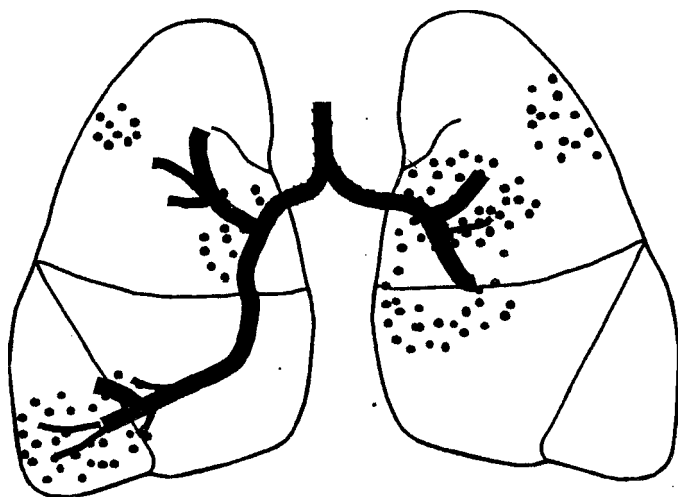


П.Д. Новиков, В.И. Новикова

БРОНХИТЫ У ДЕТЕЙ



Библиотека ВГМУ



ВИТЕБСК-1998

УДК 616-057.3:372.79

ББК 53.Б.

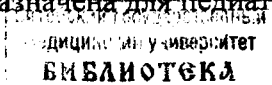
Н76

П. Д. Новиков, В. И. Новикова

БРОНХИТЫ У ДЕТЕЙ

В книге представлены этиология, патогенез, клиника и диагностика, лечение бронхитов у детей. Приводятся данные по нарушению иммунного статуса, прогнозированию течения бронхитов. Даны схемы иммунокоррекции и иммунореабилитации.

Предназначена для педиатров.



2084 / КС

Н 4108040800-002 92-00398

М304(03)-96

ISBN 985-6461-29-11

© Новиков П. Д.

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	5
I. КЛАССИФИКАЦИЯ БРОНХИТОВ У ДЕТЕЙ	6
II. ЭТИОЛОГИЯ БРОНХИТОВ У ДЕТЕЙ	8
III. ОСТРЫЙ БРОНХИТ	13
IV. ОСТРЫЙ ОБСТРУКТИВНЫЙ БРОНХИТ	26
V. РЕЦИДИВИРУЮЩИЙ БРОНХИТ	39
VI. РЕЦИДИВИРУЮЩИЙ ОБСТРУКТИВНЫЙ БРОНХИТ	49
VII. ОЦЕНКА ИММУННОГО СТАТУСА ПРИ БРОНХИТАХ	64
VII.1. ПРИНЦИПЫ ОЦЕНКИ ИММУННОГО СТАТУСА ПРИ БРОНХИТАХ	65
VII.2. НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ИММУННО- ГО СТАТУСА	72
VII.3. СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ИММУННОГО СТАТУСА ПРИ БРОНХИТАХ	82
VIII. КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКОЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЕЧЕНИЯ БРОНХИТОВ	87
IX. ИММУНОМОДУЛЯТОРЫ И ФИТОТЕРАПИЯ ПРИ БРОНХИТАХ	104
X. ИММУНОРЕАБИЛИТАЦИЯ ДЕТЕЙ С БРОНХИТАМИ	130
ОСНОВНАЯ ЛИТЕРАТУРА	149

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

CD	- Кластер дифференцировки
БА	- Бронхиальная астма
ИДС	- Иммунодефицитное состояние
ИКТ	- Иммунокорректирующая терапия
ИРИ	- Иммунорегуляторный индекс
ИФА	- Иммуноферментный анализ
МКАТ	- Моноклональные антитела
ОБ	- Острый бронхит
ООБ	- Острый обструктивный бронхит
ОП	- Острый период
ОРВИ	- Острая респираторная вирусная инфекция
ОРЗ	- Острое респираторное заболевание
РБ	- Рецидивирующий бронхит
РК	- Реконвалесценция
РОБ	- Рецидивирующий обструктивный бронхит
СИ	- Система иммунитета
УЗИ	- Ультразвуковое исследование
ФЖЕЛ	- Форсированная жизненная емкость легких
ЦИК	- Циркулирующие иммунные комплексы
ЧДБ	- Часто длительно болеющие

ВВЕДЕНИЕ

Значительное место в структуре заболеваний органов дыхания у детей занимают бронхиты (Рачинский С.В., Таточенко В.К., Артамонов Р.Г., 1987, Стефани Д.В., Вельтищев Ю.Е., 1991, 1996). Продолжающаяся эволюция вирусных и бактериальных возбудителей бронхитов, значительный рост вторичных иммунодефицитных состояний, связанных с ухудшением экологии, инфекционными и другими причинами, увеличивают частоту рецидивирующих и обструктивных форм бронхитов с резистентностью к традиционной терапии (Braun – Fahrlander C., Vuille J.C. et. Al., 1997). Необходимо дальнейшее изучение патогенеза, в том числе его иммунологических аспектов. Кроме того, для адекватной терапии, требуется знать диагностические критерии при назначении иммуномодулирующих препаратов, которые в настоящее время являются недостаточно изученными. В данной книге нами обобщены данные литературы и собственные исследования по бронхитам у детей, дано обоснование применения иммунокорректирующей терапии и иммунореабилитации детей с бронхитами.

I. КЛАССИФИКАЦИЯ БРОНХИТОВ У ДЕТЕЙ.

Классификация бронхолегочных заболеваний у детей принятая в 1981 году в СССР внесла значительный вклад в развитие детской пульмонологии. В ней были представлены наиболее часто встречающиеся формы бронхолегочных заболеваний, было дано четкое определение нозологических форм и критерии их диагностики. Однако, в настоящее время, прогресс в понимании сущности заболеваний бронхолегочной системы требовал ее обновления, что и было сделано в ноябре 1995 года на симпозиуме педиатров - пульмонологов России совместно с проблемной комиссией по детской пульмонологии и наследственно-детерминированным болезням легких секции пульмонологии Ученого медицинского совета Минздравмедпрома РФ. Согласно этой классификации выделяют следующие формы бронхитов у детей:

- острый бронхит (простой)
- острый обструктивный бронхит, бронхиолит
- острый облитерирующий бронхиолит
- рецидивирующий бронхит
- рецидивирующий обструктивный бронхит
- хронический бронхит
- хронический бронхиолит (с облитерацией)

Диагностическими критериями острого бронхита (ОБ) являются кашель, диффузные

крупно- и среднепузырчатые хрипы, рентгенологически - мягко теневое деление рисунка, отсутствие "локальной симптоматики".

Острый обструктивный бронхит (ООБ) в отличие от острого бронхита характеризуется наличием клинических проявлений обструктивного синдрома и дыхательной недостаточности различной степени.

Диагностическим критерием рецидивирующего бронхита (РБ) является наличие в течении года 2-3-х и более заболеваний с затяжным кашлем и аускультативными симптомами острого бронхита в течении 1-2 месяцев на фоне ОРВИ. Рецидив часто носит затяжной характер до 3-4 недель.

При рецидивирующем обструктивном бронхите (РОБ) кроме 3-х и более рецидивов в течении года и симптомов острого бронхита имеет место обструктивный синдром с дыхательной недостаточностью, как правило незначительной степени, или ее отсутствием и обструкция не связана с воздействием неинфекционных аллергенов.

II. ЭТИОЛОГИЯ БРОНХИТОВ У ДЕТЕЙ.

В настоящее время известно около 200 вирусов и 50 различных бактерий, которые могут быть этиологически причастными к развитию острых респираторных инфекций и бронхитов у детей (Карпухина Г.И. и др., 1996). Возбудителем *острого бронхита* чаще является вирусная инфекция, но при этом возможно наличие бактериальных осложнений. У детей раннего возраста возбудителями острого бронхита в основном являются РС-вирус и вирус парагриппа III типа, а также цитомегаловирус, риновирусы, вирус гриппа. В более старшем возрасте его индуцируют аденовирусы, возбудители гриппа, кори, микоплазмы. Возбудителями бронхита могут быть бактерии: гемофильная палочка, стрептококки, пневмококки, моракселла катаралис, грамотрицательные микроорганизмы (Кобрусева Л.В. и др., 1992). По данным Ивановой В.В. (1992), бронхиты у детей могут быть вирусно-бактериальной природы: чаще всего в ассоциации встречаются вирус гриппа (в 36% случаев) и пневмококк (71,4%). В последние годы, по данным многих исследователей (Bocazzi A., Langer M., et al., 1991), возрастает этиологическая роль внутриклеточных возбудителей – микоплазм, хламидий и легионеллы (см. табл.1).

Этиология бактериальных внебольничных и внутрибольничных бронхитов существенно различается. При внебольничных бронхитах основную этиологическую роль играют грамполо-

жительные кокки (пневмококки в 35-45% и стафилококки в 5-7%). На втором месте гемофильная палочка (20-25%) и моракселла катаралис (10-15%).

Таблица 1 Возбудители бронхитов у детей
(обзор литературных данных)

Возбудители	Встречаемость (%)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	20-47
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	12-25
<i>Haemophilus influenzae</i>	6-12
<i>Moraxella catarrhalis</i>	4-10
<i>Chlamydia pneumoniae</i> , <i>Trachomatis</i>	5-15
<i>Legionella pneumoniae</i>	2-8

В этиологии *обструктивных* форм бронхита подавляющее значение придается РС-инфекции и вирусу парагриппа III типа. Другие инфекции: аденовирусная, риновирусная, энтеровирусная, микоплазменная и гриппозная вызывают около 10% случаев обструктивных бронхитов во время эпидемических вспышек.

Имеются данные о связи обструктивного синдрома с персистенцией на слизистых бронхов бактериальных возбудителей: гемофильной палочки, бронхамеллы, золотистого стрептококка. Считается, что некоторые штаммы хламидий ответственны за возникновение обструктивного бронхита. По данным литературы у части больных обструктивным бронхитом этиологическим фактором являлись энтерококки как в результате первичной, так и вторичной внутрибольничной

инфекции на фоне предшествующей длительной антибиотикотерапии.

Большинство исследователей в развитии *рецидивирующих* форм бронхитов большое значение придают предрасполагающим факторам (Ларошкина Р.М., Рывкин А.И., Вотякова О.И., 1993 и др.). Наибольшее значение имеют следующие факторы: отягощенный акушерский анамнез (неблагоприятные влияния в пре-, интра- и постнатальный период, поздний гестоз, преэклампсия в родах) – в 27-32% случаях; пренатальная дистрофия в 23-25% случаев приводит к снижению морфофункциональной активности мерцательного эпителия бронхов. Неблагоприятное течение родов и связанное с этим нарушение синтеза поверхностно-активных фосфолипидов также является одной из причин развития в последующем рецидивирующих бронхитов. Раннее искусственное вскармливание – 40-45%, заболевания ЛОР-органов – 18-21%, хроническая патология носоглотки имеет значение в 52% случаев, частые ОРВИ – 70- 80,4%, неблагоприятные жилищно-бытовые условия – 19-25%, пассивное курение – 43-49%. Ряд авторов наибольшее значение в качестве факторов риска возникновения РОБ придают пассивному курению в семье, курению матери во время беременности (Jinot J., Bayard S., 1996 и др.), профессиональным вредностям матери, и неблагоприятной экологии (Nafstad P., Jaakkola J.J., Hagen J.A., 1996).

Считается, что ухудшение состояния здоровья детей во многих регионах имеет связь с загрязненностью радионуклидами. Длительное воздействие радионуклидов даже в малых дозах

приводит к срыву адаптационных возможностей организма, блокировки рецепторного аппарата клеток, нарушению процессов образования медиаторов и взаимодействий иммунорегуляторных факторов с клетками, что в итоге формирует иммунодефицитное состояние, одним из клинических проявлений которого являются рецидивирующие заболевания респираторного тракта у детей. Это видно на примере Витебской области Беларуси, где после аварии на Чернобыльской АЭС, отмечен рост рецидивирующих форм бронхитов (рис. 1).

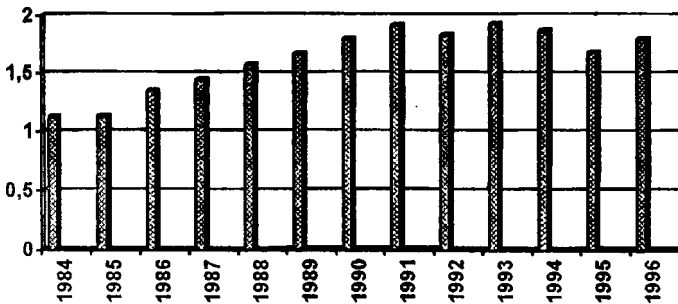


Рис.1. Динамика роста рецидивирующих бронхитов в Витебской области Беларуси за последние 12 лет (в промиллях).

Имеются данные о роли конституционально-генетического фактора: преобладанием среди больных РОБ детей с группой крови А(III) и большей заболеваемостью рецидивирующими формами бронхитов мальчиков. В табл.2 показано распределение по полу детей болевших рецидивирующим бронхитом в Витебской области с

1984 по 1997 год. Из нее следует, что среди мальчиков рецидивирующий бронхит встречается чаще.

При обострении рецидивирующих форм бронхита чаще всего причиной является вирусно-бактериальная флора и микоплазменная инфекция, РС-вирус, аденовирусная инфекция, риновирусная, стафилококк, стрептококк, пневмококк, гемофильная палочка, микоплазма и др. Персистенция вирусных возбудителей при рецидивных формах бронхита имеет место до 5-8 нед. в половине случаев.

Таблица 2. Распределение по полу больных рецидивирующими бронхитами в Витебской области Беларуси

Рецидивирующие формы бронхита	1984	1990	1996	1997
Мальчики	56,4%	59,9%	61,9%	60,5%
Девочки	43,6%	40,1%	38,1%	39,5%

III. ОСТРЫЙ БРОНХИТ

Острый бронхит - воспаление бронхов, которое встречается чаще как проявление острой респираторной вирусной инфекции с повреждением эпителия дыхательных путей и изменением барьерных свойств стенки бронхов.

ПАТОГЕНЕЗ

Нарушение функции бронхов начинается с проникновения вирусов в эпителиальные клетки слизистой оболочки. Так широкий ряд вирусов (и бактерий) имеет специфические адгезины к рецепторам эпителия дыхательных путей. Тропные к эпителию вирусы размножаясь, вызывают гибель и деструкцию клеток с выбросом цитокинов, медиаторов воспаления, биологически активных веществ (серотонина, кининов и др.) и развитием воспалительной реакции. При гриппозной и парогриппозной инфекции наблюдается дистрофия эпителия бронхов и часто его отторжение.

Противовирусную и противобактериальную защиту организма составляют секреты, выделяемые слизистыми железами, которые не только смывают микроорганизмы с поверхности слизистых оболочек, но и оказывают существенное бактерицидное действие за счет содержащихся в них лизоцима, различных ферментов и др. и реакции иммунной системы. Однако специфические антитела против вирусных антигенов способны нейтрализовать вирус только на этапе проникновения его через входные ворота в кровь до фиксации на клетках-мишенях (IgG, IgM) или при первичном

попадании его на эпителий слизистых (IgA). В тех же случаях, когда вирус попадает в клетку, основную роль в избавлении от инфекции играют клеточные реакции и интерферон. Инфицированные клетки начинают экспрессировать поверхностные вирусные антигены через короткое время после проникновения в них вируса. Быстрое уничтожение таких клеток цитотоксическими Т-лимфоцитами предотвращает репликацию вируса. Т-хелперы 1 типа, выделяя γ -интерферон, предотвращают заражение клеток, контактирующих с уже инфицированными клетками.

Возбудители детских капельных инфекций, респираторные вирусы способны вызвать поражение нервных проводников и ганглиев с нарушением нервной регуляции бронхов и их трофики. Последнее в свою очередь создает условия для развития воспалительного процесса бактериальной этиологии. Кроме того, возможно нарушение местного иммунитета, так как секреторный компонент IgA вырабатывается эпителиальными клетками слизистой оболочки бронхов (Riedler J., Hofstotter H. et al., 1993). По мнению В.К. Таточенко (1987) наличие бактериальной флоры у больных острым бронхитом является результатом неинвазивного, интралюминарного размножения условно-патогенной флоры при нарушении мукоцилиарного клиренса, а бронхиты бактериальной природы часты у детей с резкими нарушениями проходимости бронхов (инородные тела, стенозирующий ларингит после интубации, аспирация пищи). Кроме того, известно, что острым бронхитом чаще болеют дети с особенно чувствительной слизистой носоглотки, трахеи и бронхов вследст-

вии нарушения кровообращения и рефлекторной реакции ее на провоцирующие факторы (переохлаждение, стресс и т.п.).

КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА

Основными критериями диагностики острого бронхита у детей является: воспалительное состояние бронхов различной этиологии с симптомами кашля, катаральными явлениями, наличием сухих и разнокалиберных влажных хрипов и отсутствием очаговых изменений в легких при рентгенологическом обследовании.

Изучение данных анамнеза у пациентов выявило в 70% случаев наличие контакта с больными детьми в коллективах или взрослыми в семейном окружении. Чаще всего заболевание проявлялось в сезон поздней осени или ранней весны. Анамнез периода новорожденности и раннего детства у 80% не имеет каких-либо особенностей. В 20% до 1 года отмечаются симптомы рахита I-II степени в подостром течении. Грудное вскармливание у большинства детей до 4-6 месяцев, прививки обычно делаются в срок, побочных реакций, как правило, не отмечается. Физическое развитие и нервно-психический статус соответствует возрасту. Большинство детей растут в удовлетворительных социально-гигиенических условиях, посещают детские дошкольные коллективы.

Данное заболевание обычно характеризуется коротким инкубационным периодом (от нескольких часов после контакта с больным до 1,5 суток). Начальные симптомы проявляются недомоганием, повышением температуры до 38°C у

60% детей, субфебрилитетом у 40% больных, появлением сухого непродуктивного кашля, ринитом, чиханием, в отдельных случаях покраснением конъюнктив (клинически и лабораторно в последствии подтверждалась аденовирусная инфекция).

Поступление в стационар детей с острым бронхитом происходит чаще всего на 2-3-й день заболевания или же дети остаются под амбулаторным наблюдением и лечением.

При клиническом обследовании могут отмечаться симптомы интоксикации: снижение аппетита, раздражительность, у некоторых рвота, сонливость. При осмотре носоглотки - гиперемия дужек, задней стенки глотки, слизистые выделения из носа. Респираторные движения ребер и диафрагмы характеризуются правильным ритмом, равномерностью амплитуды и увеличением частоты дыхания на 10-15% против возрастной нормы, соответственно степени выраженности температурной реакции. При сравнительной перкуссии в отдельных случаях возможны изменения звука по интенсивности, тональности или по тембру в проекция корней легких, особенно с правой стороны, а также возможно определить некоторое вздутие нижних отделов. Чаще эта ситуация наблюдается на 5-6 день заболевания, когда кашель становится явно продуктивным. Мокроту дети дошкольного возраста обычно не выделяют. У очень возбудимых детей кашель может принимать приступообразный характер и нередко заканчиваться рвотой, напоминая коклюш. При бронхите гриппозной этиологии мучительный сухой кашель длится иногда 7-10 дней и более, при появляются упорные головные боли, раздражительность, беспокойный

сон, запоры. Это указывает на значительное участие нервной системы (нейротропизм вируса). Аускультативно у всех больных в первые дни болезни определяется жесткое дыхание; в дальнейшем на 3-й, 4-й день болезни над легкими с двух сторон могут выслушиваться сухие, жужжащие и свистящие хрипы, часто появляются крупно- и среднепузырчатые влажные хрипы, определение которых, как правило, совпадает с появлением продуктивного кашля.

При исследовании сердечно-сосудистой системы существенных отклонений от нормы при остром бронхите не выявляется. В первые дни заболевания соответственно температурной реакции имеет место тахикардия, у части больных выслушивается функциональный систолический шум. Границы сердца, определяемые перкуторно и рентгенологически, обычно соответствуют возрастной норме. Артериальное давление нормальное или незначительно увеличен систолический показатель.

Органы брюшной полости и пищеварительная система чаще всего реагируют на заболевание классическим образом: у большинства детей в первые 3-4 дня определяется незначительное увеличение печени; при пальпации эпигастрия отмечалась умеренная болезненность, язык обложен беловатым налетом. Впоследствии эти симптомы быстро купируются. Возможна как задержка стула в пределах 2-х суток, так и однодвукратное послабление при обычной копрограмме. Селезенка по данным перкуссии и пальпации обычно не увеличена.

Функции органов мочевого выделения существенно не изменяются. Лишь у 10-15% детей может быть транзиторная умеренная лейкоцитурия и следы белка на 3-5-й день заболевания, которые затем нивелируются.

При исследовании функции внешнего дыхания на вентилометре дети с простым бронхитом (детей обследуют начиная с 6-ти летнего возраста) выдыхают за первую секунду 80-95% воздуха от объема форсированной жизненной емкости легких (FEV_1), что соответствует возрастной норме.

Рентгенологическое исследование грудной клетки выполняется при необходимости в первый или второй день поступления в стационар в основной (передней) проекции. По данным рентгенограмм детей с бронхитом, как правило, определяется двухстороннее усиление легочного рисунка.

При ЭКГ исследовании могут быть выявлены умеренные метаболические нарушения.

В клинических анализах крови у больных детей, как правило, наблюдается умеренное увеличение общего количества лейкоцитов до 9-11 тысяч в 1 мкл, также в первые дни увеличивается относительный показатель количества лимфоцитов на 15-20% против возрастной нормы. К концу первой недели заболевания заметна тенденция к увеличению процентного содержания нейтрофильных клеток. У 5-10% детей отмечается умеренный моноцитоз, который сохраняется на протяжении 14-16 дней. СОЭ увеличивается у до 14-18 мм/час. Ко времени выписки из стационара (обычно к концу 2-й недели) показатель СОЭ нормализуется. Реакция красной крови может иметь

тенденцию к снижению гемоглобина, однако четкой анемизации обычно не отмечается. Показатели белка и белковых фракций в 25-35% случаях характеризуются умеренным повышением гамма-фракции глобулина до 17-18 %, в 15-25% - умеренной тенденцией к снижению до 12-13%. В отдельных случаях появляется С-реактивный протеин.

В случаях наличия очага хронической инфекции при остром бронхите у детей, особенно раннего возраста, симптомы интоксикации и локальные клинические проявления по органам более выражены. В таких случаях бронхит может осложниться пневмонией, отитом, пиелитом и даже пиелонефритом. Неосложненный бронхит заканчивается выздоровлением обычно на 10-14 день. Неадекватная терапия, а также наличие фоновых заболеваний и несостоятельность иммунной системы может привести к развитию рецидивов и формированию бронхообструктивного синдрома.

Иммунодиагностика

При исследовании фенотипа лимфоцитов нами обнаружено снижение уровня $CD3^-$ лимфоцитов у больных ОБ по сравнению с нормой (рис. 2), которое является следствием иммуномодуляторных процессов рецепторного аппарата лимфоцитов и само по себе не требует иммунокорригирующего вмешательства.

Содержание $CD4^+$ и $CD8^+$ обычно достоверно не изменяется на протяжении всего заболевания, хотя имеет тенденцию к снижению.

Уровень $CD25^+$ субпопуляции активированных лимфоцитов повышен в 1,5-2 раза в острый период и период реконвалесценции и возвращается к норме в течении 1-2 недель после выздоровления. Сохранение его высоких величин перед выпиской из стационара ставит вопрос о затяжном течении процесса и риске реинфекции, а возможно, и стабилизации иммунодефицитного состояния.

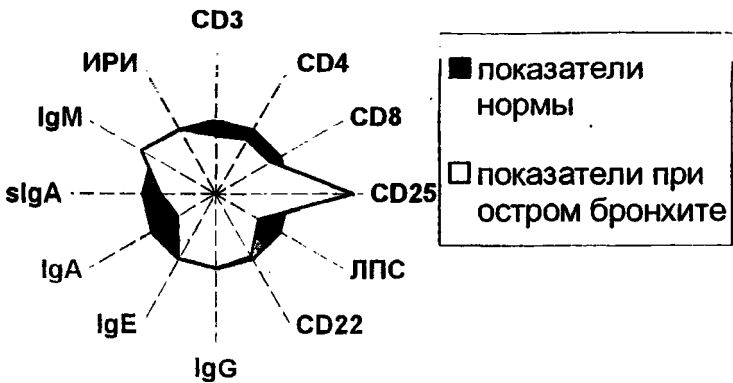


Рис.2. Иммунограмма при остром бронхите.

Количество лимфоцитов несущих рецептор к липополисахариду (ЛПС), снижается в острый период по сравнению с уровнем ЛПС-позитивных лимфоцитов у здоровых детей. В период реконвалесценции чаще всего количество ЛПС⁺ лимфоцитов возвращается к норме. Если его содержание остается сниженным и ко времени выписки из стационара, то в соответствии с клинической картиной, анамнезом и показателями других звеньев иммунной системы перед лечащим врачом возник-

кает вопрос также о возможном иммунодефицитном состоянии и необходимости проведении иммунокоррекции.

К концу второй недели заболевания возможно повышение CD22⁺ - субпопуляции В-клеток.

Анализ данных содержания иммуноглобулинов показывает, что у 40-45% больных ОБ имеется дисиммуноглобулинемия в сыворотке крови по содержанию IgG, M, A на протяжении всего заболевания. Чаще всего она возникает за счет дефицита IgA - 2 степени. В отдельных случаях это имеет место за счет дефицита 1ст. иммуноглобулина M.

Со стороны IgG у части больных имеется тенденция как к его увеличению так и к снижению. Субклассы IgG₁-IgG₄ обычно сохраняют пропорциональность. Дефицит sIgA встречается нечасто и обычно в пределах первой степени.

Увеличение IgE не характерно.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение детей с бронхитами обычно носит традиционный характер, но требует серьезного подхода, так как изначально легкое течение не является гарантией отсутствия осложнений в последующем.

В периоде лихорадки - постельный режим. Назначается обязательно, является одним из методов немедикаментозного восстановления микроциркуляции больного органа, что в конечном итоге позволит сократить длительность заболевания.

Специальной диеты не требуется. При гипертермии - обильное питье (в 1,5-2 раза больше

возрастной нормы). Пища должна быть легко усвояемой, механически и термически щадящей.

Жаропонижающие назначаются при высокой температуре (38°C и выше). Препаратом выбора является парацетамол (панadol, калпол) в дозе 10-15 мг/кг на прием внутрь до 4-6 раз в сутки. Если есть признаки централизации кровообращения (бледность и мраморность кожи, холодные конечности, повышение систолического АД и др.) требуется сочетать парацетамол со спазмолитиками – папаверин (1-2 мг/кг) или дибазол (0,1 мг/кг), а также с препаратами улучшающими микроциркуляцию – никотиновая кислота в дозе 1 мг/кг и др. При выраженной температурной реакции и централизации кровообращения показано введение литической смеси в/м (0,5 – 1,0 мл 2,5% р-ра дипразина и 0,1-0,2 мл 50% р-ра анальгина). Ацетилсалициловая кислота у детей раннего возраста не применяется, в связи с возможностью развития синдрома Рея и других осложнений.

Противокашлевые препараты назначаются только при непродуктивном сухом, навязчивом кашле – либексин (1/3 таблетки до 3-4 раз в сутки), глауцин (0,01 – 0,03 г до 3-4 раз в сутки), предпочтительней тусупрекс (пол/4 -1/2 таблетки 2-3 раза в зависимости от возраста), редко – кодеин (разовая доза 0,001 г на год жизни).

При непродуктивном кашле со скоплением вязкой мокроты – отхаркивающая терапия: *муколитики*- бромгексин или лазолван (пол/4 -1/2 таблетки 2-3 раза в зависимости от возраста). Ацетилцестеин (мукосалвин) - внутримышечно или в ингаляциях; *средства, рефлекторно стимулирующие отхаркивание* – мукалтин, настой термо-

псиса, препараты солодки, мать-и-мачехи, аниса и др.; *отхаркивающие резорбтивного действия* — натрия и калия йодид, натрия гидрокарбонат (внутри или в ингаляциях). Необходимо помнить, что при назначении отхаркивающих средств требуется обильное питье.

При указании в анамнезе на контакт с больным острой респираторной вирусной инфекцией, а также в период эпидемической ситуации назначается интерферон (по 3-5 капель, 3 раза в день в течении 5 дней), донорский иммуноглобулин (при гриппозной этиологии - специфический противогриппозный иммуноглобулин), при аденовирусной инфекции — р-р ДНК-азы (1 мг на 0,5 мл физиологического р-ра) по 2-4 капли в нос.

Антибактериальная терапия назначается больным с признаками микробного воспаления, о котором можно думать при нейтрофилезе, ускорении СОЭ, усиливающейся дисиммуноглобулинемии, персистирующей температурной реакции, появлении слизисто-гнойной и гнойной мокроты. В зависимости от тяжести течения назначаются *сульфаниламидные препараты* или *антибиотики широкого спектра действия* внутри или парентерально. Назначение антибактериальных средств должно базироваться на бактериологическом тестировании активировавшейся инфекции, которое должно осуществляться как можно раньше (как только начинает отходить мокрота). Таким образом, это обследование будет опережать и определять назначение в последующем антибиотиков и других антибактериальных средств.

Клинически хороший антибактериальный эффект может оказать *метронидазол*, который на-

значают детям дошкольного возраста по 0,1 г 2 раза в сутки, старшим детям по 0,15-0,25 г 2-3 раза в сутки в течении 7-10 дней. В отдельных случаях можно использовать формы для внутривенного введения.

Хороший антибактериальный эффект может проявить *лизоцим*, который при бронхите назначается внутрь – детям дошкольного возраста по 20 мг/ сутки, школьного по 50-100 мг/ сутки, курс лечения 7 дней (противопоказан при непереносимости белка куриного яйца). Лизоцим помимо непосредственного действия на многие условно-патогенные микробы, компенсирует также дефицит естественной бактерицидности. С этой же целью можно использовать фитонцидные препараты, например, *хлорофилит* или *настойку календулы*, курс лечения 10-14 дней, 2-3 раза в день в дозе 1 капля на год жизни.

Из *противовоспалительных нестероидных препаратов* при бронхитах, осложняющихся микробным воспалением, следует отметить хороший клинический эффект *индомитацина* (детям дошкольного возраста – по 4 мг 3 раза в сутки, школьного – по 6-12 мг 2-3 раза в сутки, курсом 10-14 дней). Противопоказан при эрозивных гастритах и др. предъязвенных заболеваниях, а также тенденции к лейкопении.

С противовоспалительной целью следует использовать препараты *кальция и цинка*, вводимые электрофорезом на область грудной клетки, безтепловые УВЧ на солнечное сплетение, УФО по рефлексогенным зонам, аэрозоль-терапию, массаж - общий и грудной клетки.

В комплексе терапии детей с бронхитами назначаются *витамины группы В, аскорбиновая кислота, витамины А и Е*, в периоде реконвалесценции – *препараты, содержащие микроэлементы*. Целесообразно с этой целью применить комбинированное средство – *капли Береша Плюс*, содержащие в физиологическом балансе витамины и микроэлементы. Курс лечения 3 недели, для дошкольников по 3 капли 3 раза в сутки, школьникам по 5-10 капель 2-3 раза в день.

Симптоматическое лечение при простом бронхите может быть представлено назначением антигистаминных препаратов, кардиотропных средств, седативных настоев и т.п.

Иммунотропная терапия применяется по показаниям при повторном заболевании и под контролем иммунограммы (см. гл. X).

IV. ОСТРЫЙ ОБСТРУКТИВНЫЙ БРОНХИТ

Острый обструктивный бронхит (ООБ) в отличие от острого бронхита характеризуется наличием клинических проявлений обструктивного синдрома и дыхательной недостаточности различной степени.

Согласно мнения комитета экспертов ВОЗ обструкция дыхательных путей есть сужение или окклюзия их в результате скопления материала в просвете, сокращения бронхиальных мышц, утолщения стенки, уменьшения силы ретракции легкого, разрушения дыхательных путей без соответствующей потери альвеолярной ткани или компрессии дыхательных путей. У детей при остром обструктивном бронхите, в отличие от БА, сужение дыхательных путей происходит за счет отека слизистой оболочки и выделения слизи в просвет бронхов без преобладания бронхоспазма. Клинически обструктивный синдром проявляется шумным дыханием со свистящим выдохом.

