острое начало заболевания было у 47,3%, постепенное проявление симптоматики отмечалось у 52,7%.

В этиологии респираторных заболеваний из условно-патогенных микроорганизмов, первое место занимает *Staphylococcus aureus* – 13 (43,3%), второе место – *Streptococcus haemolyticus* – 10 (33,3%), затем *Moraxella catarrhalis* – 4 (13,3%) и *E. coli* – 3 (10,1%).

В результате изучения бактериостатической активности сыворотки крови у ЧБД и ЭБД была обнаружена подавленность данного показателя у ЧБД. У ЧБД средний титр равняется 1:13,0у ЭБД – 1:18,1.

Оптимизация лечения респираторной патологии у часто болеющих детей

В наших исследованиях у ЧБД отмечался более низкий уровень комплемента, чем у ЭБД. Аналогичные показатели получены при изучении функции фагоцитарной системы. Средний показатель активных фагоцитов у ЧБД составил $40,2 \pm 0,13$ что ниже, чем у эпизодически болеющих детей $48,8 \pm 0,71$, индекс фагоцитоза соответственно $3,5 \pm 0,09$ - $3,7 \pm 0,16$.

Функциональная деятельность нейтрофилов определяется завершенностью или гибелью поглощенных микробных клеток. Нейтрофилы у ЧБД в основном переваривали микробную клетку в средней, низкой и очень низкой степени (35,6%, 39,1%, 8,2%). У ЭБД очень низкой степени завершенности фагоцитоза не наблюдалось.

В отдельных случаях поглощенные клетки стафилококков внутри нейтрофилов размножались, образуя «фаршированные лейкоциты», что указывает на низкое функциональное состояние фагоцитов у ЧБД. Из 146 обследованных часто болеющих детей у 43 (29,5%) обнаружены «фаршированные нейтрофилы». У ЭБД «фаршированные нейтрофилы» не обнаружены.

Изучение прилипающей способности эритроцитов у ЧБД показывает, что количество активных эритроцитов, составили от 11 до 14%. У ЭБД колебания активных эритроцитов составили от 23 до 26%.

Изучения количество иммуноглобулинов показывает, что самое низкое содержание сывороточного IgA регистрировался у ЧБД от 1 года до 3 лет. В возрасте от 3-4 и 5-6 лет уровень IgA не снижался, он зарегистрирован (0,86-2,4 г/л колебаний) в более высоких концентрациях.

Аналогичные результаты получены при определении количества IgG. Содержание IgM в сыворотке крови было повышено по сравнению с ЭБД и в колебаниях и в средних значениях. У детей от 2 до 3 лет содержание IgM было равно 0,82-2,8 г/л. От 3 до 4 лет – 1,8-2,8 г/л, M=2,30, от 4 до 6 лет – 0,92-2,8 г/л, M=2,37. У ЭБД во всех возрастных группах отмечалось высокое содержание иммуноглобулинов – А, М и G.

Уровень стафилококкового антитоксина у ЧБД трех возрастных групп (от 1 года до 4 лет) составляет от 0,125 до 0,25 АЕ, у ЭБД – от 0,25 до 1,0 АЕ. От 4 до 5 – 6 лет содержание антитоксина у ЧБД достигает от 0,25 до 1,0 АЕ, у ЭБД от 0,5 до 1,0 АЕ. Среднее значения антитоксина у ЭБД всех возрастных групп были намного выше, чем у ЧБД.

Результаты проведенных иммунологических исследований показывают, что у ЧБД отмечается подавление функции иммунной системы, что требует проведению иммунокорректирующего лечения.

Данное положение явилось предпосылкой для разработки нового метода лечения РРИ у ЧБД с сочетанным применением Бронхо-мунала и адьюванта Нуклеината натрия наряду с базисной терапией.

Из 146 ЧБД 46 лечились традиционным методом (Т), 50 – традиционным методом с применением Бронхо-мунала (ТБ) и 50 – традиционным методом с применением Бронхо-мунала и адьюванта Нуклеината натрия (ТБН).

Клиническая эффективность трех методов оценивалась на основании признаков интоксикации и клинических симптомов. Динамическое наблюдение показывает, что сроки уменьшения признаков интоксикации у пациентов трех групп особых различий не имели. На 3-4 сутки кашель купировался у $29,16 \pm 9,27\%$ больных, лечившихся традиционным методом, у $36,67 \pm 8,79\%$ – при лечении традиционным методом и с применением Бронхо-мунала и у 40% – при традиционном методе и сочетанном применении Бронхо-мунала и Нуклеинат натрия. При ТБН на 6-7 день исчезновение хрипов отмечалось у $33,3\%$, при ТБ – у $29,2\%$, при Т – у $23,5\%$.

Положительное влияние разработанного метода на иммунный статус ЧБД показывает, что у больных 3-й группы после лечения уровень БАС возрос до 1:80 в разведениях. Если до лечения БАС проявлялась в разведениях 1:40 в 2% , то после лечения такая активность регистрировалась в разведениях 1:40 у 32% , в 1:80 – у 32% .

Показатели АФ, ИФ и ЗФ указывают на преимущество иммунокорректирующего метода лечения. Если средний показатель АФ в традиционном методе после лечения составляет $42,5 \pm 0,19$ ($P < 0,001$), то после ТБН он достигает $49,1 \pm 0,30$ ($P < 0,001$). Аналогичные результаты получены при изучении ИФ (Т – $4,1 \pm 0,15$, $P < 0,05$, ТБ – $4,6 \pm 0,12$, $P < 0,001$, ТБН – $4,9 \pm 0,18$) и ЗФ ($26,1\%$, 36% , 42%). Исчезновение «фаршированных нейтрофилов» у часто болеющих детей наступило на 10 день после разработанного метода.

Увеличение количества комплемента наблюдается при Т- до $51,8 \pm 1,24$ ед., после $57,1 \pm 1,11$ ед., $P < 0,001$, ТБ – соответственно $50,7 \pm 1,25$ и $60,7 \pm 0,87$ ед., $P < 0,001$. Однако самые высокие показатели

зарегистрированы у больных 3-й группы до $50,3 \pm 1,3$ ед. после $65,7 \pm 0,84$ ед. ($P < 0,001$).

Прилипающая способность эритроцитов достигла ($19,1 \pm 0,26$, $P < 0,001$, $21,4 \pm 0,47$, $P < 0,001$) при двух методах лечения (ТБ и ТБН).

Отчетливое повышение антитоксического иммунитета наблюдается с применением Бронхо-мунала и Нуклеинат натрия. Так, если до лечения средний титр составляет $0,25 \pm 0,03$ АЕ, а после лечения $1,45 \pm 0,14$ АЕ ($P < 0,001$).

Умеренное повышение уровня иммуноглобулинов отмечается при лечении ТБ (до лечения IgA – $1,18 \pm 0,11$ г/л, после – $1,63 \pm 0,12$ г/л, $P < 0,01$, IgM – соответственно $2,07 \pm 0,08$ и $2,55 \pm 0,10$ г/л, $P < 0,001$, IgG – $8,17 \pm 0,23$ и $9,18 \pm 0,25$ г/л, $P < 0,01$). Однако значительное повышение их уровня отмечается при ТБН.

Противорецидивная эффективность определена по трем параметрам: частота заболеваемости, кратность РРИ и удлинение сроков ремиссии. Наблюдение проводилось через 3 и 6 месяцев, а также через 1 и 2 года после выписки из стационара.

В периоде катамнестического наблюдения через 3 месяца среди 1-й группы ЧБД заболели 10 (62,5%) респираторными инфекциями. В последующих сроках наблюдения число заболевших увеличилось. Во всех сроках наблюдения 2-группы число заболевших пациентов было намного меньше, чем в 1-й группе. За 6 месяцев наблюдения в 1-й группе заболели 81,3% детей, во 2-й – 40%. Через 3 месяца после иммунокорректирующей терапии, респираторными инфекциями заболели 2 (13,3%), через 6 месяцев – 3 (20%), через 1 год – 6 (40%), через 2 года – 8 (53,4%).

Результаты изучения кратности заболевания показывает, что через 3 месяца из 10 заболевших 1-й группы больных 3 заболели однократно, 4 – дважды, 3 – трижды. К 1 году наблюдения у больных этой группы отмечалась в основном 2-, 3-, 4- и 5-кратная заболеваемость. Во всех периодах наблюдения у больных 2-й группы не зарегистрирована 5 – кратная, в 3-й группе 4- и 5-кратная заболеваемость.

При применении ТБН у 86,7% больных срок ремиссии удлинился на 3 месяца, у 80,0% составил 6 месяцев, у 60,0% – 1 год, у 46,6% – 2 года. В 1-й группе эти показатели составили соответственно 37,5, 18,7, 12,5 и 25,0%, во 2-й группе – 73,3, 60,0, 53,3 и 33,4%.

Изучение нами клинического течения, этиологии, иммунологического состояния, частоты, кратности и сроков ремиссии заболеваний респираторного тракта у ЧБД с внутриутробным инфицированием в анамнезе свидетельствует о клинико-лабораторной обоснованности проведения иммунокорректирующей терапии с сочетанным применением Бронхо-мунала и Нуклената натрия наряду с традиционным методом лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдуллаева М. Н. Критерии диагностики и классификации патологических состояний периода новорожденности: Учебно-методическое пособие. - Ташкент, 2015. - 115 с.
2. Абатуров А.Е., Герасименко О.Н. Применение цефподоксимапроксетила при лечении внебольничных пневмоний у часто болеющих детей раннего возраста. *Совр. педиатрия*. 2008; № 2 (19): С. 26-31.
3. Альбицкий В. Ю., Баранов А. А. Часто болеющие дети. Клинико-социальные аспекты, пути оздоровления: Сб. науч. тр. – Саратов, 1986. 182 с.
4. Анохин В. А. Внебольничная пневмония у часто болеющих детей. Антимикробная терапия // *Материалы 5-го Российского конгресса*. – М., 2006. – С. 34.
5. Аршба С.К. Часто болеющие дети: рациональная фармакотерапия // *Педиатрическая фармакология*, 2011. Т. 8, №5. С. 109-112.
6. Афанасьев С. С., Онищенко Г. Г., Алешкин В. А. и др. Интерфероновый статус, препарат интерферона в лечении и профилактике инфекционных заболеваний и реабилитации больных. – М.: Триада-Х. 2005. – С. 36-38.
7. Бабак О.Я., Кушнир П.Г. Сучасна фармакотерапія дисбактеріозу кишечника: Метод. рекомендації. – Харьков, 2000. – 28 с.
8. Балаболкин И.И., Степушина М.А., Егорова Н.Б. и др. Использование поликомпонентной бактериальной вакцины (ВП-4) в лечение бронхиальной астмы у детей // *Intern. J. Immunorehabilitation*. – 2001. – №10. – С. 158-164.
9. Баранова А.А. Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика. Научно-практическая программа Союза педиатров России: Пособие для врачей. – М.: Международный фонд охраны здоровья матери и ребенка, 2002. – С. 41-45.
10. Балева Л.С., Балясинская Г.Л., Блистинова З.А. и др. Современные подходы к лечению и реабилитации часто болеющих детей // *Медицинская технология*. – М., 2006. – 48 с.

11. Бектемиров А.М., Худайбердиев Я.К., Касимов И.А., Мардаева Г.Т. Дисбиозы: Учеб. пособие. – М., 2007. – 52 с.
12. Белоусов Ю.Б., Леонова М.В. Синдром раздраженного кишечника // Для тех, кто лечит: Приложение к журналу «Здоровье». – 2006. – №4. – С. 7.
13. Белов Б.С., Гришаева Т.П. Современные аспекты А-стрептококко-вого тонзиллита // Вопр. соврем. педиатр. – 2003. – №2 (4). – С. 40-46.
14. Беляков И.М. Иммунная система слизистых оболочек // Иммунология. – 2007. – №4. – С. 7-10.
15. Бениова С.Н., Абдуллаева Е.С., Руденко Н.В. Факторы риска и течение кишечных инфекций у новорожденных детей // Рос. вестн. перинатол. и педиатр. – 2013. – №2. – С. 52-56.
16. Блат С.Ф. Подходы к коррекции микробиологических нарушений // Рус. мед. журн. – 2007. – Том 15, №1. – С. 50-51.
17. Бобров М.В., Медведева Т.О., Петров В.А. и др. Лечение и профилактика ОРЗ у детей – современный взгляд на проблему // Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики у детей. – М., 2005. – С. 38.
18. Богомильский М.Р., Маркова Т.П., Гаращенко Т.И., Чувиров Д.Г. и др. Клинико-иммунологическое обоснование применения топического бактериального иммунокорректора ИРС 19 для профилактики заболеваний верхних дыхательных путей у детей // Детский доктор. – 2000. – №5. – С. 4-7.
19. Богомильский М.Р., Гаращенко Т.И., Маркова Т.П. и др. Возможности иммунокоррекции при некоторых заболеваниях ЛОР-органов в детском возрасте // Актуальные вопросы оториноларингологии детского возраста и фармакотерапия болезней ЛОР-органов. – М.: РГМУ, 2001. – С. 165-171.
20. Бочарова И.И. Клинико-иммунологические варианты патологических состояний у новорожденных, родившихся у матерей с урогенитальной инфекцией (диагностика, прогнозирование, технологии ведения): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2008. – 44 с.
21. Булгакова В.А., Балаболкин И.И., Сенцово Т.Б. Острые респираторные инфекции у часто болеющих детей // Мед. совет. – 2007. – №3. – С. 34.

22. Ванина В.А. Принципы оздоровления часто болеющих детей // Вестник новых медицинских технологий, электронный журнал – 2017. – № 1. С. 241-244.

23. Внебольничная пневмония у детей: распространенность, диагностика, лечение, профилактика. Научно-практическая программа. – М.: Оригинал-макет, 2010 - 64 с.

24. Верещиков В.К., Борзунов В.М., Шемякина У.К. Современные иммуномодуляторы в лечении больных острыми респираторными заболеваниями, осложненными внебольничной пневмонией // Инфекционные болезни. – 2007. – Т. 5, №3. – С. 20-24.

25. ВОЗ. Информационный бюллетень №331 (ноябрь 2013г.) URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs331/ru/>.

26. Воробьев А.А., Бондаренко В.М., Лыкова Е.А. Микробиологические нарушения при клинической патологии и их коррекция бифидосодержащими пробиотиками // Вестн. РАМН. – 2004. – №2-3. – С. 13-17.

27. Гаймоленко И.Н., Цыбенова Б.Ц., Розенберг В.Я. Иммуномодулирующая терапия у детей с хроническими воспалительными заболеваниями легких // Педиатрия. – 2004. – №2. – С. 107.

28. Гаращенко Т.И. Результаты многоцентрового исследования применения ИРС 19 для профилактики ЛОР-заболеваний у часто болеющих детей // Детский доктор. – 2001. – №2. – С. 1-4.

29. Гаращенко Т.И., Богомильский Г.А., Маркова Т.П. Бактериальные иммунокорректоры в профилактике заболеваний верхних дыхательных путей и уха у часто болеющих детей // Consilium medicum. Педиатрия. – 2002. – Т. 4, №3. – С. 7-14.

30. Гаращенко Т.И. Применение топических иммуномодуляторов в группе часто болеющих детей // Пути повышения эффективности медицинской помощи детям: Материалы 10-го съезда педиатров России (Стенограмма доклада). – М., 2004. – С. 61.

31. Гаращенко Т.И. Бактериальные лизаты для местного применения в профилактике и лечении хронических аденоидитов у детей // Вопр. соврем. педиатр. – 2007. – Т. 5, №1. – С. 92-96.

32. Гаращенко Т.И., Гаращенко М.В., Овечкина Н.В., Кац Т.Г. Клинико-иммунологическая эффективность Имудона у часто и длительно

болеющих детей с патологией лимфоглоточного кольца // Педиатрия. – 2009. – Т. 88, №5. – С. 98-104.

33. Геппе Н.А., Малахов А.В., Волков И.К. и др. К вопросу о дальнейшем развитии научно-практической программы по внебольничной пневмонии у детей. Рус.мед.журн. 2014; 22:3 С. 188-193.

34. Геппе Н.А., Розина Н.Н., Козлова Н.В. и др. Рациональная антибактериальная терапия при внебольничной пневмонии у детей// Клин.неотл.пед. 2015; 1:1 С. 24.

35. Дворецкий Л.И., Яковлев С.В. Ошибки антибактериальной терапии инфекций дыхательных путей в амбулаторной практике // Инфекции и антимикроб. терапия. – 2001. – №3. – С. 51.

36. Джубатова Р.С., Умарова З.С., Алимов З.С., Гулямов Р.А. Критерии риска по показателям крови и физического развития как факторы хронизации патологического процесса у часто болеющих детей // Педиатрия. – 2002. – №3-4. – С. 74-77.

37. Дзяк Г.В., Грищенко И.И., Шостакович-Корецька Л.Р., Залевський В.И. Диагностика и лечение дисбактериоза кишечника у детей и взрослых: Метод. рекомендации. – Днепрпетровск. – 2000. – 32 с.

38. Доклад о состоянии здоровья детей в Российской Федерации (по итогам Всероссийской диспансеризации 2002 г.). – М.: МЗ РФ, 2003. – 96 с.

39. Даукш И.А., Муратходжаева А.В. Эффективность применения некоторых иммуномодуляторов у часто болеющих детей дошкольного возраста // Педиатрия. – 2002. – №3-4. – С. 114-116.

40. Даукш. И.А., Муратходжаева А.В. Особенности клиники и течения пневмонии на фоне врожденной патологии // Педиатрия. – 2016. – №2. С. 114-115.

41. Дроздова М.В., Тимофеева Г.И., Тырнова Е.В. и др. Оценка последствий местной иммуностимуляции препаратом Имудон при хроническом тонзиллите у детей // Рос. вестн. перинатол. и педиатр. – 2002. – №3. С. 50-54.