ПАТОГЕНЕЗ

Развитие обструкции связывается с наличием бронхоспазма, гиперпродукции слизи или отеком слизистой оболочки. В.К.Таточенко (1987) считает обструктивный синдром приспособительной реакцией при поражении реснитчатого эпителия защищающей легочную паренхиму от попадания бактерий из верхних дыхательных путей. При респираторно-синцитиальной инфекции происходит некроз

эпителия слизистой оболочки и лейкоцитарная инфильтрация подслизистого слоя, что приводит к выбросу биологически активных веществ (БАВ), гиперсекреции слизи и отеку с развитием воспалительной реакции (Welliver R.C., Kaul T.N. et al., 1984, 1995). При парагриппозной инфекции обычно глубоких повреждений не происходит, а клиника определяется поражением реснитчатого эпителия. Показательно, что наличие антител класса IgG в сыворотке крови к РС – вирусу и вирусу парагриппа 3 типа не защищает от заболевания или реинфекции. В то же время, высокий уровень специфических IgA-антител в сыворотке и sIgA-антител в слюне и отделяемом из носоглотки отражает состояние относительной невосприимчивости (Rylander E. Et al., 1996, Bradley, J. et al., 1997). При бактериальных осложнениях имеет значение активность такого компонента слизи как α_1 -антитрипсин, ингибитора протеаз микроорганизмов и альвеолярных макрофагов, так как нарушение функциональной активности слизи и мукоцилиарного клиренса ведет к снижению его активности и возможно прямое воздействие протеолитических ферментов на ткани стенок бронхов и угнетение β_2 -рецепторов с развитием бронхоспазма.

Определенную роль в возникновении обструкции может играть аллергия. Имеются данные о повышении содержания IgE у 6-9% детей с первым периодом бронхиальной обструкции. В таких случаях аллергический процесс ведет к развитию аллергической формы бронхитов, как начальной стадии бронхиальной астмы.

Исследование и наблюдение за детьми раннего и дошкольного возраста с бронхообструктивным синдромом (число случаев более 300) позволило нам выделить четыре группы патогенетических особенностей формирования острого обструктивного бронхита у детей.

1) К обструктивному бронхиту предрасположены дети, часто болеющие острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ), изначально проявляющихся в клинической форме назофарингитов и ларинготрахеитов. Повторяющаяся вирусная инфекция, снижая естественную защиту слизистой оболочки бронхов, приводит к персистенции вируса в эпителии и тем самым вызывает пролиферативную медиацию, вследствие чего происходит быстрое разрастание эпителия на отдельных участках слизистой в виде почкообразных выступов в просвет бронха. На форсированное движение воздуха реагируют ирритантные рецепторы и, как результат, манифестируется клинический синдром обструкции.

2) В некоторых случаях в патогенезе обструктивного бронхита ведущую роль может играть функциональная недостаточность поджелудочной железы, когда по тем или иным причинам нарушается синтез и выделение ферментов и их отдельных фракций, участвующих в разжижении слизи. Густая вязкая мокрота застаивается в просвете бронхиального дерева, нарушается трофика слизистой оболочки, изменяется микроциркуляция подслизистого слоя, усиливается гипоксический отечный синдром в совокупности с патофизиологической воспалительной реакцией.

3) К формированию ООБ предрасположены дети с истинными аллергическими и псевдоаллергическими реакциями со стороны слизистой оболочки респираторного тракта: первичные и приобретенные дефекты сывороточного и секреторного иммуноглобулина класса А, когда метаболиты вирусного и бактериального воспаления начинают выступать в роли аллергенов и индуцируют выброс медиаторов повышенной чувствительности. В этих случаях, в формировании непосредственно синдрома бронхообструкции превалируют явления бронхоспазма. В дальнейшем, особенно если произойдет трансформация в рецидивирующий обструктивный бронхит, у таких больных можно обнаружить антитела против β_2 -адренергических рецепторов и речь уже может пойти о классических формах бронхиальной астмы, как правило, с тяжелым течением.

4) ООБ у детей любого возраста может быть первым проявлением иммунодефицитного состояния, как врожденного (характерно для детей грудного и раннего возраста), так и вторичного, индуцированного вирусной, грибковой, микробной или ассоциированной инфекцией, а также любыми экологически неблагоприятными воздействиями факторов окружающей среды. При нарушениях кооперации между различными звеньями в системе иммунитета происходит формирование патологических цитотоксических антител, фиксирующихся в шоковом органе, в данном случае - в подслизистом слое бронхиального дерева, что, естественно, нарушает микроциркуляцию, вызывает метаболических и гипоксический отек и инфильтрацию, дисбаланс холинергических и адренергических рецепторов с

формированием обструктивного синдрома на фоне классических симптомов воспаления слизистой оболочки бронхов вирусного и ассоциативного генеза.

Определение особенностей патогенеза ООБ дает возможность не только назначить адекватную патогенетическую терапию, но и составить индивидуальный план реабилитации и предотвратить хронические аллергическое и неспецифическое воспаление.

КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА

Основными диагностическими критериями острого обструктивного бронхита являются синдром бронхиальной обструкции с большим количеством свистящих хрипов и симптомы острого бронхита. Клинические признаки обструкции бронхов при этом формируются из-за бронхоспазма той или иной степени, отека слизистой оболочки бронхов и гиперсекреции слизи.

Эпидемиологический анамнез характеризуется, как правило, сезонным подъемом респираторных заболеваний в осенне-зимний период. При заболевании в весенне-летний период, в анамнезе есть контакт с больным ребенком или взрослым, страдавшим острой респираторной инфекцией.

Большинство детей раннего возраста поступает в стационар на 2-3 день от начала заболевания, дети дошкольного и школьного возраста при отсутствии положительной динамики — на 3-6 день болезни.

В анамнезе периода новорожденности и раннего возраста часто отмечаются дефицитные анемии,

симптомы рахита I-II степени. Около 10% детей в раннем возрасте перенесли кишечную инфекцию, осложнившуюся дисбактериозом. В периоде новорожденности могут встречаться заболевания гнойно-воспалительной этиологии, по поводу которых дети более 3-х недель получали антибиотики - полусинтетические пенициллины и аминогликозиды.

Основной причиной госпитализации является нарастающий резистентный к терапии синдром бронхиальной обструкции.

Начало заболевания проявляется кашлем, который сначала носит малопродуктивный приступообразный характер. Одышка характеризуется затрудненным выдохом, может быть повышение температуры до субфебрильных цифр, у части детей температурная реакция может быть значительной - до 39°C и выше. При этом выражены явления дыхательной недостаточности, недомогание, изменение со стороны других органов и систем в сочетании с симптомами интоксикации, которые заставляют оценивать степень тяжести как тяжелую, особенно у детей дошкольного возраста.

При обследовании кожных покровов отмечается периоральный цианоз, бледность, гиперемия кожи. При снижении температуры появляется потливость. У 20-30% детей с ООБ, увеличиваются подчелюстные лимфоузлы, а при осмотре полости рта - гиперемия и отечность миндалин.

При осмотре грудной клетки - усиленная экскурсия, участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания. Частота дыхания увеличивается на 25-30% при нормальной температуре в остром периоде, малопродуктивный кашель почти не прино-

сит облегчения и только к концу второй недели кашель становится более легким, отходит слизистая и слизисто-гнойная мокрота, при этом уменьшается количество свистящих и жужжащих хрипов, появляются влажные крупнопузырчатые. Перкуторно в первые дни заболевания над легкими определяется тимпанический оттенок. При аускультации - удлиненный выдох, у 60-70% на его фоне преобладают сухие хрипы, у 45-53% детей выслушиваются также средне- и мелкопузырчатые хрипы с двух сторон с преимущественной локализацией над проекцией нижних долей.

Сердечно-сосудистая система при обструктивных бронхитах страдает больше, чем при простых бронхитах. Характеризуя особенность поражения органов кровообращения в общем можно отметить, что практически всегда при ООБ возникает той или иной степени энергетически динамическая недостаточность миокарда, расстройства сосудистого тонуса. У части детей (30% от числа наблюдений) отмечается расширение границ сердца определяемое перкуторно. Тоны сердца приглушены. В разгаре болезни - тахикардия, тенденция к артериальной гипертензии (40% случаев), изменения на электрокардиограмме: может быть синусовая тахикардия, нарушение реполяризации, признаки умеренной перегрузки правых отделов миокарда.

Увеличение печени у детей из этой группы встречается также чаще. У 60-80% детей печень пальпируется ниже края реберной дуги более чем на 1 см по срединно-ключичной линии. Увеличение селезенки встречается редко.

Клинические данные исследования органов мочевого выделения и клинические анализы мочи у детей с ООБ обычно нормальные, но могут быть токсические нефро- и тубулопатии.

Рентгенологическое обследование обычно выполняется в первые дни госпитализации. На рентгенограмме может быть различной степени вздутие легких, неструктурность корней, усиление легочного и сосудистого рисунка.

Виталографические исследования: жизненная емкость легких и максимальная вентиляция снижается на 15-20%, снижение FEV₁ до 60-70% подтверждают состояние выраженной бронхиальной обструкции.

При УЗИ печени, селезенки и поджелудочной железы отмечаются признаки сопутствующей дискинезии желчевыводящих путей, связанные с деформациями желчного пузыря, умеренным увеличением печени в объеме и неоднородность эхогенного сигнала при исследовании поджелудочной железы и селезенки.

Данные исследования периферической крови выявляют умеренный лейкоцитоз в начале заболевания. В 50-60% случаев через 5-6 дней количество лейкоцитов увеличивается до 12-14 тыс. в мкл, а в формуле белой крови определен выраженный нейтрофильный сдвиг, с повышением СОЭ. Клинически в это время отмечается разгар заболевания. В красной крови возможна анемизация до 100-104 г/л Hb и уменьшение эритроцитов до $3,2-3,4 \cdot 10^{12}$ клеток (у 70% детей). Биохимические исследования сыворотки крови на концентрацию белка и его фракций дают полиморфные колебания: у 20-24%

детей существенных изменений нет, у 10-15% больных - снижение β -фракции до 6%; у 18-22% - повышение α -фракции до 12%; около 12% имеют снижение γ -фракции - до 8%; 18-20% -повышение γ -фракции до 18%.

Дифференциальный диагноз проводят с пневмонией, бронхиальной астмой, муковисцидозом, туберкулезным бронхоаденитом.

Основа в диагностике пневмонии – стойкая лихорадка, очаговая симптоматика и рентгенография грудной клетки.

Для определения генеза обструкции проводится проба с симпатомиметиками на обратимость обструкции: увеличение показателей пик-флуометрии или FEV₁ на 10-15% через 15 мин после ингаляции β_2 -агонистов или через 40-50 мин после ингаляции холинолитиков говорит в пользу бронхиальной астмы и требует специфического аллергологического обследования (кожные пробы ставятся во время ремиссии). Однако, необходимо помнить, что у больных, перенесших РС-инфекцию гиперреактивность бронхов может сохраняться 3-4 недели.

Для исключения муковисцидоза проводится потовая проба. Отклонения от нормы по содержанию натрия и хлоридов не характерны для ООБ. В патогенезе муковисцидоза выделяются три основных патологических звена, подлежащих диагностике: поражение экзокринных желез, нарушение электролитного баланса, поражение соединительной ткани.

Иммунодиагностика

Относительные показатели $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$ и $CD22^+$ лимфоцитов и ИРИ достоверных отличий от нормы не имеют. Характерно повышение содержания $CD25^+$ лимфоцитов (в острый период в 1,5-2раза) на протяжении всего заболевания. Количество ЛПС-позитивных лимфоцитов снижается в острый период по сравнению со здоровыми, в периоде реконвалесценции обычно возвращается в норму (рис.3).

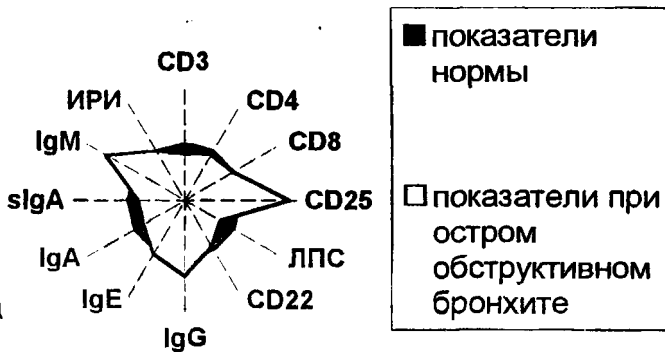


Рис.3. Иммунограмма при остром обструктивном бронхите.

При ООБ у 54-58% больных отмечается дисиммуноглобулинемия. В 18-20% случаев выявляется значительная гиперпродукция IgG 3ст. У 21-25% обнаруживается дефицит IgM. В 12-18% наблюдается дефицит IgA и sIgA. У трети пациентов характерна тенденция к увеличению IgE.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение детей с ООБ имеет определенные особенности, связанные со снятием синдрома бронхиальной обструкции и включает назначение *симпатомиметиков*: из группы β_2 -агонистов - сальбутамол (вентолин) – 3-8 мг в сутки или дозированный аэрозоль - 1-2 дозы 3-4 раза в сутки, фенотерол (беротек), тербуталин (бриканил) по 1 дозе 2-3 раза в сутки. При отсутствии эффекта используют препараты группы *метилксантинов* - эуфиллин 1,5-5мг/кг каждые 12 часов в/в капельно до снятия бронхоспазма и пролонгированные теофиллины внутрь и парентерально (амминофиллин-ретард, бронхо-ретард, теотард, теопек и др.).

Терапия обструктивного синдрома должна быть направлена в первую очередь, также на улучшение дренажа и борьбу с инфекцией.

Улучшение дренажной функции бронхов достигается разжижением мокроты. Для этого применяют ингаляции ферментов и муколитических препаратов – 5% р-ра N-ацетилцистеина и муко-сальвана. Примерно через 15-30 минут после ингаляции мокрота становится менее вязкой и легко отхаркивается детьми. Муколитические препараты можно применять также внутримышечно и перорально, при этом их разжижающее действие проявляется на слизь кишечника и желчь. Хорошим секретолитическим действием обладает *лазолван*, который назначается по 5-10 мг внутрь, два раза в сутки. Более слабым муколитическим эффектом обладает *бромгексин*. Назначение спазмолитических препаратов может улучшить отхождение мокроты.

С этой же целью показан вибрационный массаж грудной клетки, постуральный дренаж, лечебная дыхательная гимнастика.

Нежелательно больным с ООБ назначать препараты, подсушивающие слизистую оболочку бронхов (холинолитики, пипольфен) и угнетающие кашлевой рефлекс, в частности – либексин.

Для купирования воспалительного процесса при ООБ назначают антибактериальную терапию с учетом чувствительности бактериальной флоры, лучше из группы современных аминогликозидов, цефалоспоринов, макролидов. Целесообразно сочетание антибиотиков с электрофорезом магния или йода на грудную клетку, можно назначить 1% йодистый калий внутрь. Четкое подтверждение вирусной инфекции, как этиотропного начала ООБ требует применения в комплексе лечения противовирусных препаратов (специфических гипериммунных глобулинов, интерферона, ацикловира и т.п.).

Антигистаминные препараты оказывают положительный эффект при ООБ, купируя конечные фазы аллергических и псевдоаллергических реакций. После их назначения неплохо провести лечение антимадиаторными препаратами на 2-3 недели (предпочтительная форма – препарат – кетасма, доза в зависимости от возраста $\frac{1}{4}$ таб. 2 раза в сутки дошкольникам, $\frac{1}{2}$ таб. 2 раза в сутки детям школьного возраста.

Применение ферментов поджелудочной железы оказывает четкое положительное действие при ООБ. Можно назначить панзинорм, катацим-форте, панкреал, панкреатин и др., курсом на 10-14 дней. Обязательно назначение средств, улучшающих об-

менные процессы и окислительно-восстановительные реакции в печени и сердечной мышце.

V. РЕЦИДИВИРУЮЩИЙ БРОНХИТ

Диагностическим критерием рецидивирующего бронхита (РБ) является наличие в течении года 2-3-х и более заболеваний с затяжным кашлем и аускультативными симптомами острого бронхита. Рецидив часто носит затяжной характер до 3-4 недель.

ПАТОГЕНЕЗ

В развитии РБ выделяют факторы, способствующие снижению сопротивляемости слизистой оболочки бронхов инфекционным возбудителям:

1) первичные и вторичные иммунодефицитные состояния;

2) нарушение моторной функции бронхов вследствие дефекта их развития, экзо- или эндогенного повреждения, наличия аденоидных вегетаций, инородных тел и др.

3) экологически неблагоприятные факторы в воздухе, содержащем ирританты, раздражающие рецепторный аппарат слизистой бронхов и т.д.