42. Егорова Н.Б., Семенов Б.Ф., Курбатова Е.А., Ефремова В.Н. и др. Иммунопрофилактика бактериальной поликомпонентной вакциной (ВП-4) острых респираторных заболеваний у детей в дошкольных учреждениях // Журн. микробиол. – 2001. – №3. – С. 46-49.

Оптимизация лечения респираторной патологии у часто болеющих детей

43. Зайцева О.В. Часто болеющие дети: некоторые аспекты профилактики и лечения // *Consilium medicum. Педиатрия.* – 2004. – №3. – С. 3-7.
44. Заплатников А.Л., Коровина Н.А. Часто болеющие дети: современное состояние проблемы // *Вопр. практ. педиатр.* – 2008. – №5. – С. 103-109.
45. Заплатников А.Л., Гирина А.А. К проблеме «Часто болеющих детей» // *Педиатрия.* – 2015. – №1. – С. 217-218.
46. Захарова И.Н., Сугян Н.Г. Антибиотико-ассоциированные диареи у детей и их профилактика // *Рос. вестн. перинатол. и педиатр.* – 2009. – №5. – С. 45-52.
47. Звягинцева Т.Д., Шаргород И.И., Мирзоев Л.А. и др. Дисбактериоз тонкого и толстого кишечника, его патогенетическое лечение: Метод. пособие. – Харьков, 2000. – 24 с.
48. Земсков А.М., Земсков М.А., Золоедов В.И., Припулина Ю.Г., Болотских В.И. Возможности коррекция типовых реакций иммунной системы при различных патологических процессах // *Журн. теорет. и практ. медицины.* – 2004. – Т. 2, №1. – С. 13-18.
49. Земсков А.М., Передерий В.Г., Земсков В.М., Бычкова Н.Г. Иммунокорректирующие нуклеиновые препараты и их клиническое применение. – Киев: Здоровья, 1994. – 232 с.
50. Зиновьева Н.В., Давыдова Н.В., Щербина А.Ю. и др. Часто болеющие дети: Мифы и реальность // *Аллергол. и иммунол. в педиатрии.* – 2005. – Т. 4. – С. 26-30.
51. Зубков В., Рюмина И.И., Евтеева Н.В., Припутневич Т.В., Митрохин С.Д., Тютюнник В.Л. Обзор потребления антимикробных препаратов у новорожденных с инфекционно-воспалительными заболеваниями // *Рос. вестн. перинатол. и педиатр.* – 2013. – №2. – С. 12-16.
52. Зуфаров А.А. Дифференциально-диагностические мероприятия и прогнозирование тенденций развития процесса при острых воспалительных заболеваниях у детей // *Мед. журнал Узбекистана.* – 2016. – №2. С. 42-47.
53. Ибрагимова Ф.М., Муратходжаева А.В. Сравнительная эффективность комплексного подхода к лечению дисбактериоза

кишечника и железодефицитной анемии у детей // Журн. теорет. и клин. медицины. – 2010. – №1. – С. 53-55.

54. Ибрагимов Ф.А., Убайдуллаева О.Х., Бобоназаров Б.Н., Ибрагимов Д.Ф. Частота развития пневмоний у детей с острой респираторной вирусной инфекции // Педиатрия. – 2014. – №1-2. С.14-17.

55. Ильенко Л.И., Бомбардилова Е.П., Харитонов Н.А. и др. Роль и место цитохимического метода исследования в подборе и оценки эффективности терапии у новорожденных с перинатальным поражением ЦНС // Педиатрия. – 2005. – №1. – С. 37-41.

56. Ильенко Л.И., Цыпин Л.Е., Гребенников В.А., Коваль Г.С., Соловьева О.А., Житова Е.П. Альтернативные подходы к ведению новорожденных с дыхательными нарушениями на фоне внутриутробного инфицирования // Педиатрия. – 2011. – Т. 90, №2. – С. 85-86.

57. Карпова О.Ю., Аксенова В.А., Мизерницкий Ю.Л. Бактериальные лизаты в комплексе реабилитационных мероприятий у детей из группы риска по развитию туберкулеза // Детские инфекции. – 2008. – №1. – С. 59-62.

58. Камалов З.С., Рахманкулова З.Ж. Особенности становления иммунной системы у новорожденных в норме и при внутриутробных инфекциях в раннем неонатальном периоде // Методические рекомендации. Ташкент 2011. 15 с.

59. Камиров А.И., Ахмедова Д.И., Тураева Н.К. Состояние и перспектива развития педиатрической службы в Республике Узбекистан // Педиатрия. – 2002. – № 2. – С. 5-7.

60. Каримов У.А. Состояние медицинского обслуживания детского населения в сельских врачебных пунктах в Узбекистане // Вопр. соврем. педиатр. – 2004. – №1. – С. 184-185.

61. Каримова Н.И., Арсланова Г.Н. Актуальные проблемы профилактики и лечения часто болеющих детей // Педиатрия. – 2014. – №1-2. С. 97-101.

62. Каримджанов И.А., Исканова Г.Х., Исраилова Н.А. Ступенчатая терапия внебольничной пневмонии у детей. Здоровье ребенка. 2014; 3, С. 70-73.

63. Каримджанов И.А., Исканова Г.Х., Исраилова Н.А. Умумий амалиёт шифокори амалиётда болалар ўткир зотилжами // Педиатрия. – 2016. – №2. С. 111-112.

Оптимизация лечения респираторной патологии у часто болеющих детей

64. Касохов Т.Б., Шляйхер А.Н., Мерденова З.С., Битакова М.Р., Дзгоева И.С. Особенности показателей иммунного статуса у новорожденных недоношенных детей с инфекционно-воспалительными заболеваниями // Рос. вестн. перинатол. и педиатр. – 2013. – №3. – С. 98-100.
65. Кладова О.В., Харламова Ф.С., Щербакова А.А. и др. Результаты применения ИРС 19 (бактериального лизата) у часто болеющих детей с синдромом крупа и другими поражениями бронхолегочной системы // Детский доктор. – 2001. – №4. – С. 16-18.
66. Клинико-организационное руководство по оказанию медицинской помощи больным, с внебольничной пневмонией // Территориальный стандарт. – Екатеринбург: Министерство здравоохранения Свердловской области, 2004. – 46 с.
67. Козлова Л.В., Мизерницкий Ю.Л., Галкина У.В. Антибактериальная терапия внебольничной пневмонии у детей // Рос. вестн. перинатол. и педиатр. – 2005. – №3. – С. 9-13.
68. Козлов И.Г., Тимаков М.А. Иммунотерапия: вчера, сегодня, завтра // Педиатрия. – 2009. – Т. 87, №4. – С. 143-146.
69. Комилов А.И., Махмудова Д.И., Ахмедова М.Н., Каримов У.А. Республикада болаларнинг касалланиши ва улимнинг ахволи ва уларни камайтириш чора-тадбирлари тугрисида // Вестн. врача общ. практ (Самарканд). – 2002. – №2. – С. 8-11.
70. Конова О.М., Дмитриенко Е.Г., Давыдова И.В. Часто болеющие дети. Взгляд физиотерапевта // Педиатрическая фармакология. 2012. Т.9. №4. С. 95-98.
71. Конь И.Я., Абольян Л.В., Фатеева Е.М. Рациональное вскармливание и здоровье детей // Вопр. детской диетол. – 2004. – Т. 2, №4. – С. 38-41.
72. Копанев Ю.А., Соколов А.Л. Дисбактериоз кишечника: микробиологические, иммунологические и клинические аспекты микробиологических нарушений у детей. – М.: МНИИ педиатрии и детской хирургии, 2002.-148 с.
73. Коровина Н.А., Леписева И.В., Заплатникова Л.В., Суздаленков А.В., Иванов В.А. Клинико-иммунологическая эффективность имудона у часто и длительно болеющих детей с патологией лимфоузлов // Педиатрия. – 2009. – Т. 88, №5. – С. 104-109.

74. Коршунова Е.В., Сорока Н.Д., Орлова Н.В. Особенности антибактериальной терапии внебольничных пневмоний у детей // Рос. вестн. перинатол. и педиатр. – 2008. – №1. – С. 37-41.

75. Костиков М.П. Иммунокоррекция в педиатрии. – М., 2001. – С. 64-110.

76. Котлуков В.К., Бычков В.А., Кузьменко Л.Г., Блохин Б.М. Упорно рецидивирующая обструкция бронхов у часто болеющих детей раннего возраста без атопии // Педиатрия. – 2006. – №5. – С. 42-47.

77. Краснов М.В., Краснов В.М. Часто болеющие дети: как защитить ребенка? // Вопросы современной педиатрии. 2010. Т.9, №2. С. 161 – 164.

78. Кривоустов С.П. Современные аспекты дисбактериоза кишечника у детей и подходы к его коррекции: Лекция для врачей. – Киев, 2001. – 24 с.

79. Латышева Т.В., Щербакова О.А. Новые возможности направленной иммунологической коррекции на примере отечественного иммуномодулятора галавит // Рос. аллергол. журн. – 2004. – №1. – С. 77-81.

80. Латыпова Ш.А., Юлдашева Г.Г. Активность цитокинов у детей раннего возраста острым и рецидивирующим обструктивным бронхитом. Педиатрия. – 2009. – №1. С. 17-21.

81. Левина А.С., Бабаченко И.В., Скрипченко Н.В., Имянитов Е.Н. Этиологическая структура заболеваний у часто болеющих детей в зависимости от возраста // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2017. – №2. – С. 72-77.

82. Лобзин Ю.В., Васильев В.В., Скрипченко Н.В. и др. Актуальные вопросы врожденных инфекций в России // Журн. инфектол. – 2010. – Т. 2, №2. – С. 14-24.

83. Лучанинова В.Н., Транковская Л.В., Зайко А.А. Характеристика и взаимосвязь элементного статуса и некоторых иммунобиологических показателей у детей, часто болеющих острыми респираторными заболеваниями // Педиатрия. – 2004. – №4. – С. 22-26.

84. Мазурин А.В., Воронцов И.М. Пропедевтика детских болезней. – М.: Медицина, 2000. – С. 35-41.

85. Макарова З.С., Голубева Л.Г. Оздоровление и реабилитация часто болеющих детей в дошкольных учреждениях. – М.: Владос, 2004. – С. 113-118.

86. Маланчева Т., Зиятдинова Н., Ахмадиева Л. Проблема часто болеющих детей на современном этапе // Фарм. вестн. – 2009. – №11. – С. 112-114.

87. Маркелова Е.В. Система цитокинов у больных с острыми повреждениями легких и клинико-иммунологическое обоснование терапии лейкинфероном: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Владивосток, 2000. – С. 10-12.

88. Маркова Т.П., Чувиров Д.Г., Гаращенко Т.И. Механизм действия и эффективность Бронхо-мунала в группе длительно и часто болеющих детей // Иммунология. – 1999. – №6. – С. 49-52.

89. Маркова Т.П., Чувиров Д.Г., Гаращенко Т.И. Механизм действия ИРС 19 в группе длительно и часто болеющих детей // Иммунология. – 2000. №5. – С. 56-59.

90. Маркова Т.П., Чувиров Д.Г. Применение топических иммуномодуляторов в группе длительно и часто болеющих детей // Иммунокоррекция в педиатрии; Под ред. М.В. Костинова. – М., 2001. – С. 91-99.

91. Маркова Т.П., Чувиров Д.Г. Длительно и часто болеющие дети // Рус. мед. журн. – 2002. – Т. 10, №3. – С. 125-129.

92. Маркова Т.П. Иммуностропные препараты в клинической практике // Практическое руководство по клинической иммунологии и аллергологии; Под ред. Р.М. Хаитова. – М., 2003. – С. 31-45.

93. Маркова Т.П., Лусс Л.В., Хорошилова Н.В. Практическое пособие по клинической иммунологии и аллергологии; Под ред. Р.М. Хаитова. – М.: Торус Пресс, 2005. – С. 14-21.

94. Маркова Т.П., Чувиров Д.Г. Лечение и профилактика респираторных инфекций // Рус. мед. журн. – 2005. – №27(13). – С. 74.

95. Махмудова Д.И., Низамов Ф.Ф., Махмудов Ж.Ю. Мониторинг физического развития детей до 2-х лет в учреждениях первичного звена здравоохранения: Информ. письмо. – Ташкент, 2006. – С. 4.

96. Махмудова Д.И. Программа по борьбе с острыми респираторными заболеваниями // Пробл. биол. и медицины. – 2008. – №2. – С. 24-26.

97. Международная классификация болезней. Десятый пересмотр (МКБ 10). – Русско-узбекское издание. – Ташкент, 2004.

98. Мейхолл К.Г. Внутрибольничные инфекции. – М.: Москва, 2009. – 259 с.

99. Мельникова И.М., Марушков В.И., Цыганова Л.А. Клиническая эффективность нуклеиата натрия в комплексе восстановительного лечения у детей с частыми заболеваниями органов дыхания (краткое сообщение) // Рос. вестн. перинатол. и педиатр. – 2005. – №3. – С. 24-25.

100. Мельникова И.М. Система дифференцированного комплексного восстановительного лечения детей с частыми заболеваниями органов дыхания на основе направленной коррекции иммунного и метаболического статуса: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Воронеж, 2007. – 48 с.

101. Мельникова И.М., Мизерницкий Ю.Л., Марушков В.И., Доровская Н.Л. Клинические и социальные аспекты часто болеющих детей // Здоровье и здоровый образ жизни: состояние и перспективы (медико-психологические, социальные, правовые и экологические аспекты). – Смоленск, 2007. – С. 219-222.

102. Меркулова Е.П., Прозоровская К.Н., Бабаян С.С., Лилякова Г.В. Состояние гуморальных защитных механизмов среднего уха при остром гнойном отите у детей раннего возраста // Вестн. оториноларингол. – 2000. – №2. – С. 51-52.

103. Меньшикова Л.В., Совалкин В.И. Опыт диагностики и лечения микоплазменной пневмонии // Рус. мед. журн. – 2006. – №3. – С. 1603-1608.

104. Мизерницкий Ю.Л., Царегородцев А.Д., Корсунский А.А. Состояние пульмонологической помощи детям и ближайшие задачи Детского научно-практического пульмонологического центра Минздрава РФ // Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. – М., 2003. – С. 18-24.

105. Мизерницкий Ю.Л., Царегородцев А.Д. Что скрывается за диагнозом «Рецидивирующий бронхит» у детей? // Рос. вестн. перинатол. и педиатр. – 2003. – №6. – С. 31-33.

106. Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М. Частые острые респираторные заболевания у детей: Современные представления // Рос. вестн. перинатол. и педиатр. – 2009. – №3. – С. 21-24.

Оптимизация лечения респираторной патологии у часто болеющих детей

107. Мирзалиев Б.Б., Алишеров А.Ш., Курманов Р.А. Проблемы лекарственной резистентности микроорганизмов // Журн. теорет. и клин. медицины. – 2005. – №2. – С. 85-88.

108. Муминова З.А., Саиджалилова Д.Д. Особенности течения беременности и родов у женщин, перенесших острые респираторные инфекции // Мед. журнал Узбекистана. – 2016. - №2. С. 33-36.

109. Муратходжаева А.В., Даукш И.А., Хакимова У.Р., Алиев А.Л., Мирхаликова Д.И. Применение иммуномодулирующей терапии в комплексном лечении часто болеющих детей // Педиатрия. – 2014. – №1-2. С. 109-111.

110. Мухаммеджанова Д.К., Азимджанова М.М. Клинико-иммунологическая характеристика сепсиса у недоношенных детей, родившихся у матерей группы «риска» на внутриутробное инфицирование плода и новорожденного // Педиатрия. – 2001. – №1. – С. 17-20.

111. Мухаммедова Х.Т., Носиченко Л.Е., Мансурова Ф.З. и др. Особенности течения, диагностики и лечения микоплазменной пневмонии у детей раннего возраста // Журн. теорет. и клин. медицины. – 2008. – №1. – С. 74-77.

112. Мухаммедова П.И., Миррахимова М.Х., Салимова Д.Р. Клинико-иммунологические изменения при острой пневмонии у детей // Мед. журн. Узбекистана. – 2004. – №3. – С. 87-90.

113. Мухитдинов У.Б., Камалов З.С. Изучение иммунного статуса и метод иммунотерапии при хроническом гнойном среднем отите у детей // Журн. теорет. и клин. медицины. – 1999. – №1. – С. 100-103.

114. Мухитдинов У.Б., Кирсанов В.Р. Использование препарата ИРС 19 при лечении риносинусита у детей с хроническим гнойным средним отитом // Журн. теорет. и клин. медицины. – 2005. – №2. – С. 62-65.

115. Назиров Ф.Г. Состояние и перспективы развития педиатрической службы в свете реализации Государственной программы «Реформирование здравоохранения и здоровое поколение» // Педиатрия. – 2000. - №2-3.С. 8-13.

116. Намозова Л.С., Ботвиньева В.В., Торшхоева Р.М. и др. Часто болеющие дети мегаполисов: лечение и профилактика острых респираторных инфекций // Педиатрическая фармакол. – 2005. – №1. – С. 3-7.

117. Намозова Л.С., Ботвиньева В.В., Торшхоева Р.М. и др. Иммунокорректирующая терапия часто болеющих детей мегаполисов. – М., 2005. 24 с.

118. Научно-практическая программа Союза педиатров России «Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика». – М., 2002. – 73 с.

119. Нетребенко О.К. Отдаленные последствия характера вскармливания детей на ранних этапах развития // Педиатрия. – 2005. – №5. – С. 29-32.

120. Низамов Ф.Ф. Результаты внедрения комплексной медико-социальной программы по эффективному содействию росту и развитию детей до 2 лет в Кашкадарьинской и Сурхандарьинской областях // Журн. теорет. и клин. медицины. – 2006. – №3. – С. 59-63.

121. Низамиддинов И.Н., Страчунский Л.С., Шарипова М.Х. Болалар пневмонияларининг антибактериал терапияси: Услубий кулланма. – Тошкент, 2001. – 18 с.