Кроме того, склонность к рецидивам воспаления может обуславливаться выраженными стойкими повреждениями структуры слизистой бронхов воспалительного характера. Считается также доказанной в формировании рецидивирующего воспалительного процесса мембранодестабилизирующая роль эндогенных фосфолипаз, лизосомальных ферментов, дефицита природных биоантиоксидантов и антиоксидантных систем защиты организма.

Так как чаще всего обострение РБ провоцируется вирусно-бактериальной или бактериальной флорой (в том числе и условно-патогенной), после ингибиции активности реснитчатого эпителия вирусами, важную функцию играет состояние антибактериального иммунитета (Cazzola M., Matera M.G., Rossi F., 1991; Sanders L.A., Rijkers G.T., Griffioen A.W., 1991).

Секреторная иммунная система защищает контактирующие с внешней средой слизистые оболочки. IgA подавляют адгезию бактерий к клеткам слизистой оболочки и одновременно их опсонизируют.

Основным механизмом антибактериальной защиты является фагоцитоз. В иммунном организме эффективность фагоцитоза повышается за счет опсонизирующего действия специфических антител, взаимодействующих Fab-фрагментами с антигенами на поверхности бактерий и одновременно Fc-рецепторами на мембранах фагоцитов. Это приводит к окислительному взрыву и активации других бактерицидных систем фагоцитирующих клеток (чего однако не происходит в случаях их дефицита см. выше). Активация системы комплемента комплексами антитела-бактерии приводит к разрушению липопротеиновых оболочек грамотрицательных бактерий, а также к высвобождению анафилотоксинов, которые стимулируют дополнительный приток из плазмы крови гуморальных компонентов иммунитета и вызывают хемотаксис полиморфноядерных лейкоцитов, осуществляющих фагоцитоз. Лейкоциты накапливаются на слизистой оболочке, но их способность к фагоцитозу не всегда оказывается достаточной, так как многие бактерии проду-

цируют экзотоксины, обладающие антифагоцитарной и лейкотоксической активностью. Разрушение лейкоцитов и тканевых клеток приводит к развитию местной воспалительной реакции, которая нарушает газообмен и микроциркуляторную гемодинамику в бронхах.

КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА

Критериями диагностики рецидивирующего бронхита - наличие повторяющегося бронхита без явных признаков обструкции более 3-х раз в течение года, нередко на фоне острых респираторных инфекций и склонность каждого эпизода к затяжному течению.

При изучении анамнеза четко выявляется связь обострения с острыми респираторными заболеваниями вирусной, бактериальной и вирусно-бактериальной этиологии. Как правило, такие дети находятся на учете в детской поликлинике как "часто и длительно болеющие". Почти половина (45%) из наблюдаемых болеют бронхитом более 6 раз в течение года, из них 15% ежемесячно, остальные 4-6 раз в году, но при этом 2 рецидива могут следовать друг за другом.

Из особенностей анамнеза жизни, наблюдавшихся нами детей - 5-8% родились недоношенными, около 3% перенесли аспирационную пневмонию, у 2-4% определялась гиперплазия вилочковой железы до 6 месячного возраста. На первом году жизни 30-38% наблюдаемых лечились по поводу острой респираторной вирусной инфекции, около 20% детей перенесли очаговую пневмонию. Экссудативно-катаральный диатез в анамнезе диагности-

рован у половины детей этой группы, у них же отмечалось раннее смешанное, а затем и искусственное вскармливание. Алиментарная, железодефицитная анемия, встречалась у 30% наблюдаемых детей, рахит у 33-35%. Большинство (75%) детей были «пассивными курильщиками». Родители большинства детей с рецидивирующим бронхитом имеют очаги хронической инфекции (ринит, бронхит, фарингит, тонзиллит).

При осмотре детей с РБ, как правило, наблюдаются симптомы хронической интоксикации. 56-70% детей имеют патология ЛОР-органов (хронический ринит, гиперплазия задних отделов носовых раковин, аденоиды I-II степени), у 18-22% - вегетативные дисфункции желчевыводящей системы, других отделов желудочно-кишечного тракта. В неврологическом отношении – это дети с лабильным психоневрологическим статусом.

Жалобы в начале болезни обычно характерные для ОРЗ: недомогание, повышение температуры, головная боль, сухой кашель. В последующие дни доминирующей жалобой становится кашель. Половина детей с РБ кашляет преимущественно по утрам, у другой половины кашель может быть равномерным в течение суток. К концу 6-7 дня рецидива кашель становится продуктивным, появляется мокрота. Перкуторно над легкими определяется легочный звук, укорочение в межлопаточной области. Аускультативно - рассеянные сухие хрипы, зачастую влажные средне-пузырчатые. Выдох, как правило, в разгаре заболевания удлинен, но обструкции с хрипами не бывает. Клиническая картина бронхита медленно изменяется в положительную сторону и только через 3-4 недели исчезают хрипы, а жест-

кое дыхание и кашель еще остается на протяжении 10-14 дней у 60-75% больных и 1-1,5 мес. у 10-15% детей.

При исследовании сердечно-сосудистой системы часто регистрируется пролапс митрального клапана, отмечаются явления инфекционной кардиопатии клинически и на ЭКГ, ФКГ, при УЗИ-исследовании.

При обследовании органов брюшной полости характерны дискинезии желчевыделительной системы, эрозивный гастрит, хронический гастродуоденит. Нередко наблюдается инвазия гельминтами (аскариды и острицы).

Изменения со стороны органов мочевого выделения могут отмечаться у детей с РБ (энурез, инфекция нижних мочевых путей, пузырно-мочеточниковые рефлюксы, тубулопатические симптомы).

Для нервной системы характерна ее лабильность, вегетативные дисфункции, неврозоподобные состояния.

На рентгенограммах отмечается разной степени усиление легочного рисунка, нечеткие корни легких. При необходимости требуется консультация фтизиатра для исключения специфического процесса.

Спирографические исследования характеризуются снижением жизненной емкости легких, максимальной вентиляции, показателей пикфлуометрии на 15-25%, FEV_1 - 75-80%. Тип дыхания, как правило, рестриктивный.

При бактериологическом исследовании мокроты в разгаре рецидива, при наличии продуктивного кашля, выявляется рост условно-

патогенной флоры (ассоциация стафилококка белого и золотистого, стрептококка гемолитического, пневмококка I-IV типа и др.), клеточный нейтрофильный детрит.

При исследовании периферической крови выраженные сдвиги не характерны - умеренно ускоряется СОЭ, незначительный лейкоцитоз (до 8-9 тыс./мкл), относительные показатели обычно не отличаются достоверно от возрастных нормативов, лишь у 20-22% на 5 день заболевания определяется четкая лейкоцитарная и нейтрофильная реакция.

При определении белка сыворотки крови и его фракций в разгаре рецидива может наблюдаться диспротеинемия с преимущественным уменьшением γ -фракции. У 40% детей по нашим исследованиям отмечалось падение γ -глобулинов до 6%, у 51% до 8-8,5%. У 33-35% детей резко снижалась β -фракция глобулина до 7-7,5% и увеличивалась α_2 -фракция более чем в 2 раза. Физиологическое соотношение фракций 1:2:3:4 не выдерживается у всех больных рецидивирующим бронхитом.

Дифференциальная диагностика с муковисцидозом показана всем детям с рецидивирующим бронхитом.

Иммунодиагностика

Относительное и абсолютное количество CD3⁺ лимфоцитов у наблюдавшихся нами детей с рецидивирующим бронхитом значительно снижено в острый период и остается сниженным в периоде реконвалесценции, а у некоторых и в ремиссию (рис.4).

Содержание $CD4^+$ снижается до 26-30%. Количество $CD8^+$ лимфоцитов достоверно не отличается от значения нормы и как следствие этого - ИРИ снижается до 1,33-1,6.

Количество лимфоцитов, несущих ИЛ-2 рецептор ($CD25^+$) практически у всех детей с РБ повышено до 26-34%.

Содержание ЛПС-позитивных лимфоцитов сильно снижено в острый период (22-34%) и остается сниженным в периоде реконвалесценции (33-40%) по сравнению с нормой.

Уровень $CD22^+$ существенно не изменяется во время болезни.

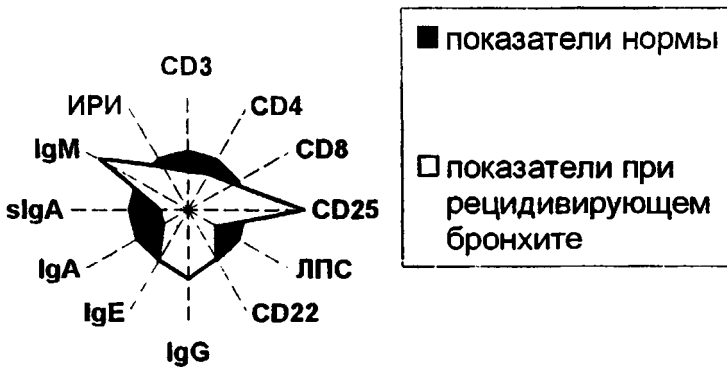


Рис. 4. Иммунограмма при рецидивирующем бронхите.

У детей с РБ в 60% случаев отмечается дисиммуноглобулинемия. У 25% больных встречается гиперпродукция IgG. Необходимо отметить, что в отдельных случаях нормальный или повышенный уровень IgG сопровождается дефицитом IgG_2 или

IgG₃ или сочетанием дефицита IgG₁ и IgG₃- субклассов, а также комбинацией дефицита IgG₂ и IgA, что является иммунодефицитным состоянием. У половины детей с РБ наблюдается дефицит IgA в сыворотке крови и у 62.5% sIgA в слюне. В 25% случаев есть тенденция к увеличению IgE. В периоде реконвалесценции характерна гиперпродукция IgM (у 20-30% детей), а в половине случаев она сочетается с гиперпродукцией IgG. Иммунограмма по средним показателям при рецидивирующем бронхите представлена на рис. 4.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение детей с рецидивирующим бронхитом следует начинать с первых дней рецидива. Обязательно назначается постельный режим на несколько дней.

В первые дни оправдано назначение интерферона, кратность от 4 до 6 раз в сутки в зависимости от возраста по 2-4 капли в нос, при известной этиологии можно вводить специфический гипериммунный противовирусный иммуноглобулин. Тяжелым больным с установленным диагнозом вирусной инфекции можно назначить реаферон, циклоферон, химиотерапевтические противовирусные препараты — виралекс, виразол и т.п.

Поскольку основным этиологическим агентом при рецидивирующем бронхите являются бактериальная флора и вирусно-бактериальные ассоциации, при обострении рецидивирующего бронхита антибиотики и сульфаниламидные препараты должны применяться шире, чем при острых бронхитах. Ос-

новными показаниями к назначению антибиотиков при бронхитах у детей являются:

- длительная лихорадка
- слизисто-гнойная и гнойная мокрота
- выраженный симптом интоксикации
- ранний возраст больного
- наличие иммунодефицитного состояния
- сопутствующая терапия глюкокортикостероидами и цитостатиками
- атипичное течение заболевания

При выборе антибактериального препарата необходимо использовать следующие принципы их назначения:

- ✓ использовать (по возможности) предварительное бактериологическое тестирование флоры к предполагаемым к назначению антибактериальным препаратам;
- ✓ назначать антибиотики, обладающие наибольшей степенью проникновения в мокроту и слизистую бронхов;
- ✓ при отсутствии клинического эффекта от антибактериальной терапии в течение первых трех дней ее применения следует сменить антибактериальный препарат.

При отсутствии мокроты в первые дни болезни требуется назначать антибиотики широкого спектра действия. Препаратами выбора среди них являются ампициллин (лучше в комбинации с ингибиторами β -лактамаз, например, сулбактамом); цефалоспорины II- III поколения (цефуроксим, цефаклор и др.); рокситромицин (рулид), особенно при подозрении на микоплазменную или хламидийную этиологию заболевания.

При сухом кашле назначают противокашлевые средства (например, либексин) на 4-5 дней, после требуется назначить секретолитические препараты, отхаркивающие микстуры на основе алтейного корня, грудные фитосборы. Целесообразно назначение ингаляций 2% раствора хлорида натрия.

По мере выздоровления назначается лечебная физкультура, которая является весомым фактором в комплексе лечения по восстановлению показателей внешнего дыхания. Основными формами лечебной физической культуры являются гимнастические и игровые упражнения, дозированная ходьба и т.п.

Основой лечения рецидивирующего бронхита должны быть иммунокорректирующие и иммуностимулирующие препараты – тимоптин, тактивин, диуцифон, продигиозан, нуклеинат натрия, дибазол, рибомунил, иммунал, бронхомунал и др. (см. гл. IX), которые включаются в схему поэтапной иммунореабилитации, начиная с острого периода и периода реконвалесценции рецидивирующего бронхита и продолжая в ремиссию заболевания (см. гл. X).

VI. РЕЦИДИВИРУЮЩИЙ ОБСТРУКТИВНЫЙ БРОНХИТ

При рецидивирующем обструктивном бронхите (РОБ) кроме 3-х и более рецидивов в течении года и симптомов острого бронхита имеет место обструктивный синдром с дыхательной недостаточностью, как правило незначительной степени, или ее отсутствием и обструкция не связана с воздействием неинфекционных аллергенов.

ПАТОГЕНЕЗ

Основными механизмами обструкции при РОБ является отек слизистой оболочки как следствие нарушения микроциркуляции и гиперсекреция слизи с дискринией в условиях угнетения мукоцилиарного транспорта из-за повреждения мерцательного эпителия. Несмотря на сходство этих механизмов с патогенезом БА, при РОБ отсутствует основное патогенетическое звено БА – бронхоспазм на фоне гиперреактивности бронхиального дерева, вследствие чего нет типичных приступов удушья и дыхательной недостаточности средней или тяжелой степени. Кроме того, имеется определенное сходство патогенеза РОБ и РБ, так как этиологическими факторами обострения при РОБ являются вирусно-бактериальные ассоциации и бактерии, вызывающие рецидив бронхита. В то же время, механизмы приводящие в одном случае к наличию обструктивного синдрома, а в другом к его отсутствию являются разными. Фагоцитоз, играющий основную роль в защите слизистой оболочки, может оставить

ся незавершенным так как микроорганизмы защищаются от механизмов уничтожения, подавляя слияние фагосом с лизосомами, образуя наружную оболочку или выходя из фагосом в цитоплазму. В этом случае они уничтожаются механизмами клеточного иммунитета: специфические лимфокин-продуцирующие Т-хелперы при контакте с зараженными макрофагами выделяют γ -интерферон, который активирует синтез токсических метаболитов кислорода и запускает другие механизмы устранения микробов. Однако при наличии дефицита Т-хелперов роль этого способа защиты организма от микроорганизмов существенно снижается. Еще одним механизмом, усиливающим фагоцитоз, является опсонизация.

Есть данные о значимости в генезе обструкции при РОБ сочетанного дефицита IgG_1 и IgG_3 субклассов и $sIgA$ на слизистых оболочках бронхов (Diaz J.D., Nelson R.P., Lockey R.F., 1988 и др.). Так как эти иммуноглобулины играют ключевую роль в механизме опсонизации патогенных микроорганизмов можно предположить, что в их отсутствие эту функцию берет выполнять на себя IgE как фактор "второй линии" защиты. Однако роль опсонина не характерна для IgE . Это приводит к тому, что связавшись с тучными клетками, он стимулирует выделение ими факторов хемотаксиса эозинофилов и нейтрофилов к месту инфекции. Эти клетки в свою очередь выделяют вторичные медиаторы, которые усиливают секрецию бронхиальной слизи и увеличивают сосудистую проницаемость, вызывая острую воспалительную реакцию, сопровождающуюся клинически синдромом обструкции.

Следует отметить, что частые рецидивы воспаления нарушают регуляцию бронхов вегетативной нервной системой, способствуют изменению чувствительности рецепторов слизистой оболочки и могут привести к гиперреактивности бронхов и развитию иммунодефицитной инфекционно – опосредованной псевдоаллергической бронхиальной астме.

КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА

РОБ – тяжелое заболевание, как из-за малопродуктивного кашля, так и в плане фоновых состояний детей с рецидивами обструкции, явлениями дыхательной недостаточности. Под нашим наблюдением находилось более 120 детей с рецидивирующим обструктивным бронхитом дошкольного и школьного возраста.

Из особенностей пренатального анамнеза у матерей детей с РОБ, в 50% случаев отмечались гестозы беременности, у другой половины инфекционные заболевания во 2-м и 3-м триместре с приемом медикаментов - антибиотиков пенициллинового ряда или нестероидных противовоспалительных препаратов. Быстрые роды отмечались у 15-18% женщин, длительный безводный период у 6-8%, вторичная родовая слабость у 10-12%.

В периоде новорожденности у 45-50% детей отмечался дыхательный дистресс-синдром, на 2-м месяце 12-15% детей перенесли очаговую пневмонию, 20-30% детей - пневмонию на первом году жизни, остальные дети на первом году переболели по 2-3 раза острой респираторной вирусной инфекцией, около 25% из них перенесли на 3-4-м месяце жизни бронхолит в тяжелой форме с выраженной

дыхательной недостаточностью. Следует заметить, что большинство детей с РОБ получали на 1-м году жизни полусинтетические пенициллины, аминогликозиды или цефалоспориновые препараты. По данным амбулаторной карты развития ребенка у половины детей с респираторным дистресс синдромом диагностировались также симптомы натальной травмы гипоксического генеза, по поводу которых они наблюдались и лечились у невропатолога. В остром и раннем периодах родовой травмы преобладали синдромы угнетения центральной нервной системы и висцеральных расстройств.

Гипотрофия на первом году жизни отмечалась у 33-37%. Алиментарная анемия зарегистрирована у 18-20% детей. Расстройства функции желудочно-кишечного тракта определялись у 40-45% больных. Экссудативно-катаральный диатез развился у 28-35% детей, у 14-17% - явления лимфатико-гипопластического диатеза. Реакции на введение вакцин отмечались у 30-33% детей. У большинства пациентов в периоде раннего детства были явления хронической интоксикации – бледность кожных покровов, нарушения пигментации, гипертрихоз, недостаточная прибавка в массе тела, повышенная нервная раздражительность. Рахит I и II степени был характерен для большинства детей.

Данные семейного анамнеза показывают, что родители 40-48% больных страдают повторной респираторной патологией и имеют хронические очаги инфекции со стороны ЛОР-органов. У 20-24% родителей - хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, у 12-18% - хроническая патология мочевыводящих органов. Около 40-55% детей проживают в неблагоприятных жилищных условиях

и являются пассивными курильщиками. Большинство детей посещали детские коллективы с 2,5-3-х лет.

Первый синдром обструкции у 50-60% детей отмечен на 2-м году жизни, у 14-23%-х на первом, у остальных на третьем. 40% детей после первого эпизода обструкции проявляют его при каждой респираторной инфекции в последующем. У остальных обструктивный бронхит наступает с периодичностью через 2-3 острых респираторных заболевания. В последующем частота обструкции закономерно увеличивается.

К моменту поступления детей в стационар, как правило, отмечается более 3 эпизодов обструкции в анамнезе, которые протекали с тенденцией к затяжному течению.

Особенности повторной бронхиальной обструкции у детей с РОБ заключаются в следующем: у подавляющего большинства не наблюдается фебрильной температуры, начало и период разгара рецидива характеризуется субфебрилитетом, примерно у одной трети детей температурной реакции вообще не бывает.

Затрудненное дыхание с экспираторной одышкой появляется с первых дней недомогания. В дальнейшем эта ситуация постепенно усугубляется и в последующем сохраняется довольно долго - до 2,5-3 недель, а у 20-24% детей и дольше. Ликвидация обструктивного синдрома происходит также медленно, заболевание по резистентности к терапии напоминает хроническую форму течения.

Следует заметить, что чем больше было в анамнезе рецидивов обструктивного бронхита и чем раньше по возрасту отмечались первые проявления

обструкции, тем длительнее протекает очередной рецидив.

Перкуторные данные, как правило, характеризуются коробочным оттенком легочного звука с двух сторон (в разгаре заболевания) и укорочением в межлопаточной области. У половины детей может отмечаться некоторое укорочение в подмышечной области по среднеаксиллярной линии. Аускультативные данные с первых дней характеризуются удлиненным выдохом, обилием жужжащих, среднепузырчатых и рассеянных мелкопузырчатых хрипов. Одышка носит экспираторный характер, однако у 20-33% детей в первые 3-4 дня определяется смешанный характер.

Спирографические исследования, проведенные в первый-второй дни госпитализации, подтверждают снижение FEV₁ на 25-30%. Показатели пикфлоуметрии с использованием проб с бронхолитическими препаратами также существенно не улучшались, т.е. явление спазма бронхов не является ведущим (в отличие от детей с астматическими бронхитами и БА) в генезе бронхиальной обструкции. Пиковая скорость выдоха (ПСВ) в периоде клинического выздоровления только у половины детей соответствует полностью восстановленной воздухопроводимой функции (у этих детей число рецидивов за последний год не превышает 3-4 эпизодов).

При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки в периоде рецидива обструктивного бронхита, помимо неструктурности корней легких, усиления легочного и сосудистого рисунка, определяются поражения, характеризующиеся перибронхиальными инфильтратами, умеренными симптомами эмфиземы.

Бронхоскопия, выполняемая больным с упорным рецидивирующим обструктивным бронхитом, подтверждает катарально-гнойный характер эндобронхита.

Влияние токсико-бактериальных факторов, метаболитов вирусной инфекции, повторное гипоксическое состояние, витаминная недостаточность сказывается на состоянии сердечно-сосудистой системы у детей с РОБ. Клинические проявления сердечно-сосудистых нарушений во многом зависят от кратности эпизодов бронхиальной обструкции. Дети, как правило, предъявляют мало жалоб, указывающих на изменения в сердце, но при исследовании сердечно-сосудистой системы довольно часто выявляются симптомы поражения органов кровообращения. У всех детей с РОБ отмечается лабильность пульса, дыхательная аритмия, усиливающаяся одышка после физической нагрузки. Бледность кожи, цианоз носогубного треугольника, умеренно расширенная венозная сеть, пульсация шейных сосудов отмечается у 40% пациентов. Границы сердца расширяются редко. При аускультации у 70% детей I тон на верхушке сердца приглушен, у остальных усилен или нормальной звучности, акцент II тона на легочной артерии выслушивается у 25-33% детей школьного возраста. На ЭКГ зубец $T_{1-2,avF}$ у большинства детей снижен, а зубец P_{2-3} увеличен. Артериальное давление у 60-65% детей имеет тенденцию к снижению, у остальных - к повышению на 7-10% (систолический показатель).

Исследование ЛОР-органов у наблюдаемых данной группы выявляет наличие аденоидных вегетаций I-II степени и хронический ринит примерно у половины детей, у 5-10% детей, рентгенологически

подтвержденный гайморит; у 29-35% - рыхлые гиперплазированные миндалины, срачивающиеся с дужками, воспалительные изменения небных дужек.

Лимфоузлы, доступные пальпации, увеличены у 34-40% детей (подчелюстные), микрополиадения отмечается у 25-30% больных.

Органы пищеварения страдают у подавляющего большинства больных: вегетативные дисфункции желчевыводящих путей у 50-68% детей, хронический гастродуоденит в 38-42% случаев.

По данным УЗИ-обследования органов брюшной полости умеренное увеличение печени (преимущественно правой доли) отмечается более чем у половины пациентов, явление реактивного панкреатита с неоднородным эхо-сигналом у 30-35% детей, увеличение размеров селезенки у 5-8%. Гельминтозами (аскаридоз, энтеробиоз) страдают около трети детей с РОБ.

Со стороны органов мочевого выделения умеренный мочевого синдром с лейкоцитурией и следами белка в периоде рецидива выявляется у 40-50% детей. Имеют место случаи энуреза.

Эндокринной и органической патологии со стороны центральной нервной системы у детей с РОБ, как правило, не наблюдается. Функциональные сдвиги, напротив, имеют место: поверхностный сон как во время рецидива обструкции бронхов, так и в периоде клинического выздоровления, повышенная утомляемость.

Реакция периферической крови при рецидивирующем обструктивном бронхите у подавляющего большинства детей остается в пределах возрастной нормы. Возможна тенденция к увеличению общего

числа лейкоцитов или, напротив, умеренной лейкопении. Количество лимфоцитов уменьшается при рецидиве очередной обструкции, уступая место нейтрофильным клеткам. У части детей возможна эозинофилия до 14-19% (вероятна связь с гельминтозами). СОЭ в начале рецидива может умеренно увеличиваться до 14-16 мм, у некоторых больных до 20-24 мм. Исследования белка и белковых фракций выявляют диспротеинемию с уменьшением γ -глобулиновой фракции до 6,5-8%, β_1 - до 6-7,5 у 65-70% больных; увеличение α_2 до 12-13,2% у 18-21% детей и уменьшением α_1 до 1,8-2,2% у 7-10%. С-реактивный протеин выявляется у 45-55% детей. Биохимическое исследование сыворотки крови с определением печеночных ферментов и билирубина не обнаруживает отклонений от нормы даже у детей с увеличением печени.

Критерии диагностики рецидивирующего обструктивного бронхита - это эпизоды бронхиальной обструкции, четко связанные с острой респираторной инфекцией и не индуцированные воздействием неинфекционных аллергенов. Обструктивный синдром при этом не имеет типичного для бронхиальной астмы приступообразного характера. Обструктивный рецидивирующий бронхит повторяется не менее 3-х раз за год.

Иммунодиагностика

У детей с РОБ в активную фазу и период реконвалесценции заболевания достоверно снижены по сравнению с нормой показатели уровня $CD3^+$ лимфоцитов до 40-46% и $CD4^+$ Т-хелперов до 26-32%.

Содержание CD8⁺- лимфоцитов –18-20% не отличается от нормы, но абсолютное количество снижено.

Экспрессия ИЛ-2 рецепторов (CD25⁺ лимфоциты) увеличивается и достигает 25-30% в острый период. В фазе реконвалесценции их процентное содержание остается достоверно выше нормы, но ниже по сравнению с острым периодом – 19-22%.

ЛПС⁺ -лимфоциты существенно снижаются в острый период до 29-38%, однако в периоде реконвалесценции процентное отношение достоверно не отличается от нормы.

При РОБ у детей в 75% случаях регистрируется дисиммуноглобулинемия. У 16.7% детей обнаруживается тенденция к повышению, а в 25% тенденция к снижению IgG. В 8-10% случаев есть сочетанный дефицит IgG₁ и IgG₃- субклассов. У каждого четвертого больного также отмечается дефицит IgM. В 33-45% случаев обнаруживается дефицит IgA в сыворотке крови, часто сопровождающийся дефицитом секреторного иммуноглобулина А в слизистых секретах бронхов и пищеварительного тракта. Дефицит sIgA слюны регистрируется у 50-58% больных РОБ. У 41-46% детей наблюдается тенденция к увеличению IgE. В периоде реконвалесценции дисиммуноглобулинемия сохраняется у половины больных РОБ. На рис. 5 обобщенно представлена иммунограмма при РОБ.

Аллергологическое обследование детей с рецидивирующим обструктивным бронхитом заключается в изучении аллергоанамнеза и в постановке специфических скарификационных кожных проб с аллергенами домашней пыли, пера подушки, библиотечной пыли и шерсти домашних животных

(собака, кошка, кролик, овца) и др. в периоде ремиссии.

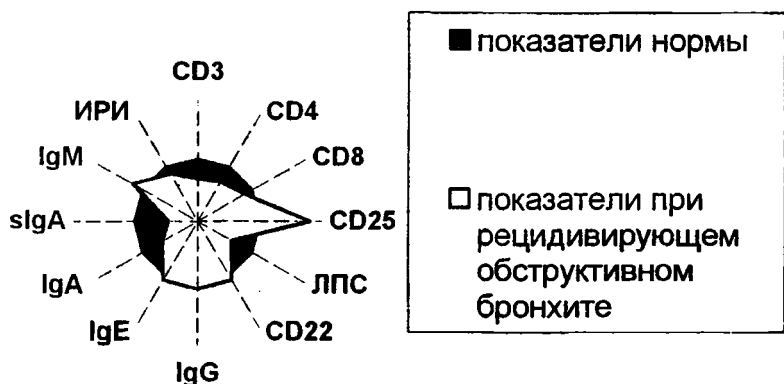


Рис.5. Иммунограмма при рецидивирующем обструктивном бронхите.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение детей с рецидивирующим обструктивным бронхитом – одна из актуальнейших задач педиатрии. Здесь, как нигде, должен четко исполняться принцип комплексного и индивидуального подхода.

В амбулаторных и стационарных условиях обязательно назначается постельный режим, увлажнение воздуха. Диета легко усваиваемая, с повышенным содержанием жидкости за счет сырых овощей и фруктов.

Фармакотерапия должна строиться следующим образом: противовирусные препараты химического, биологического и растительного происхождения. Например, хорошо сочетается *ацикловир*, *реаферон* или *циклоферон* и *хлорофиллит*. Дозы возрастные, терапевтические, про-

должительность курса – до 10 дней. Антибиотики назначаются с первых дней, если:

- а) трудно исключить бактериальный очаг;
- б) при фебрильной температуре;
- в) при асимметрии физикальных данных;
- г) при нейтрофильной реакции периферической крови;
- д) при нарастающей дыхательной недостаточности и т. п.

Лучше отдавать предпочтение современным аминокликозидам или цефалоспорином. Как правило, это будет монотерапия. В отдельных случаях к антибиотикам неплохо подключить терапию *метранидазолом, бисептолом, нитрофурановыми препаратами*. Назначению таких комплексов антибактериальной терапии всегда должно предшествовать тщательное изучение эффективности лечения предыдущего эпизода. Адекватная *оксигенация* – обязательное условие для лечения детей с рецидивирующим обструктивным бронхитом, получающих антибактериальное лечение.

Следующим принципом фармакотерапии является подбор секретолитических и бронхорасширяющих препаратов. Наш опыт лечения показывает высокую клиническую эффективность длительного (до 4-6 недель) использования *продолгованных теофиллинов* (предпочтение при этом отдается теопеку) с постепенным снижением терапевтической дозы. При слабой эффективности *теопек* комбинируем с *алупентом* внутримышечно или другими симпатолитическими препаратами и далее при отсутствии эффекта (когда сохраняется одышка) назначаем глюкокортикоиды энтерально коротким курсом до 7 дней. Если эффект от теопека (или зуфиллина) в сочетании с симпатомиметиками (β_2 -агонистами) достаточно эффективный, то необходимость назначения преднизолона отпадает. Это основная рабочая схема. Индивидуально можно назначить *этимизол* 1,5% - 1,5 мг/кг массы,

на 5-7 дней антигистаминные препараты, которые обладают бронхолитическим эффектом, угнетая парасимпатическую импульсацию. По данным некоторых авторов, именно антихолинергические препараты должны быть ведущим средством базисной терапии обструктивного и хронического обструктивного бронхитов. Следует отметить, что использование холинолитических ингаляционных аэрозолей у детей с РОБ действительно несколько уменьшает степень обструкции, но вязкость секрета при этом увеличивается.

Следующий принцип терапии у детей с РОБ – выбор мукорегуляторных и отхаркивающих средств. Мукорегуляторные препараты применяются при нарушениях выделения мокроты. Наиболее эффективны из современных средств для детей – это *лазолван* (в таблетках, сиропе, и для парентерального применения, но с определенным клиническим эффектом), используются и традиционные препараты (см. таблицу 3).

Таблица №3 Отхаркивающие средства

Препарат	Механизм	Лекарственная форма	Доза
Трава термопсиса	Усиливает секрецию бронхиальных желез, движение ресничек эпителия	Настой: 0,1 г. на 100 мл 0,2 г. на 100 мл	До 2-х лет - ½ чайной ложки по 3 раза в день После 2-х – по 1 чайной ложке 3 раза в день
Ликорин Licorini hydrochloridi	Усиливает секрецию бронхиальных желез, разжижает мокроту, уменьшает спазм	Таблетки по 0,2+0,2 соды	По ¼-½ таблетки 2-3 раза внутрь
Корень ипекаканы	Усиливает секрецию, разжижает	Настой: 0,12г. на 100 мл	До 1-го года по 1 чайной ложке, после

	мокроту, уменьшает спазм	и 0,15 на 100 мл	1-го года по ½ десертной ложке 3-4 раза в день
Корень алтея	Обволакивает, усиливает отделение мокроты, оказывает противовоспалительное действие	Отвар: 3,0 г. на 100 мл	1 чайная – 1 столовая ложка 4-5 раз в день
Мукалтин	Обволакивает, усиливает отделение мокроты, оказывает противовоспалительное действие	Таблетки по 0,05 с добавлением соды и винной кислоты	Растворить таблетку в 1/3 стакана теплой воды и принимать перед едой
Грудной эликсир	Увеличивает отделение мокроты, оказывает противовоспалительное действие	Жидкая лекарственная форма	Назначают каплями – 1 капля/1 год жизни
Натрия бензоат	Увеличивает отделение мокроты	Микстура с термопсисом или алтеем	На прием: 0,02 г. раннего возраста и 0,2 – старшего возраста
Рибонуклеаза	Разжижает мокроту (деполимеризация РНК)	Флаконы по 10, 15, 50 мг порошка	На 3-4 мл физ. раствора 25 мг препарата, аэрозоль 1 раз в день
Трипсин	Разжижает мокроту, сгустки, способствует отхаркиванию	Флаконы по 5-10 мг сухого вещества	10 мг в 3 мл хлорида натрия - аэрозоль
Бромгексин	Разжижает мокроту, облегчает отхаркивание	Таблетки по 0,04	2-5 года – по ½ таблетки 3-4 раза в день, 5-10 лет – по 1 таблетке 4 раза в день
Ацетилцистеин	Разжижает мокроту, разрывает дисульфидные группы	Ампулы по 5-10 мл – 20% раствор	Аэрозоль по 2-3 мл 5% или 10% раствора; внутримышечно по 0,2-1,0 мл 10% раствора (1 мг/кг)

Всем детям с РОБ (по нормализации температурной реакции и симптомов обострения) назначается тренировка дыхательной мускулатуры (лечебная гимнастика) и физиотерапия.