122. Николаева Н.В., Анохин В.А., Бондаренко В.М., Галеева О.П. Лекарственная устойчивость *Staphylococcus aureus*, выделенных у детей с дисбактериозом кишечника // Журн. микробиол. – 2001. – №1. – С. 9-13.

123. Николаева Н.В., Болотова Н.В., Зотова Ю.А., Владимирова Е.В. Роль динамической магнитотерапии в реабилитации часто болеющих детей // Педиатрия. – 2008. – Т. 87, №2. – С. 56-61.

124. Николаева Н.В., Анохин В.А., Айнутдинова И.А. Кишечная микрофлора у здоровых детей раннего возраста // Рос. вестн. перинатол. и педиатр. – 2009. – №2. – С. 30-32.

125. Новокшонов А.А., Тихонова О.Н., Соколова Н.В. и др. Сравнительная эффективность этиотропной терапии острых кишечных инфекций у детей 5-нитрофуранами // Детские инфекции. – 2005. – №1. – С. 49-52.

126. Обольская Н.М. Эффективность поликомпонентной вакцины при иммунотерапии детей с частыми острыми респираторными заболеваниями, сопровождающимся синдромом бронхиальной обструкции // Журн. микробиол. – 2000. – №1. – С. 60-63.

127. Опыт применения Рибомунила в Российской педиатрической практике: Пособие для педиатра; Под ред. С.М. Харит. – М., 2002. – 168 с.

Оптимизация лечения респираторной патологии у часто болеющих детей

128. Орзиев С.Х. Роль местного иммунитета в формировании хронического гнойного среднего отита у детей // Журн. теорет. и клин. медицины. – 2005. – №1. – С. 81-84.
129. Осипенко М.Ф., Бикбулатов Е.А. Антибиотикоассоциированная диарея // Фарматека. – 2007. – №13. – С. 89.
130. Петров Р.В. Иммунология. – М.: Москва, 1987. – 416 с.
131. Петров Р.В., Чередеева А.Н., Ковальчук Л.В. Проблемы клинической иммунологии на современном этапе // Иммунология. – 2004. – №6. – С. 9-10.
132. Постникова Е.А., Пикина А.П., Кафарская Л.И., Ефимова Б.А. Изучение качественного и количественного состава микрофлоры кишечника у клинически здоровых детей в раннем возрасте // Журн. микробиол. – 2004. – №1. – С. 62-64.
133. Рабинович И.М., Рабинович О.Ф. Опыт клинического применения препарата Имудон при лечении заболеваний слизистой оболочки рта // Клин. стоматол. – 2000. – №2. – С. 64-65.
134. Рахманкулова З.Ж., Камалов З.С., Арипова Т.У. Внутриутробные инфекции у новорожденных (вопросы клиники, иммунодиагностики и иммунокоррекции) // Монография. Ташкент. «TAMADDUN», 2016. 240 с.
135. Романцев М.Г., Ершов Ф.И. Часто болеющие дети. Современная фармакотерапия. – 2-е изд. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 352 с.
136. Романцов М.Г., Мельникова И.Ю. Часто болеющие дети: актуальная проблема педиатрии // Успехи современного естествознания. 2014. №10. С. 16-18.
137. Румянцев А.Г., Щербина А.Ю. Эффективность препарата галавит у часто и длительно болеющих детей старше 6 лет // Рос. вестн. перинатол. и педиатр. – 2008. – №6. – С. 76-77.
138. Савенкова М.С., Афанасьева А.А., Минасян В.С., Тюркина С.И. Профилактика и лечение респираторных заболеваний у часто болеющих детей топическими бактериальными лизатами // Вопр. соврем. педиатр. – 2009. – Т. 8, №6. – С. 92-95.
139. Самсыгина Г.А. Пневмония у детей // Пневмония. – М.: Экономика и информатика, 2002. – С. 198-218.
140. Самсыгина Г.А. Особенности становления биоценоза кишечника и кишечный дисбактериоз // Леч. врач. – 2003. – №5. – С. 3-7.

141. Самсыгина Г.А. Часто болеющие дети: Проблемы патогенеза, диагностики и терапии // Педиатрия. – 2005. – №1. – С. 66-73.
142. Самсыгина Г.А. Инфекции респираторного тракта у детей раннего возраста. – М., 2006. – С. 215-219.
143. Самсыгина Г.А., Коваль Г.С. Часто болеющие дети. Проблемы диагностики, патогенеза и терапии // Детский врач. – 2008. – №6. – С. 5-10.
144. Самсыгина Г.А., Коваль Г.С. Часто болеющие дети. Проблемы диагностики, патогенеза и терапии // Педиатрия. – 2009. – №1. – С. 29-30.
145. Самсыгина Г.А. О рецидивирующей инфекции респираторного тракта у детей // Педиатрия. – 2012. – Т. 91, №2. – С. 3-5.
146. Самсыгина Г.А. Проблема часто болеющих детей в педиатрии // Педиатрия. – 2015. – №1. – С. 211-214.
147. Сапожников В.Г. Избранные главы детских болезней. Монография. Издание 3-е, дополненное. Тула: Полиграфинвест, 2015. 292 с.
148. Сапожников В.Г. Избранные главы детских болезней. Монография. Издание 4-е, дополненное. Тула: Полиграфинвест, 2016. 298 с.
149. Симованьян Э.Н., Денисенко В.Б., Григорьян А.В. Часто болеющие дети: Оптимизация программы лечения // Педиатрия. – 2007. – №4. – С. 79-81.
150. Синопальников А.И. Макролиды в лечении внебольничных инфекций нижних дыхательных путей // Consilium medicum. Пульмонология. – 2004. – Приложение. – С. 10.
151. Скачкова М.А., Карпова Е.Г., Тарасенко Н.Ф. и др. Состояние здоровья детей дошкольного возраста в условиях экологического неблагополучия // Рос. педиатр. журн. – 2005. – №3. – С. 11-15.
152. Смирнова И.Е., Шакина Л.Д. и др. Физиологическое значение легочного сурфактанта в определении биомеханических свойств легочной ткани // Рос. педиатр. журн. – 2001. – №5. – С. 46-49.
153. Сотникова А.В., Сотникова Н.Ю., Кудряшова А.В. и др. Цитокиновый профиль новорожденных с инфекционно-воспалительной патологией // Фундамент. исследования. – 2004. – №1. – С. 85-86.
154. Солдатова И.Г. Роль провоспалительных цитокинов, рецепторного антагониста интерлейкина-1 в диагностике и лечении

Оптимизация лечения респираторной патологии у часто болеющих детей

бактериальных инфекций у новорожденных: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2003. – 24 с.

155. Солнева У.Х., Муминова З.А. Анализ течения бронхопневмонии у беременных в III триместре гестации и её исходы // Мед. журнал Узбекистана. – 2016. – №4. С. 14-17.

156. Сорокулова И.Б., Сафронова Л.А., Виноградов В.П. и др. Коррекция биоспорином нарушений микробиоценоза кишечника у новорожденных детей (краткое сообщение) // Рос. вестн перинатол. и педиатр. – 2008. – №5. – С. 17-19.

157. Спичак Т.В., Ким С.С., Катосова Л.К. Критерии диагностики и соответствие лечения внебольничных пневмоний у детей современным стандартам// Вопросы диагностики в педиатрии. – 2010. – Т.2, № 6. – С. 31-34.

158. Страчунский Л.С., Белоусова Ю.Б., Козлова С.Н., Боргес М. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. – М., 2002. – С. 47-57, 79-83, 355-357.

159. Страчунский Л.С. Справочник по антимикробной терапии. – М.: МАКМАХ, 2006. – С. 279-282.

160. Страчунский Л.С., Кречкова О.И., Решедько Г.К. и др. Чувствительность к антибиотикам пневмококков, выделенных от здоровых детей из организованных коллективов // Клин. микробиол. и антимикроб. химиотерапия. – 2009. – Т. 1, №1. – С. 31-32.

161. Стручков П.В., Константинова Н.А., Лаврентьев В.В., Чучалин А.Г. Скрининг-тест для оценки патогенных свойств циркулирующих иммунных комплексов // Лаб. дело. – 1985. – Т. 7. – С. 410-412.

162. Султанова Н.С., Камалов З.С. Анализ показателей иммунологического статуса детей в зависимости от вида вскармливания и принципов ухода в динамике // Журнал теоретической и клинической медицины. – 2016. – №3. С. 81-83.

163. Сухоруков А.Л. Эффективность галавита в профилактике и лечении гнойно-воспалительных осложнений хирургической патологии органов брюшной полости // Воен.-мед. журн. – 2005. – №6. – С. 31-32.

164. Тарасова Г.Д. Секретолитическое лечение при воспалении дыхательных путей в детском возрасте // Леч. врач. – 2000. – №1. – С. 35-37.

165. Таранушенко Т.Е., Артамонова С.Ю., Гончарук З.Н. Профилактическая эффективность топического применения у здоровых детей из организованных коллективов смеси бактериальных лизатов // *Вопр. соврем. педиатр.* – 2007. – Т. 6, №5. – С. 41-44.