Основу лечения РОБ, также как и рецидивирующего бронхита, должен составлять комплекс иммунореабилитационных мероприятий, направленный на снижение частоты рецидивов, тяжести рецидивов и получение стойкой ремиссии заболевания (см. гл. X).

VII. ОЦЕНКА ИММУННОГО СТАТУСА ПРИ БРОНХИТАХ

Для того, чтобы грамотно и квалифицированно вести больного с бронхолегочной патологией в настоящее время, врач-клиницист должен в достаточной степени знать содержание некоторых иммунологических параметров организма ребенка в норме и в патологии, определяемых современными методами, их значение в клинической практике и информативность для прогноза течения заболевания.

Все современные показатели иммунного статуса можно разделить на 2 группы:

1. Общие неспецифические показатели, характеризующие состояние различных звеньев системы иммунитета: лимфоцитов, гранулоцитов, макрофагов, комплемента.

2. Специфические показатели, позволяющие выявить антитела, иммунные Т-лимфоциты, тип иммунного ответа на антиген в организме человека.

Все эти методы используют для оценки иммунного статуса человека, т.е. для характеристики состояния иммунной системы.

VII.1. ПРИНЦИПЫ ОЦЕНКИ ИММУННОГО СТАТУСА ПРИ БРОНХИТАХ

Последовательность обследования больных с бронхолегочной патологией и с подозрением на нарушения в системе иммунитета основывается на общепринятых принципах подхода к диагностике заболеваний. Такой же подход следует использовать и при скрининговом обследовании детей на ИДС.

Первым этапом является *сбор анамнеза* и уточнение жалоб ребенка или его родителей. Это позволяет в большинстве случаев определить направление и последовательность дальнейшего обследования больного. При изучении данных анамнеза необходимо особое внимание уделять факторам, предрасполагающим к иммунологической недостаточности ребенка. К ним относятся особенности периода беременности, родов и постнатальной жизни:

1. Отклонения в течении беременности:
 - токсикоз 1-й или 2-й половины;
 - заболевания в 1-е три месяца беременности;
 - профессиональная вредность во время беременности;
 - вредные привычки: алкоголь, никотин, наркотики;
 - экологически неблагоприятные условия окружающей среды ;
 - психоэмоциональный стресс.
2. Отклонения в течении родов:

- преждевременные роды;
- первичная и вторичная родовая слабость;
- отслойка плаценты;
- лихорадка, субфебрилитет;
- послеродовые кровотечения;
- инфекция родовых путей;
- фармакологическое обезболивание в родах;
- операция кесарево сечения.

3. Отклонения в периоде адаптации новорожденного:

- низкая оценка по шкале Апгар;
- отрицательная неврологическая симптоматика;
- убыль массы тела более, чем на 10%;
- пренатальная дистрофия;
- гнойничковые заболевания;
- нарушения функции желудочно-кишечного тракта;

4. Наличие стигм дисэмбриогенеза и аномалии развития.

5. Признаки внутриутробного инфицирования.

6. Раннее смешанное или искусственное вскармливание.

7. Аллергические и псевдоаллергические реакции на прикорм.

8. Реакция на вакцинацию.

9. Диспропорции массы тела и роста:

- гипотрофия;
- паратрофия;
- ожирение;
- дефицит роста.

Вторым этапом является *клиническое обследование*. Во время его проведения особое внимание уделяется наличию (как при объективном обследовании так и по данным анамнеза) "клинических масок" иммунологической недостаточности, к которым относятся:

1. Рецидивирующие заболевания респираторной системы вирусной и бактериальной этиологии.

2. Пневмонии, бронхиты и другие заболевания, резистентные к традиционной терапии.

3. Хронические очаги инфекции.

4. Гнойно-воспалительные заболевания, различной локализации, с затяжным и рецидивирующим течением.

5. Длительный субфебрилитет и лихорадка неясного генеза.

6. Диарея неясного генеза.

7. Грибковые заболевания слизистых оболочек пищеварительного тракта и органов дыхания.

8. Лимфаденопатии.

9. Тимомегалия или гипоплазия вилочковой железы.

10. Аллергические и псевдоаллергические заболевания.

11. Гепатомегалия, спленомегалия.

12. Атаксия, телеангиоэктазия.

При общелабораторном исследовании крови необходимо оценить изменения ее состава, соотношения различных форм лейкоцитов, которые могут свидетельствовать об аллергии (эозинофилия), инфекции (лейкоцитоз, увеличение СОЭ и т.п.), хронического

воспаления (лимфоцитоз). Рентгенологические и другие инструментальные методы исследования также помогают в установлении вида иммунодефицита, обусловленного, например, гипоплазией или аплазией тимуса.

Следующим этапом является *определение вида ИДС* методами лабораторной иммунодиагностики. Следует заметить, что в зависимости от данных анамнеза и клинических симптомов, необходимо использовать определенную последовательность в диагностике уровней дефекта иммунной системы ребенка. По данным литературы имеются различные схемы оценки иммунного статуса (Новиков Д.К., Новикова В.И., 1989, 1996; Петров Р.В., 1984; Пинегин Б.В. и др., 1987), включающие тесты I и II уровней и позволяющие оценить состояние системы иммунитета. Однако, особенности течения заболеваний бронхолегочной системы в настоящее время и уровень развития методов иммунодиагностики, требуют того, чтобы схема оценки иммунного статуса имела не только диагностическое, но и прогностическое значение для течения заболевания. В связи с этим, ниже мы приводим характеристику схемы оценки иммунного статуса при патологии бронхолегочной системы, разработанную на основании большого количества клинического материала и лабораторных данных:

1. Первый уровень исследований предназначен для *скрининговой оценки системы иммунитета и прогноза течения заболевания*. В настоящее время, он должен более широко применяться при острых заболе-

ваниях бронходегочной системы (бронхиты, пневмонии и др.), для того чтобы на данном этапе иметь возможность провести профилактическую иммунокорригирующую терапию, тех форм острой патологии, при которой выявляются нарушения иммунного статуса, высок риск развития осложнений и перехода в рецидивирующую или хроническую форму заболевания. Для этого необходимо оценить, наряду с общим анализом крови, показатели иммунитета:

- Относительное и абсолютное количество $CD2^+$ или $CD3^+$ -Т-лимфоцитов;
- Уровень субпопуляций $CD4^+$ -Т-хелперов и $CD8^+$ -Т-супрессоров и их соотношение – ИРИ;
- Относительное и абсолютное количество $CD25^+$ -лимфоцитов;
- Содержание лимфоцитов, несущих рецептор к липополисахариду;
- Относительное и абсолютное количество В-клеток или $CD22^+$ -субпопуляции;
- Иммуноглобулины: в сыворотке крови - общий IgG, IgG₁-IgG₄, IgM, IgA; в слюне – sIgA ;
- Фагоцитоз;
- ЦИК и гемолитическая активность комплемента.

В практике, как правило, объема вышеперечисленного исследования в большинстве случаев достаточно для выявления ведущего дефекта иммунной системы и назначения иммунокорригирующей терапии.

2. Исследования второго уровня, должны выполняться в тех случаях, когда наличие клинических "масок"

иммунодефицита не оставляет сомнений в постановке диагноза ИДС, но тестами I уровня иммунодиагностики не удастся выявить ведущий иммунологический дефект или его результаты трактуются недостаточно определенно. К ним относятся:

- Изучение медиаторной функции лимфоцитов и нейтрофилов с качественной и количественной характеристикой лимфокинов (γ -интерферон, интерлейкины);
- Характеристика пролиферации лимфоцитов на антигены/митогены;
- Оценка рецепторов клеток системы мононуклеарных фагоцитов;
- Характеристика факторов неспецифической резистентности (лизоцим и др.);
- Количественное определение компонентов комплемента;
- Определение типа динамики иммунного ответа и выработки изотипоспецифических антител на антиген и др.

Существуют и другие, как специфические так и неспецифические методы иммунодиагностики, используемые при оценке иммунного статуса. Следует, однако, отметить, что однократная оценка иммунного статуса далеко не всегда дает основания установить вид иммунодефицита, так как снижение или увеличение показателя может происходить в следствии транзиторных иммуномодуляций во время болезни. Поэтому, для постановке точного диагноза необходимо обследо-

вание в динамике, как во время заболевания, так и в периоде ремиссии.

Таким образом, комплекс данных клинического и иммунологического обследования формирует основной диагноз заболевания, который должен быть нозологическим, но вместе с тем и отражать конкретные нарушения иммунного статуса.

VII.2. НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ИММУННОГО СТАТУСА.

ХАРАКТЕРИСТИКА ЛИМФОИДНОЙ СИСТЕМЫ.

1) *Общее количество лимфоцитов* при подсчете формулы крови. При рождении их содержание 20-28%. На 5-6 день жизни – 40-45%. В возрасте 2-3 мес. их относительное содержание достигает 55-65% и сохраняется на этом уровне до 5-6 лет, после чего происходит их снижение и в возрасте 6-15 лет относительное количество лимфоцитов составляет 22-30% от других лейкоцитов (около 1500-2500 клеток в 1 мм^3). Увеличение количества лимфоцитов (лимфоцитоз) характерно для ряда инфекционных заболеваний, а также рецидивирующих и хронических заболеваний бронхолегочной системы.

2) *Общие Т-лимфоциты* (CD2^+ , CD3^+ -клетки), в настоящее время, определяются с помощью моноклональных антител к CD-антигенам (CD2 , CD3) в реакции иммунной флуоресценции с учетом результатов на проточном цитофотометре или в реакции розеткообразования со стабильными иммунодиагностиками. У новорожденных их содержание 40-48%. В раннем детском возрасте – 50-60%. В возрасте 6-15 лет 55-65% (1000-1400 клеток в 1 мм^3). При бронхолегочных заболеваниях инфекционной этиологии характерно снижение CD3^+ - Т-лимфоцитов до 40-50%, которое может

сохранятся в периоде реконвалесценции и не требует иммунокорригирующей терапии. Если же $CD3^+$ -Т-лимфоцитов в крови ниже 40% или после болезни их содержание в течении 1 месяца не приходит в норму - это расценивается как Т-клеточный иммунодефицит и необходимо проведение иммунокоррекции или иммунотерапии под контролем иммунограммы.

3) *Уровень Т-хелперов и Т-супрессоров* определяется с помощью моноклональных антител к $CD4$ (Тх) и $CD8$ (Тс) антигенам. В норме $CD4^+$ -Т-хелперов 36-45%, $CD8^+$ -Т-супрессоров 19-25%, соотношение Тх/Тс (иммунорегуляторный индекс, ИРИ) = 1,7 - 2,0. При рецидивирующих инфекционных заболеваниях бронхов этот индекс снижается до 1,3-1,6, за счет содержания $CD4^+$ -Т-хелперов (26-32%). При аутоиммунных и аллергических заболеваниях индекс больше 2,0- 2,2.

4) Для выявления активированных лимфоцитов определяют рецептор для ИЛ-2 ($CD25$), HLA-DR антигены и $CD71$ (рецептор для трансферрина). В норме содержание $CD25^+$ - лимфоцитов 7-16%. При вирусных и бактериальных инфекциях бронхолегочной системы их уровень может достигать 25-35% в остром периоде заболевания, преимущественно за счет Т-лимфоцитов. Длительное сохранение высокого уровня $CD25^+$ - лимфоцитов в ремиссию, после исчезновения клинических симптомов, указывающее на гиперактивацию, характерно для рецидивирующих и хронических заболеваний. HLA-DR антиген в норме экспрессируют В-лимфоциты и моноциты (12-18%). При активации он появляется на Т-лимфоцитах (3-6%):

5) Уровень лимфоцитов, несущих рецепторы к липополисахариду (ЛПС), - является интегральным показателем, состояния функции защиты иммунной системы от инфекции бактериальной этиологии. Имеется связь содержания ЛПС⁺-лимфоцитов с длительностью клинических симптомов заболевания. В норме их относительное количество в крови составляет 43-56%. В остром периоде заболевания характерно снижение до 30-40%, которое в периоде реконвалесценции возвращается в норму. При рецидивирующих бронхитах снижение может достигать 22-30% и длительно сохраняется в периоде ремиссии. Определение уровня ЛПС⁺-лимфоцитов имеет прогностическое значение.

6) Функциональные показатели Т-лимфоцитов: пролиферативная активность (РБТЛ с определением ИЛ-2, РПМЛ). Способность к бласттрансформации, после стимуляции антигеном или митогеном (ФГА) отражает функциональную активность иммунокомпетентных клеток. Лучшим показателем активации Т-клеток в тестах *in vitro* является определение ИЛ-2, который выделяется активированными Т-лимфоцитами и в норме поддерживает пролонгированную пролиферацию. РПМЛ можно использовать для дифференциальной диагностики с хроническими заболеваниями, при которых появляются медиаторы ГЧЗТ подавляющие миграцию лейкоцитов.

7) Общее количество В-лимфоцитов можно определить с помощью моноклональных антител к антигенам CD19 - CD22, CD72. Используют также антитела к иммуноглобулинам, которые находятся на поверхно-

сти В-лимфоцитов. В-лимфоциты составляют 20-30% всех лимфоцитов (600-800 клеток в 1 куб. мм крови). Содержание CD22⁺-субпопуляции В-клеток составляет 17-24% у здоровых детей в возрасте 6-14 лет. Есть данные, что при острых бронхитах их уровень в фазе реконвалесценции увеличивается до 26-28%. По нашим исследованиям имеется прямая корреляционная связь их содержания при поступлении с длительностью клинических симптомов заболевания при необструктивных формах бронхитов у детей.

Таблица № 4. Уровень иммуноглобулинов в сыворотке крови и в слюне у здоровых детей

Возраст	IgG г/л	IgM г/л	IgA г/л	sIgA мг/100мл в слюне	IgE МЕ/л
1-2 нед.	12±3,8	0,2±0,1 5	0,1±0,05	2,8 ± 1,3	0 - 2
Ранний возраст	8,2±3,7	1,1±0,4 3	0,5±0,27	5,8 ± 3,3	5 - 15
6-14 лет	10.5± 4.7	0.7±0.1 3	2.17 ± 0.41	16.9 ± 3.9	60 ± 40

8) Функциональные продукты В-лимфоцитов - иммуноглобулины G, M, A, классов и их субклассов в сыворотке крови и различных биологических жидкостях определяют с помощью реакции преципитации по Манчини. При иммунодефицитах уровень иммуноглобулинов снижается, а при стимуляции системы имму-

нитета и воспалении - повышается. Содержание иммуноглобулинов в норме см. табл. 4.

При рецидивирующих и обструктивных заболеваниях бронхолегочной системы имеет важное значение определение субклассов IgG. Их физиологическое соотношение: IgG₁ – 60-66%, IgG₂ – 20-30%, IgG₃ – 5-8%, IgG₄ – 4-5% от общего иммуноглобулина G, см. табл. 5.

Таблица 5. Содержание в сыворотке крови субклассов IgG (г/л) у здоровых детей, доверительные интервалы с $p < 0,05$.

Возраст	IgG ₁	IgG ₂	IgG ₃	IgG ₄
Ранний возраст	3 - 7,2	0,9 - 3,8	0,25 - 1,0	0,05 - 0,3
6-14 лет	3,6 - 8,9	1,2 - 4,4	0,3 - 1,2	0,1 - 0,8

Широкий ряд респираторной патологии, включающей рецидивирующие бронхиты, пневмонии, бронхоэктазы, синуситы и др., ассоциируется с наличием дефицита IgG₁. Дефицит IgG₃, который может протекать совместно с дефицитом IgG₁, связывают с рецидивирующими обструктивными заболеваниями легких. Рецидивирующие респираторные инфекции бактериальной этиологии (гемофильная палочка, пневмококк) имеют связь с дефицитом IgG₂ в ассоциации с дефицитом IgA (Herrod H.G., Gross S. Et al., 1989).

Таблица 6. Уровни IgG, M, A (г/л), E(МЕ/л) и sIgA (мг/100мл в слюне) у детей с ОБ, РОБ, ООБ, РБ, (M+m)

	IgG	IgM	IgA	sIgA	IgE
ОБ, ОП	10.2 ± 4.1	0.83±0.46	1.29 ± 0.86	12.9 ± 2.2	46 ± 28
ОБ, РК	9.3 ± 3.0	0.92 ± 0.38	1.14 ± 0.74	14.9 ± 3.6	57 ± 27
ООБ, ОП	14.2 ± 7.0	1.12 ± 0.5	1.81 ± 1.02	13.9 ± 2.7	76 ± 48
ООБ, РК	13.2 ± 5.9	1.35± 0.94	1.5 ± 0.65	15.1 ± 3.2	96 ± 45
РБ, ОП	12.4 ± 4.0	1.22 ± 0.65	1.04 ± 0.75	8.1 ± 3.7 *	57 ± 39
РБ, РК	13.7 ± 6.5	1.48 ± 1.11	1.41 ± 1.1	8.8 ± 3.4	72 ± 32
РОБ, ОП	11.1 ± 5.3	0.85± 0.52	1.42 ± 1.04	8.3 ± 3.0 *	75 ± 59
РОБ, РК	10.5 ± 3.6	0.84 ± 0.53	1.43± 0.92	8.9 ± 3.2	83 ± 57

Примечания: * - достоверное отличие от нормы с $p < 0.05$, ОП - острый период, РК - период реконвалесценции. ОБ- острый бронхит; ООБ- острый обструктивный бронхит; РБ- рецидивирующий бронхит; РОБ- рецидивирующий обструктивный бронхит.

Содержание иммуноглобулинов сыворотки крови и слюны при бронхитах у детей в возрасте 7-14 лет представлено в табл. № 6.

ПОКАЗАТЕЛИ ФАГОЦИТОЗА

1) Оценивается поглотительная и переваривающая активность фагоцитов с определением фагоцитарного индекса и фагоцитарного числа.

Фагоцитарный индекс - это количество фагоцитов, участвующих в фагоцитозе (норма - 60-80%).

Фагоцитарное число - это среднее количество частиц или микроорганизмов в одном фагоците (норма 3-8).

Оценка показателей через разные промежутки времени позволяет оценить динамику фагоцитоза. В норме через 90 мин фагоцитарный индекс должен быть ниже, чем через 45 мин и 60 мин, в связи с перевариванием микробов. При нарушении переваривания он не меняется.

Переваривание микробов можно оценивать путем посева лизатов лейкоцитов на питательные среды и подсчета выросших колоний. Метод предполагает использование в качестве объекта фагоцитоза живых микроорганизмов. Переваривающую активность фагоцитов оценивают по числу выросших колоний.

2) Метаболическую активность фагоцитов определяют после окраски их 0.25% раствором нитросинего тетразолия. В норме окрашивается 15-18% нейтрофилов, при инфекциях их число увеличивается до 40% и более.

Функция фагоцитоза является важным показателем состояния системы мононуклеарных фагоцитов,

так как это - главный неспецифический механизм антибактериальной защиты. Снижение показателей фагоцитоза характерны при соответствующих иммунодефицитах, повышение - при благоприятном течении инфекции.

3) Система мононуклеарных фагоцитов осуществляет и другие функции, важные для различных этапов иммунного ответа, в том числе распознавание и представление антигена. Состояние этих функций оценивается по экспрессии антигенов дифференцировки, активации и адгезии (CD14, CD11, CD16, CD18, HLA-DR и др.), рецепторов к С3-комplementу, и иммуноглобулинам, спонтанной и направленной миграции, способности секретировать цитокины (ИЛ-1, ФНО и др.).

Острые и хронические заболевания бронхолегочной системы у детей с большим постоянством сопровождаются дефектами фагоцитоза (Etzioni A., Frydman M., Pollack S., 1992 и др.). При инфекции может нарушаться любая функция мононуклеарных фагоцитов - кинетическая, фагоцитарная, бактерицидная и бактериостатическая активность, захват, обработка и презентация антигена лимфоцитам (Покровского В.И., Гордиенко С.П., и др., 1994), секреция эффекторных и иммунорегуляторных молекул (Тоews G.B. et al., 1984, 1991) прямая и непрямая цитотоксическая активность.

В зависимости от вида инфекционного агента могут нарушаться различные функции: хемотаксис при инфекциях вызванных вирусом гриппа А, вирусом

герпеса простого; вирусы гриппа могут также угнетать фагоцитарную активность макрофагов в отношении *S. aureus*, *C. albicans*, что создает для данных бактерий и грибов благоприятные условия роста. Вирус Сендай способен угнетать бактерицидную активность в отношении *S. aureus*. При цитомегаловирусной инфекции возможно нарушение процесса взаимодействия макрофагов с лимфоцитами через изменение секреции мононуклеарами иммунорегуляторных факторов, что приводит к снижению экспрессии маркеров активации рецепторов к ИЛ-2 и трансферрина на Т-лимфоцитах и нарушению хелперной активности лимфоцитов.

Большинство авторов в своих исследованиях указывают на снижение фагоцитарной активности при различных формах бронхитов у детей, что возможно связано с более низкой по сравнению со взрослыми фагоцитарной активностью мононуклеаров (Guuge P., Campbell A., Kniffin W., 1990 и др.).

ХАРАКТЕРИСТИКА СИСТЕМЫ КОМПЛЕМЕНТА

1) Гемолитическая активность комплемента определяется в реакции гемолиза с использованием гемолитической системы. Определение комплемента основано на способности продуктов его активации вызывать лизис эритроцитов, покрытых антителами. По степени гемолиза судят о гемолитической активности комплемента. В качестве единицы измерения комплемента используется 50% единица (CH50) - количество

комплемента, вызывающее 50%-ный лизис 0,5 мл стандартной суспензии сенсibilизированных эритроцитов при температуре 37°C в течение 60 мин.

2) Выявляют продукты активации C4a, C3a, C5a и др.

3) Оценивают количество компонентов комплемента (норма в сыворотке крови в мг/л: C1q-190, C1s-120, C2-30, C4-430, C3-1300, C5-75, C6-60, C7-55, C8-60, C9-160, пропердин-25, - фактор В-240, C1-ингибитор-180).

4) С помощью антител выявляют отложения комплемента с иммунными комплексами в биоптатах тканей.

5) Определяют комплементсвязывающие рецепторы на лейкоцитах.

Рецидивирующие воспалительные заболевания бронхолегочной системы могут быть связаны с дефектами комплемента, особенно часто с C1г, C2, C3 его компонентами (Дидковский Н. А., Дворецкий Л. И., 1990 и др.). Рецидивирующую инфекцию дыхательных путей пневмококковой этиологии связывают с дефицитом C3 компонента комплемента. Нарушения в системе комплемента связаны как со снижением синтеза, так и с продукцией функционально неактивных компонентов. Снижение уровня общей гемолитической активности (CH50), наблюдаемое некоторыми авторами, может расцениваться как вторичное состояние при инфекционном процессе, сопровождающемся образованием иммунных комплексов, однако оно может указывать и на дефицит какого-то фактора.

VII.3. СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ИММУННОГО СТАТУСА ПРИ БРОНХИТАХ

Для оценки специфических показателей используют 3 группы методов:

1) Методы определения антител различных классов (G, M, A, E, D) к определенным антигенам. Эти методы используются при оценке типа динамики иммунного ответа и позволяют выявить дефицит секреции антител какого-либо определенного класса или субклассов иммуноглобулинов. При рецидивирующих заболеваниях органов дыхания наиболее часто определяются дефициты IgG₁, IgG₃, IgA и sIgA- антител к пневмококку, гемофильной палочке и ряду других микроорганизмов.

2) Методы выявления иммунных Т-лимфоцитов, несущих рецепторы к определенному антигену, позволяют оценить сенсibilизацию организма.

3) Методы обнаружения антигенов, подтверждают этиологию заболевания.

Нами проводилось определение антител классов IgG, M, A у детей больных ОБ, ООБ, РБ, РОБ к *Str. Pneumoniae* методом иммуноферментного анализа (ИФА). Обработку данных ИФА проводили для получения сопоставимых результатов, не зависимо от активности компонентов иммуноферментной реакции (по методу Пандюкова Л.Н., 1993). При изучении динамики антител к белковым антигенам пневмококка в

сыворотке крови нами было обнаружено 8 основных типов динамики антител (рис. 6).

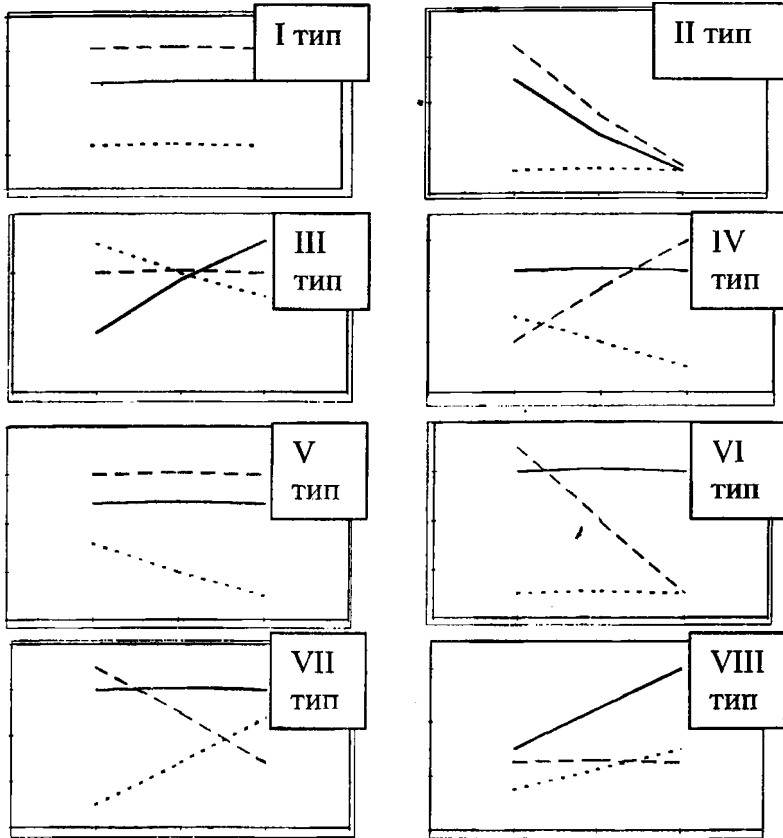


Рис. 6. Типы динамики антител к стрептококку пневмонии при разных формах бронхитов у детей.

По X-оси- дни болезни: 3 - 16 день. IgG _____

По Y- оси оптическая плотность в EU. IgM

IgA - - - - -

I тип характеризовался постоянством уровня антител. При нем наблюдались уровни активности иммуноферментной реакции IgG, A, M-антител не отличающиеся достоверно от средних величин у здоровых детей. Также как у здоровых наблюдались либо высокие, либо низкие титры антител. Это постоянство уровня антител указывает на отсутствие этиологической значимости антигенов пневмококка в развитии заболевания. Следует заметить, что в контрольной группе здоровых детей преобладал именно I тип динамики антител (91%).

Для II типа показательно резкое снижение IgG и IgA антител и отсутствие изменений со стороны IgM-антител. Возможно, это указывает на ингибцию иммунного ответа к пневмококку.

При III типе динамики IgG-антитела возрастали с 420 ± 50 EU, до 710 ± 80 EU с одновременным снижением IgM-антител с 700 ± 90 EU до 520 ± 80 EU. IgA антитела оставались на уровне активности 600 ± 100 EU. Увеличение IgG-антител ретроспективно указывало на этиологическое значение пневмококка в возникновении заболевания.

Характерным для IV типа было повышение IgA-антител с активности 400 ± 110 EU до 800 ± 180 EU, с одновременным снижением IgM-антител с 500 ± 90 EU до 310 ± 70 EU. IgG-антитела оставались в пределах активности иммуноферментной реакции 680 ± 140 EU. Такой тип аномального ответа вероятно указывает на недостаточность IgG-антител.

V тип динамики антител характеризовался неизменностью уровней IgG (700 ± 210 EU) и IgA-антител (810 ± 190 EU) и снижением IgM-антител с 520 ± 110 EU до 300 ± 80 EU. Вероятно этиологическая роль пневмококка у больных с такой динамикой была несущественной.

При VI типе уровень IgG-антител оставался стабильным (800 ± 170 EU). Концентрация IgA-антител падала с 900 ± 200 EU до 290 ± 50 EU, а уровень IgM-антител оставался неизменным. Как и предыдущий вариант не доказывал роли пневмококка при заболевании.

VII тип характеризовался неизменным уровнем активности IgG-антител (как и при VI типе), однако уровень IgA-антител снижался до 480 ± 140 EU, а IgM-антитела увеличивались с 300 ± 110 EU до 680 ± 140 EU. Возможно, подъем IgM-антител указывал на недавнее инфицирование пневмококком.

VIII тип характеризовался одновременным увеличением IgG-антител с 500 ± 110 EU до 800 ± 160 EU и IgM-антител с 300 ± 70 EU до 680 ± 115 EU. Вероятнее всего он характеризует нормальный иммунный ответ.

Интересным является то, что для разных форм бронхитов частота встречаемости различных типов динамики антител была неодинаковой:

- при рецидивирующем бронхите чаще встречался II тип, характеризующийся резким снижением IgG и IgA – антител в периоде РК и отсутствием изменений со стороны IgM- антител, и VIII тип с повышением IgG и IgM - антител (27% случаев), под-

тверждающий этиологическую роль пневмокока при РБ;

VI тип динамики, характеризующийся снижением IgA- антител и неизменным уровнем IgG и IgM - антител, в основном обнаруживался среди антител к пневмококку при рецидивирующем обструктивном бронхите (25%) и, вероятнее всего, говорил о недостаточности продукции IgA- антител.

VII тип - был распространен при остром обструктивном бронхите (у 27,3% обследуемых).

По всей вероятности, разная частота встречаемости при разных формах бронхитов того или иного типа динамики антител не является случайной, а отражает особенности иммунопатогенеза заболевания и требует дальнейшего более детального изучения.

VIII. КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКОЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЕЧЕНИЯ БРОНХИТОВ

Одной из характерных черт современной педиатрии является стремление к раннему выявлению патологических состояний для своевременной профилактики и предотвращения ее хронизации. Педиатрическая практика свидетельствует, что многие нозологические формы в своих начальных клинических проявлениях не отражают того напряжения адаптационно-компенсаторных механизмов органов и систем, которое есть на самом деле и может быть выявлено с помощью специальных методов исследования. Еще более важным представляется выявление детей с предрасположенностью к болезням и с предрасположенностью перехода легких нозологических форм в формы с более тяжелым течением. С этих позиций представляет связь бронхолегочных заболеваний с системой иммунитета организма, ибо заболевания бронхолегочной системы не теряют свою актуальность на протяжении десятилетий, а рецидивирующие формы данной патологии имеют в последние годы тенденцию к росту.

Необходимо отметить, что состояние иммунной системы ребенка во многом определяет форму заболевания. Иммунная система - основная система, поддерживающая антигенный гомеостаз организма. Нарушения ее показателей могут наблюдаться еще на доклиническом этапе в связи с неадекватностью адаптации организма в биогеоценозе. Однако нужно пом-

нить о многообразии механизмов иммунной системы, которые направлены, в принципе, на единую цель - регуляцию гомеостаза организма. Поэтому снижение или увеличение одного из показателей состояния иммунной системы еще не говорит о нарушении функции иммунной системы в целом.

В связи с этим, для правильной интерпретации результатов нами (Новиков П.Д., Новикова В.И., 1998) была создана более или менее целостная картина клинико-иммунологического фенотипа разных форм бронхитов у детей. При ее разработки мы синтезировали группы иммунологических и клинических признаков с помощью одной из методик многомерного статистического анализа - дискриминантного анализа. В ходе анализа была составлена матрица обучающей информации по 11-ти иммунологическим и 4-м клиническим характеристикам 4-х основных форм бронхитов и здоровых детей ($n=114$).