166. Таточенко В.К., Озерецковский Н.А. Вакцинопрофилактика. – М., 2001. – С. 24-28.

167. Таточенко В.К. Пневмония у детей: этиология и лечение // *Леч. врач.* – 2002. – №10. – С. 56-60.

168. Таточенко В.К. Иммунопрофилактика: Справочник. – М., 2003. – С. 168-170.

169. Таточенко В.К. Лечение ОРЗ у детей // *Леч. врач.* – 2005. – №7. – С. 7-23.

170. Таточенко В.К. Современные технологии в педиатрии и детской хирургии // *Материалы 5-го Российского конгресса.* – М., 2006. – С. 27-30.

171. Таточенко В.К. Открытые дискуссии по актуальным проблемам педиатрии. О продолжающемся применении антибиотиков в лечении респираторных вирусных инфекций у детей. Сокращенная стенограмма // *Рос. вестн. перинатол. и педиатр.* – 2007. – №5. – С. 74-82.

172. Таточенко В.К. К вопросу о симптоматическом лечении острых респираторных инфекций // *Педиатрическая фармакол.* – 2008. – №4. – С. 128-132.

173. Тахирова Р.Н. Значение социально-биологических факторов в формировании дыхательной недостаточности осложненной пневмоний у детей раннего возраста // *Педиатрия.* – 2015. – №1-2. С. 19-20.

174. Турсунова Н.Э., Турдыева Д.Э., Ташмухамедова Б.Э. Динамика иммунной резистентности у новорожденных детей с инфекционно-воспалительным заболеванием органов дыхания // *Педиатрия.* – 2016. – №2. С. 13-15.

175. Тюрин Н.А., Кузьменко Л.Г. Детские болезни: Учеб. для вузов. – М.: РУДН, 2004. – 610 с.

176. Урсова Н.И. Тактика комплексной коррекции дисбактериоза кишечника у детей: оптимальное место энтерофурила // *Фарматика.* – 2008. – №1. – С. 33-37.

177. Усейнова Н.Н., Шовкун В.А., Мизерницкий Ю.Л. Роль нейроэндокринных процессов в формировании адаптационных реакций у детей раннего возраста, часто и длительно болеющих респираторными

Оптимизация лечения респираторной патологии у часто болеющих детей
заболеваниями // Рос. вестн. перинатол. и педиатр. – 2009. – №3. – С. 29-33.

178. Учайкин В.Ф. Решенные и нерешенные проблемы инфекционной патологии у детей // Педиатрия. – 2004. – №4. – С. 7-11.

179. Учайкин В.Ф. Острые кишечные инфекции у детей: Учеб.-метод. пособие. – М., 2007. – 113 с.

180. Файзиев Х.Н., Файзиев А.Р., Нишанбаев Р.Т. Бактерицидные свойства нейтрофилов и макрофагов крови при острой и затяжной пневмонии, осложненной нейротоксикозом, острой дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточностью и диссеминированным свертыванием крови, у детей раннего возраста // Мед. журн. Узбекистана. – 2009. – №5. – С. 11.

181. Фазилова А.А., Эткина Э.И., Каюмов Ф.А. Клинико-иммунологическая характеристика детей раннего возраста с дисбактериозом кишечника // Рос. педиатр. журн. – 2005. – №5. – С. 45-47.

182. Флуер Ф.С., Бродина Н.С., Прохоров В.Я. и др. Частота встречаемости энтеротоксигенных штаммов *Staphylococcus aureus* при дисбактериозе кишечника // Журн. микробиол. – 2006. – №6. – С. 3-6.

183. Флуер Ф.С., Прохоров В.Я., Бродина Н.С., Логинова О.Г. Мониторинг энтеротоксигенности *Staphylococcus aureus* при диагностике дисбактериозов кишечника у детей // Педиатрия. – 2008. – Т. 87, №6. – С. 56-59.

184. Харитонов Л.А., Исрофилова О.Е. Опыт применения циклоферона в комплексной терапии рекуррентных инфекций респираторного тракта у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – №3. – С. 98-103.

185. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. «Иммуномодуляторы: механизм действия и клиническое применение» // Иммунология. – 2003. – №4. – С. 196-203.

186. Худайназарова С.Р., Ражапова Н.Р., Киличева Т.А. 6-11 ёшдағни болаларда нафас йўллари касалликлари ва улардаги иммунологик ўзгаришлар // Педиатрия. – 2014. – №.1-2. С. 35-37.

187. Царегородцев А.Д. Открытые дискуссии по актуальным проблемам педиатрии // Рос. вестн. перинатол. и педиатр. – 2007. – №5. – С. 74-77.

188. Цыбулькин Э.К. Сепсис в свете современных иммунологических воззрений. – СПб: Любович, 2002. – С. 21-27.
189. Шабалов И.П. Неонатология. – Т. 2. – М., 2004. – 640 с.
190. Шабалов Н.П. Неонатология. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – С. 138-198.
191. Шабалов Н.П. Общебиологическая проблема: закономерности и последствия перинатального инфицирования человека // Педиатрия. – 2012. – Т. 91, №3. – С. 27-30.
192. Шамсиев Ф.С., Латипова Г.Г. Особенности иммунологической реактивности у детей при пневмонии на фоне перинатального поражения нервной системы // Педиатрия. – 2018. – №1. – С. 13-16.
193. Шамсиев Ф.С., Дивеева А.С., Амилова Х.У. Часто болеющие дети: Метод. рекомендации. – Ташкент, 2007. – 22 с.
194. Шамсиев Ф.М., Каримов У.А., Хайдарова М.М. Иммунокорректирующие препараты и их применение. – Ташкент, 2005. – С. 4-5.
195. Шамсиев Ф.М., Каримов У.А., Хайдарова М.М. Часто болеющие дети. – Ташкент: Зар калам. – 2005. – 180 с.
196. Шамсиев Ф.М., Хайдарова М.М., Расулов С.К., Мусаходжаева Д.А. Эффективность витаминно-минерального комплекса в терапии детей с заболеваниями органов дыхания: Метод. рекомендации. – Ташкент, 2007. – С. 10-13.
197. Шамсиев Ф.М., Мусажанова Р.А., Мирсалихова Н.Х., Азизова Н.Д., Каримова Н.И., Узакова Ш.Б. Иммунокорректирующая терапия детей с рекуррентным течением обструктивного бронхита и бронхиальной астмы // Педиатрия – 2017. – №4. – С. 106-110.
198. Шамсиев Ф.М., Каримова Н.И. Особенности критериев прогнозирования бронхиальной астмы у детей // Педиатрия – 2016. – №1. С. 118-120.
199. Шарапова М.Х., Низомиддинов И.Н. Болаларда шифохонадан ташкари пневмониялар ва уларни антибактериал даволашнинг узига хос хусусиятлари // Журн. теорет. и клин. медицины. – 2001. – №4. – С. 69-75.
200. Шарапова М.Х., Низаметдинов И.Н., Файзиева З.К. Внебольничные пневмонии у детей, обусловленные «внутриклеточными возбудителями»: Метод. рекомендация. – Ташкент, 2003. – С. 15-17.

201. Шарипова М.К., Исамухамедова М.Т. Некоторые показатели иммунологической реактивности при внутриутробных инфекциях у детей раннего возраста // Физиол. и патол. иммунной системы. Иммунофармакогеномика (Москва). – 2009. – №12. – С. 7-12.

202. Шахова Е.Г., Малова Т.В. Синупрет в комплексной терапии воспалительных заболеваний околоносовых пазух // Рос. оториноларингол. – 2005. – №3. – С. 89-91.

203. Шевелева С.А., Куваева И.Б., Флуер Ф.С., Кузнецова Г.Г. Энтеротоксинообразование представителей условно-патогенной микрофлоры кишечника как диагностический тест при дисбактериозах кишечника // Вопр. питания. – 2002. – №3. – С. 23-27.

204. Шелепова О.Г. Микрофлора кишечника и железodefицитная анемия у практически здоровых детей // Инфекция, иммунитет и фармакология. – 2004. – № 1. – С. 40-41.

205. Шервашидзе М., Барбадзе К. Эффективность препарата Рибомунал при респираторной патологии у часто болеющих детей // Журн. теорет. и клин. медицины. – 2005. – №2. – С. 66-69.

206. Шмелева Н.М., Сидорова В.П., Свиридов И.В. Клиническая эффективность ИРС 19 у больных с часто рецидивирующей стабильной ХОБЛ // Рус. мед. журн. – 2006. – Т. 14, №22. – С. 23-26.

207. Щербакова Б.В. Эффективность использования поликомпонентной вакцины ВП-4 в терапии у часто болеющих детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2000. – 26 с.

208. Эргашев Н.Ш., Тулибаев Б.Р. Иммунокорректирующая терапия при комплексном лечении гнойно-воспалительных заболеваний у новорожденных // Педиатрия. – 2001. – №3. – С. 59-64.

209. Юзуп И.Б., Умарова З.С., Самойлова О.Н., Касымова Н.А. Внутриутробные инфекции в перинатальном периоде // Педиатрия. – 1999. – №1. С. 93-102.

210. Юшков В.В., Юшкова Т.А. Рациональное использование иммуномодуляторов у детей // Лечащий врач. – 2009. – №4. С. 55-59.

211. Ярцев М.Н., Яковлев К.П., Плахтиенко М.В. Клинико-лабораторная оценка иммунитета у детей и подходы к иммуномодулирующей терапии // Consilium medicum. Педиатрия. – 2006. – №1. – С. 26-30.

212. Akikusa J.D., Kemps A.S. Clinical correlates of response to pneumococcal immunization. // *J. Paediatr. Child Health.*, 2008; 37(4) P. 382.
213. Alvis-Zakzuk N.J., Castañeda-Orjuela C., Díaz D.P., Castillo L. Inequalities on mortality due to acute respiratory infection in children: A Colombian analysis. *Biomedica.* - 2018. - 38(4). P. 586-593.
214. Bakunts G., Arakelyan A., Boyajyan A., Poghosyan A. Antigen composition of circulating immune complexes in the blood of patients with hemorrhagic strokes // *Westnik IAELPS.* - 2001. - Vol. 42, №6. - P. 97-99.
215. Barlett J.G. Antibiotic-associated diarrhea // *New Engl. J. Med.* - 2002. - Vol. 346. - P. 334.
216. Barbara J. Stroll. The Global Impact of Neonatal Infection. *Clinics in Perinatology.* 2010; 1 (24): - P. 1-21.
217. Benedictis F.M., Bush A. Recurrent lower respiratory tract infections in children // *BMJ.* - 2018. - Vol.7. - P.1-8.
218. Bellanti J.A., Zeligs D.J., Yung Hao P. Immunology of the Fetus and Newborn. *Haematology* // In *Avery's Neonatology*; Eds. M.G. Mac Donalds, M. Seshia, M. Mullett. - Lippincott Williamsr Wilkins, 2005. - P. 1139-1198.
219. Black R.E., Cousens S, Johnson HL, et al. Child Health Epidemiology Reference Group of WHO and UNICEF. Global, regional, and national causes of child mortality in 2012: a systematic analysis. *Lancet.* 2016; P. 375 (9730) 1969-1987.
220. Bossuyt X., Moens L., Van Hoeyveld E. et al. Coexistence of (Partial) Immune Defects and Risk of Recurrent Respiratory Infections // *Clin. Chem.* - 2007. - Vol. 53. - P. 124-130.
221. Bousquet J., Fiocchi A. Prevention of recurrent respiratory tract infections in children using a ribosomal immunotherapeutic agent a clinical review // *Paediatr.* - 2006. - Vol. 8, №4. - P. 235-243.
222. Boyle P., Bellanti J. Meta-analysis of pulished clinical trials of a ribosomal vaccine in prevention of respiratory infections // *Biodrugs.* - 2000. - Vol. 14, №6. - P. 389-408.
223. Buc M., Dzurilla M., Bucova M. Immunopathogenesis of bronchial asthma // *Arch. Immunol. Ther. Exp.* - 2009. - Vol. 57. - P. 331-344.
224. Cassano M., Cassano P., Luigi M. et al. Rhino-bronchial syndrome in children: patogenetic correlations and clinical-experimental aspects // *Int. J. Pediat. Otorhinolaryngol.* - 2006. - Vol 70, №3. - P. 507-513.

225. Cazzola Ed.M., Blasi F., Ewig S. Antibiotics and the lung // *Europ. Respir. Monogr.* – 2004. – Vol. 28, №9. – P. 268.

226. Cengic M., Rasic S. Importance of determination of circulating immune complexes in systemic lupus erythematosus // *Med. Arch.* – 2002. – Vol. 56. – P. 267-270.

227. Chambaz H. Etude Clinique Une immunotherapy polyvalentedans le traitement des parodontopathies // *Chir. Dent. France.* – 2004. – Vol. 44. – P. 41.

228. Correa N.B., Peretfilho L.A., Penna F.J. et al. A randomized formula controlled trial of *Bifidobacteriumlactis* and *Streptococcus thermophilus* for prevention of antibiotic-associated diarrhea infants // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 39. – P. 385.

229. Esposito S., Soto-Martinez M.E., Feleszko W., Jones M.H., Shen K.L., Schaad U.B. Nonspecific immunomodulators for recurrent respiratory tract infections, wheezing and asthma in children: a systematic review of mechanistic and clinical evidence // *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* – 2018. - 18(3). – P.198-209.

230. Esposito S., Patria M.F., Tagliabue C et al. CAP in children // *European Respiratory Monograph 63 Community-Acquired Pneumonia/ Eds J. Chalmers, M. Pletz, S. Aliberti.* 2014: P. 130-139.

231. Garsia A.M., Tadel S.A., Cao S. *Tell immunal Res* 2011 Mar 22 (2-3), Stiehm E.R., Ochs H.D., Winkelstein J.A. *Immunologic Disorders in Infant and Children.* 5th Ed. 2014. P. 99-177.

232. Grossens H., Ferech M., Vander Stichele R. et al. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a crossnational database study // *Lancet.* – 2005. – Vol. 365. – P. 579.

233. Guntur A. Role of immune response in sepsis and septic shock // *Inter. Immunoreahabil.* – 2002. – Vol. 4, №3. – P. 370-374.

234. Hay A.D., Anderson E., Ingle S., Beck C., Hollingworth W. Respiratory Tract Infections in Children in the Community: Prospective Online Inception Cohort Study // *Ann Fam Med.* – 2019. – Vol.1. – P. 14-22.

235. Hammour K.A., Jalil M.A., Hammour W.A. An exploration of parents' knowledge, attitudes and practices towards the use of antibiotics in childhood upper respiratory tract infections in a tertiary Jordanian Hospital // *Saudi Pharm J.* – 2018. – 26 (6). – P.780-785.

236. Jesenak M., Ciljakova M., Rennerova Z. et al. Recurrent Respiratory infections in Children – Definition, Diagnostic Approach, Treatment and Prevention. In: infectious Diseases, «Bronchitis»; I. Martin-Loeches ed. – Published, 2011. – Vol. 23. – P. 10.
237. Jirapinyo P., Densupsoontorn N., Thamonsiri N., Wongam R. Prevention of antibiotic-associated diarrhea in infants by probiotics // J. Med. Assoc. Thai. – 2002. – Vol. 85. Suppl. 2. – P. 739.
238. Jy S., Von Mutius T., Lau S. et al. The role of early childhood infectious diseases in the development of asthma up to school age. *Allergy S. // Clin. Immunol.* – 2001. – Vol. 13, №3. – P. 99-106.
239. Kavey R.E., Kaplan E.R.L. Resurgence of acute rheumatic fever (letter) // *Pediatrics.* – 2009. – Vol. 84. – P. 585-586.
240. Kallen AJ, Reed C, Patton M, Arnold KE, Finelli L, Hageman J. Staphylococcus aureus community-onset pneumonia in patients admitted to children's hospitals during autumn and winter of 2008-2010. *Epidemiology Infect.* 2015; 138 (5): P. 666-672.
241. Kimberly SS, Burton LH, Christa MG Community acquired pneumonia in children. *Am Fam Physician.* 2012; 86 (7): P. 661-667.
242. Lannero E., Wickman M., Pershagen G. et al. Maternal smoking during pregnancy increases the risk of recurrent wheezing during the first years of life (BAMSE) // *Respir. Res.* – 2006. – Vol. 7. – P. 3.
243. Lambert S.B., Ware R.S., Cook A.L., Maguire F.A. etc. Observational Research in Childhood Infectious Diseases (ORChID): a dynamic birth cohort study // *BMJ Open.* – 2012. – 2(6). – P. 1-24.
244. Lowe L.A., Simpson A., Woodcock A. et al. Wheeze phenotypes and lung function in preschool children // *Amer. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2005. – Vol. 171, №3. – P. 231-237.
245. Mackay I.R., Water J.V., Gershwin M.E. Autoimmunity: thoughts for the millennium // *Clin. Rev. Allergy Immunol.* – 2000. – Vol. 18, №1. – P. 87-117.
246. Mancini G., Carbonare A.O., Hageman's I.F. Immunochemical quantitation of antigens by single radial diffusion // *Immunochemistry.* – 1965. – №2. – P. 235.
247. Marin C. Yglycoproteinextraites de *Klebsiella pneumoniae*: un reactivate immunitare global F // *Theorie et pratique ther.* – 2002. – Vol. 34. – P. 98.

248. Maul J. Stimulation of immunoprotective mechanisms by OM. 85 BV. // *Respiration*. – 2004. – Vol. 61. – P. 8.
249. Mazeau G., Yavordios D. Immunotherapie et aphtose. A propos des 52 observations // *Gaz. Med. France*. – 2005. – Vol. 82, №22. – P. 2758.
250. Mc Cutcheon U., Fitzgerald M. The public health problem of acute respiratory illness in childcare // *J. Clin. Nurs*. – 2001. – Vol. 10, №3. – P. 10-305.
251. Mc Farland L.V. Diarrhea acquired in the hospital. *Gastroenterol // Clin. North. Amer.* – 2003. – Vol. 22. – P. 563.
252. Mila Enrique A. et al. *Rev. Inform // Spinach*. – 2007. – Vol. 20. – P. 17-21.
253. MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report Recommendations and Reports. Managing Acute Gastroenteritis Among Children Oral Rehydration, Maintenance, and Nutritional Therapy November. – 2003. – Vol. 52. – P. 16.
254. Mora R., Barbieri M. Preventive measure for otitis media in children with upper respiratory tract infections // *Int. S. Pediatr. Otorhinolaryngol.* – 2002. Apr. 25. – Vol. 63, №2. – P. 8-111.
255. Murray C.S., Simpson A., Custovic A. Allergens, viruses, and asthma exacerbations // *Proc. Amer. Thorac. Soc.* – 2004. – Vol. 1, №2. – P. 99-104.
256. Nangaku M., Couser W.G. Mechanisms of immune-deposit formation and the mediation of immune renal injury // *Clin. Exper. Nephrol.* – 2005. – Vol. 9. – P. 183-191.
257. Nezlin R.A. Quantitative approach to the determination of antigen in immune complexes // *J. Immunol. Methods*. – 2000. – Vol. 237. – P. 1-16.
258. Penders J., Thijs C., Vink C. et al. Factors Influencing the Compositions of the Intestinal Microbiota in Early Infancy // *Pediatrics*. – 2006. – Vol. 118, №2. – P. 511-521.
259. Pearaj L.O., Bernstein J.M. et al. Characteristics of secretory immune system in human middle ear: implications in otitis media // *J. Immunol.* – 2004. – Vol. 112, №2. – P. 488.
260. Rakoff-Nahoum S., Pagino J., Eslami-Varzaneh F. et al. Recognition of commensal microflora by toll-like receptors is required for intestinal homeostasis // *Cell*. – 2004. – Vol. 118. – P. 229-241.

261. Rerksuppaphol S., Rerksuppaphol L. Randomized controlled trial of probiotics to reduce common cold in schoolchildren // *Pediatr. Int.* – 2012. – Vol. 54, №5. – P. 682-687.
262. Robert-Gangneux F., Dardy M.-L. Epidemiology of and diagnostic strategies for toxoplasmosis // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2012. – Vol. 25, №2. – P. 264-296.
263. Romero R., Espinoza J., Chaiworapongsa T., Kalache K. Infection a prematurity and the role preventive strategies neonatology. – 2002. – Vol. 27, №4. – P. 259-274.
264. Rudely C.H., Fruhwirth V., Wick G., Wolf H. Immune response in the lungs following oral immunization with bacterial lysates of respiratory pathogens // *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* – 2004. – №1. – P. 150.
265. Rustall R.A., Maitin V. Prebiotics and synbiotics: towards the next generation // *Curr. Opin. Biotechnol.* – 2002. – Vol. 13, №5. – P. 490-496.
266. Sazawal S., Dhingra U., Hiremath G. et al. Prebiotic and probiotic fortified milk in prevention of morbidities among children: community-based, randomized, double-blind controlled trial // *PLoS One.* – 2010. – Vol. 5, №8. – P. 12164.
267. Slaiter M.A., Gennery A.R. Clinical immunology Review Series: An approach to the patient with recurrent infections in childhood // *Clin. Exp. Immunol.* – 2008. – Vol. 152, №3. – P. 389-396.
268. Suzuki J., Komatsuzawa H., Sugai V. et al. A longterm survey of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the oral cavite of children // *Microbiol. Immunol.* – 2000. – Vol. 41, №9. – P. 681-686.
269. Szajewska H., Ruszczynski M. Probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children: a meta-analysis of randomized controlled trials // *J. Pediat.* – 2006. – Vol. 149. – P. 367.
270. Toivonen L., Karppinen S., Schuez-Havupalo L., Teros-Jaakkola T., Vuononvirta J. Burden of Recurrent Respiratory Tract Infections in Children: A Prospective Cohort Study // *Pediatr Infect Dis J.* – 2016. - 35(12). – P. 362-369.
271. Truks D., Bernet J.P., Marx J. et al. Incidence and risk factors of oral antibiotic-associated diarrhea in an outpatient pediatric population // *J. Pediat. Gastroenterol. Nutr.* – 2003. – Vol. 37. – P. 22.
272. Udovicki J., Radic S., Milankov O. Bacterial study in patients with chronic disease of the palatine tonsils // *Med. Pregl.* – 2005. – Vol. 48, №3-4. – P. 103-107.

273. Uneke C. J., Yale J. Impact of placental *Plasmodium falciparum* malaria on pregnancy and perinatal outcome in sub-Saharan Africa: effects of placental malaria on perinatal outcome // *Biol. Med.* – 2007. – Vol. 80, №3. – P. 95-103.

274. Verget J. et al. Effects du Biostimsur les elements de defense cellulaire broncho-pulmonaires. Resultants preliminaires dune etude par lavage broncho-alveolaire // *Sem. Hop. Paris.* – 2003. – Vol. 59, №36. – P. 2574.

275. Vouloumanou E.K., Makris G.C., Karageorgopoulos D.E. et al. Probiotics for the prevention of respiratory tract infections a systematic review // *Intern. J. Antimicrob. Agents.* – 2009. – Vol. 34. – P. 197.

276. Wubbel L., Munis L., Ahmed A. et al. Etiology and treatment of community – acquired pneumoniae in ambulatory children // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2000. – №2. – P. 98-101.

277. Wu J.H., Chen C.Y., Tsao P.N. et al. Neonatal sepsis: a 6–year analysis in a neonatal care unit in Taiwan // *Pediatr. Neonatal.* – 2009. – Vol. 50, №3. – P. 88-95.

278. Zhou M. Immuohistological observation of tonsillae in Ig A nephropathy // *Lin. Chuang. Er. Di Yan Hou Ke Za Zhi.* 2000. Vol. 14, №12. – P. 536-537.

СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	3
ВВЕДЕНИЕ	4
Глава I. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ГРУППЫ ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ И ВАРИАНТЫ КОРРЕКЦИИ ЛЕЧЕНИЯ	6
Влияние внутриутробного инфицирования на формирование перинатальной патологии	6
Отягощенный преморбидный фон и дисбактериоз как компоненты респираторной патологии у ЧБД.....	9
Иммунопатогенетические основы формирования групп ЧБД	15
Этиотропная и иммунокорректирующая терапия заболеваний у часто болеющих детей	19
Глава II. ХАРАКТЕРИСТИКА ЧБД И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	24
Клиническая характеристика обследованных детей	24
Методы исследования.....	24
Глава III. ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ИНФОРМАТИВНОСТЬ КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ В ФОРМИРОВАНИИ ГРУППЫ ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ ..	29
Взаимосвязь внутриутробного инфицирования и перинатальной патологии у наблюдаемых обследуемых пациентов.....	29
Нозологические формы и клиническое течение заболеваний у новорожденных с внутриутробным инфицированием.....	33
Иммунологическая реактивность на фоне бактериальной флоры в процессе формирования группы риска	40
Роль матерей как источника инфекции у новорожденных.....	44
Лабораторно-иммунологическая характеристика патологических состояний у новорожденных с внутриутробным инфицированием	47
Катамнез наблюдаемых пациентов с внутриутробным инфицированием в анамнезе.....	49

Глава IV. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И КОРРЕКЦИЯ СДВИГОВ ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА ЧБД.....	52
Причины формирования группы часто болеющих детей, связанные с материнским анамнезом	52
Особенности клинической симптоматики и течение рецидивирующих респираторных заболеваний у ЧБД	55
Критерии оценки иммунологического статуса часто болеющих детей	62
Обоснование включения бактериального лизата и адьюванта в комплексное лечение респираторных заболеваний у ЧБД.....	72
Отдаленная противорецидивная эффективность совместного применения Бронхо-мунала и адьюванта Нуклеината натрия при респираторных заболеваниях у ЧБД.....	81
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	85
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	92

Х.Н. СИРОЖИДДИНОВА, М.Н. АБДУЛЛАЕВА

**ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ
РЕСПИРАТОРНОЙ ПАТОЛОГИИ У ЧАСТО
БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙss**

Монография

ИЗДАТЕЛЬСТВО “TIBBIYOT KO'ZGUSI”

Ответственный редактор — Дилдора ТУРДИЕВА

Корректор — Олим РАХИМОВ

Технический редактор — Акмал КЕЛДИЯРОВ

Дизайн и верстка — Олима ЗОХИДОВА

Отпечатано в типографии “TIBBIYOT KO'ZGUSI” 140100.

г. Самарканд, ул. Амир Темура, 18.

Подписано в печать 31.03.2021 Протокол 8

Формат 60x84^{1/16}. Гарнитура “Times New Roman”. усл. печ. л. 6.97

Тираж: 500 экз. Заказ № 243-2021

Тел/факс: 0(366)2335415. e-mail: samgmi@mail.ru, www.sammi.uz