В табл. 7 представлены линейные характеристики 4-х дискриминантных функций описывающих матрицу обучающей информации.

Из приведенной характеристики следует, что для решения диагностической задачи вполне достаточно применить дискриминантные функции F_1 , F_2 , и F_3 имеющие суммарный вклад в дисперсию признаков 96,94%. Константы и нестандартизированные коэффициенты 3-х дискриминантных функций, позволяющих построить модели дискриминантных функций указаны в табл. 8 для натуральных значений признаков.

Таблица 7. Линейные характеристики дискриминантных функций описывающих матрицу обучающей информации

Дискриминантные функции	Собственные значения	Вклад f в объяснение дисперсии признаков	Каноническая корреляция	лямбда	Хи-квадрат	Уровень значимости
F ₁	9,333087	53,45%	0,95038	0,0032	234,62	0,0000
F ₂	5,728535	32,81%	0,92270	0,0380	138,87	0,0000
F ₃	1,866293	10,69%	0,80692	0,2274	60,717	0,0001
F ₄	0,534021	3,06%	0,59002	0,6513	17,543	0,1302

В результате появилась возможность с высокой степенью вероятности дифференцировать клинико-иммунологическое состояние организма у детей с разными бронхитами, подставляя натуральные значения их клинико-иммунологических параметров в формулу построения модели дискриминантной функции. Для количественного выражения качественных признаков, при их наличии, за натуральную величину принимают 2, а при их отсутствии - 1.

Модели дискриминантных функций строятся, задавая значения натуральных признаков:

$$F_1 = -5,05160 + K_{CD4+} \times CD4^+ + \dots + K_{\Phi ЖЕЛ_1} \times \Phi ЖЕЛ_1 + \dots$$

$$F_2 = 8,26802 + K_{CD4+} \times CD4^+ + \dots + K_{\Phi ЖЕЛ_1} \times \Phi ЖЕЛ_1 + \dots$$

$$F_3 = -4,22154 + K_{CD4+} \times CD4^+ + \dots + K_{\Phi ЖЕЛ_1} \times \Phi ЖЕЛ_1 + \dots$$

Таблица 8. Константы и нестандартизированные коэффициенты 3-х дискриминантных функций

Иммунологические и клинические показатели	Нестандартизированные коэффициенты для натуральных величин		
	F ₁	F ₂	F ₃
CD4 ⁺	-0,16331	0,13940	0,16853
CD8 ⁺	0,01661	-0,15124	-0,21357
CD25 ⁺	0,16940	-0,13269	0,17085
ЛПС ⁺	0,02680	0,00201	-0,03401
CD22 ⁺	0,08826	-0,14061	0,00604
IgG	0,08618	0,01521	-0,02042
IgM	0,55819	-0,21824	0,57935
SigA	-0,22927	0,13894	0,10725
IgA	-0,24480	-0,04856	-0,15203
IgE	0,00156	-0,00204	-0,00563
Аллергоанамнез	0,24753	0,04929	-0,77592
Обструкция	2,24978	3,36913	-1,20973
Субфебрилитет	0,21290	0,62128	1,44746
ФЖЕЛ ₁	-0,00031	-0,13660	-0,01862
Лимфоцитоз	0,66693	-0,25057	0,36372
Константа	-5,05160	8,26802	-4,22154

Полученные таким образом значения дискриминантных функций сравнивают со значениями дискриминантных функций для групповых центроидов (табл. 9) в системе координат.

На рис. 7 представлены координаты групповых центроидов и групп обучающей информации. Видно, что имеются четкие различия между группами больных ОБ, ООБ, РБ, РОЕ и здоровыми детьми по своим клинико-иммунологическим показателям. Однако, также видно, что не у всех больных координаты по клинико-иммунологическим признакам в системе координат F_1 - F_2 дискриминантных функций находятся в пределах границ групп соответствующих поставленному диагнозу. Это означает, что хотя по клиническому диагнозу они относятся к одной группе их иммунологическая характеристика соответствует другой - той к координатам центроида которой они находятся ближе по значениям своих дискриминантных функций.

Этот факт, с нашей точки зрения, имеет важное значение в плане индивидуальной профилактики obstructивных и рецидивирующих заболеваний бронхолегочной системы у детей на доклиническом этапе патогенеза, когда уже имеются характерные иммунологические нарушения, но еще нет их реализации в болезнь. В связи с вышеизложенным, мы провели катанестическое наблюдение за больными, имевшими несоответствие иммунологических показателей с клиническим диагнозом.

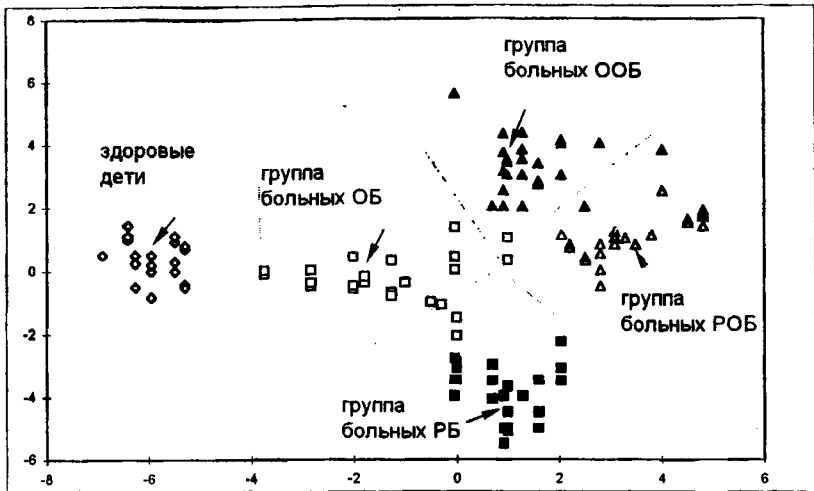


Рис. 7. Координаты групп обучающей информации в системе координат F_1, F_2 – дискриминантных функций.

После проведения катамнестического наблюдения за больными мы обнаружили, что дети, у которых наблюдалось несоответствие клинического диагноза и иммунологической характеристики, в последующем поступали в стационар с клиническим диагнозом соответствующим их предыдущей иммунологической характеристике: так к примеру, один ребенок из группы острого бронхита перешел в группу рецидивирующего, второй - из группы острого бронхита в группу острого обструктивного бронхита, третий - из группы острого обструктивного в группу рецидивирующего обструктивного бронхита.

Таблица 9. Координаты центроидов исследуемых групп для каждой из дискриминантных функций

Групповые центроиды	F ₁	F ₂	F ₃
Острый бронхит	-0,63891	-1,33823	1,77440
Острый обструктивный бронхит	0,97353	3,35733	1,00155
Рецидивирующий Бронхит	1,35214	-3,90262	-0,05107
Рецидивирующий Обструктивный бронхит	3,23135	0,43680	-1,54034
Здоровые	-5,32742	0,37692	-1,16428

Ниже приводятся краткие выписки из историй болезни пациентов с несоответствием иммунологической характеристики клиническому диагнозу и результаты катанамнеза:

1) Саша К. 8 лет. Находился в стационаре Витебской областной детской клинической больницы в течение 16 дней с диагнозом - острый бронхит.

При поступлении жалобы на сухой кашель, заложенность носа.

Ан. morbі: заболел неделю назад остро - сухой кашель, повышение температуры до 37,6 °С.

Ан. vitae: в анамнезе частые острые респираторные вирусные инфекции. При объективном обследовании состояние средней тяжести, температура

37,4 ° С, частота дыхания 24 в мин., частота пульса 92 в мин., артериальное давление 120/70 мм. рт. ст., сухой кашель, насморк, составные зева гиперемированные, в легких - перкуторно легочной звук, аускультативно - крупнопузырчатые влажные хрипы по всем полям. Перкуторно - границы сердца не расширены. Живот мягкий, безболезненный при пальпации, печень пальпируется на 0,5 см из под края реберной дуги. Селезенка не увеличена. Симптом Пастернацкого отрицательный, физиологические отправления не изменены. При лабораторном исследовании в периферической крови умеренный лимфоцитоз, показатели красной крови соответствуют возрасту. Биохимические показатели крови без отклонений от возрастной нормы. При рентгенологическом исследовании усиление легочного рисунка. На ЭКГ неполная блокада правой ножки пучка Гиса. При исследовании функции внешнего дыхания ФЖЕЛ₁ составляло 80%, тип дыхания - рестриктивный. Иммунологическое обследование проводилось в острый период в день поступления и в периоде реконвалесценции на 14 день пребывания в стационаре:

Субпопуляции лимфоцитов: при поступлении - CD3⁺ - 45%, CD4⁺ - 33%, CD8⁺ - 20%, CD25⁺ - 30%, ЛПС⁺ - 42%, CD22⁺ - 23%; в периоде реконвалесценции - CD3⁺ - 48%, CD4⁺ - 36%, CD8⁺ - 21%, CD25⁺ - 24%, ЛПС⁺ - 49%, CD22⁺ - 28%.

1) Иммуноглобулины сыворотки крови и секреторный иммуноглобулин А слюны: при поступлении - IgG - 8 г/л, IgM - 1,05 г/л, IgA - 1,68 г/л, sIgA - 11 мг/100 мл, IgE - 30 МЕ/л; в период реконвалесценции - IgG - 15,8

г/л, IgM - 0,6 г/л, IgA - 1,68 г/л, sIgA - 16 мг/100 мл, IgE - 134 МЕ/л.

В результате катamnестических наблюдений было установлено, что на протяжении 1996 года кроме описанного эпизода поступал дважды в стационар с диагнозом острый бронхит. При последнем поступлении установлен диагноз : рецидивирующий бронхит.

2) Лена И. 14 лет. Находилась в стационаре Витебской областной детской клинической больницы в течении 15 дней с диагнозом ОРВИ, назофарингит, острый бронхит.

При поступлении жалобы на влажный кашель, насморк.

Ан. morbi: заболела неделю назад остро - кашель, повышение температуры до субфебрильной .

Ан. vitae: частые предшествующие острые респираторные вирусные инфекции. Из детских инфекций - ветряная оспа.

При объективном обследовании состояние средней тяжести, температура 36,6 ° С , частота дыхания 28 в мин., частота пульса 92 в мин. Артериальное давление 120/70 мм. рт. ст., кашель, насморк, составные зева гиперемированны. В легких перкуторно - легочной звук, аускультативно - жесткое дыхание среднепузырчатые сухие и влажные хрипы по всем полям. Перкуторно границы сердца не расширены, аускультативно - систолический шум на верхушке. Живот мягкий , безболезненный при пальпации, печень пальпируется на 0,5 см из под края реберной дуги. Се-

лезенка не увеличена. Симптом Пастернацкого отрицательный, физиологические отправления не изменены. При лабораторном исследовании периферической крови умеренный лимфоцитоз. Биохимические показатели крови без отклонений от возрастной нормы. В анализе мочи - оксалаты. При бактериологическом исследовании мокроты высеян гемолитический стрептококк.

Рентгенологически - усиление легочного рисунка, отсутствие очаговых изменений. На ЭКГ и ФКГ отклонений от нормы не выявлено. При исследовании функции внешнего дыхания FEV_1 составляло 70%, тип дыхания - обструктивный. Иммунологическое исследование проводилось в острый период в день поступления и в периоде реконвалесценции на 14 день пребывания в стационаре:

Субпопуляции лимфоцитов: при поступлении - $CD3^+$ - 50%, $CD4^+$ - 33%, $CD8^+$ - 20%, $CD25^+$ - 33%, ЛПС⁺ - 32%, $CD22^+$ - 17%; в периоде реконвалесценции - $CD3^+$ - 50%, $CD4^+$ - 34%, $CD8^+$ - 18%, $CD25^+$ - 25%, ЛПС⁺ - 38%, $CD22^+$ - 20%.

Иммуноглобулины сыворотки крови и секреторный иммуноглобулин А слюны: при поступлении - IgG - 8,64 г/л, IgM - 0,22 г/л, IgA - 1,45 г/л, sIgA - 17 мг/100 мл, IgE - 105 МЕ/л; в период реконвалесценции - IgG - 8 г/л, IgM - 0,4 г/л, IgA - 2,5 г/л, sIgA - 18 мг/100 мл, IgE - 110 МЕ/л.

В катамнезе было установлено поступление в стационар спустя 2 месяца после вышеописанного с диагнозом: **острый обструктивный бронхит.**

3) Виктор М. 11 лет. Находился в стационаре Витебской областной детской клинической больницы в течении 20 дней с диагнозом ОРВИ, острый обструктивный бронхит, инфекционно-токсическая кардиопатия, пролапс митрального клапана 1 степени.

При поступлении жалобы на кашель, одышку, повышение температуры.

Ан. morb: за две недели до поступления перенес грипп, накануне появился кашель, одышка, повышение температуры до 38° С.

Ан. vitae: в анамнезе с 9 лет частые острые респираторные вирусные инфекции, бронхиты. В 1 год 8 мес. перенес пневмонию.

При объективном обследовании состояние тяжелое, температура

37,2° С, частота дыхания 38 в мин., пульса 100 в мин., артериальное давление 120/70 мм. рт. ст. Частый сухой кашель, выраженная гиперемия дужек зева, в легких - перкуторно легочной звук, аускультативно - жесткое дыхание, рассеянные сухие свистящие и разнокалиберные влажные хрипы по всем полям. Перкуторно границы сердца не расширены, аускультативно тоны приглушены, тахикардия, систолический шум на верхушке. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень пальпируется на 0,5 см из под края реберной дуги. Селезенка не увеличена. Симптом Пастернацкого отрицательный, физиологические отправления не изменены. При лабораторном исследовании в периферической крови умеренный лимфоцитоз, эозинофи-

лия, повышение СОЭ до 16 мм/ч. Биохимические показатели крови без отклонений от возрастной нормы.

При рентгенологическом исследовании усиление легочного рисунка, отсутствие очаговых изменений. На ЭКГ неполная блокада правой ножки пучка Гиса и передней ветви левой ножки, выраженные изменения в миокарде желудочков. ФКГ отклонений от нормы не выявлено. При исследовании функции внешнего дыхания FEV₁ составляло 70%, тип дыхания - обструктивный. Иммунологическое исследование проводилось в острый период в день поступления и в периоде реконвалесценции на 14 день пребывания в стационаре:

Субпопуляции лимфоцитов: при поступлении - CD3⁺ - 52%, CD4⁺ - 39%, CD8⁺ - 26%, CD25⁺ - 30%, ЛПС⁺ - 41%, CD22⁺ - 22%; в периоде реконвалесценции - CD3⁺ - 48%, CD4⁺ - 33%, CD8⁺ - 18%, CD25⁺ - 21%, ЛПС⁺ - 42%, CD22⁺ - 26%.

Иммуноглобулины сыворотки крови и секреторный иммуноглобулин А слюны: при поступлении - IgG - 25,6 г/л, IgM - 1,92 г/л, IgA - 2,94 г/л, sIgA - 10 мг/100 мл, IgE - 25 МЕ/л; в период реконвалесценции - IgG - 24 г/л, IgM - 4 г/л, IgA - 2,56 г/л, sIgA - 18 мг/100 мл, IgE - 110 МЕ/л.

В результате катamnестических наблюдений на протяжении 1996 года было установлено поступление в стационар спустя 1 месяц после вышеописанного случая с тем же диагнозом, через 3 месяца с тем же диагнозом. При 4 -м поступлении в конце года через 8 месяцев от первого эпизода был поставлен диагноз рецидивирующий обструктивный бронхит.

На основании клинико-иммунологических данных обследования и катанамнеза больных нами были определены диагностические специфичность (ДС-92%), чувствительность (ДЧ- 83%) и эффективность (ДЭ-90,9%) (Бассалык Л.С. и соавт. 1989) метода клинико-иммунологического прогнозирования (КИП) перехода острых бронхитов в рецидивирующие формы.

Таким образом, ясно, что на сегодняшний день метод КИП, собственно как и оценку иммунного статуса, необходимо применять не только для улучшения качества лечебной помощи при рецидивирующих заболеваниях бронхолегочной системы при которых, как правило, уже наблюдается состояние вторичной иммунологической недостаточности, но и для профилактической иммунокорректирующей терапии тех форм острой патологии бронхолегочной системы при которой имеются нарушения иммунного гомеостаза организма и высок риск развития осложнений и перехода в рецидивирующую или хроническую форму заболевания (Новиков П.Д. 1998).

Требуется, однако, заметить, что практическое использование, разработанного нами метода клинико-иммунологического прогнозирования, ставит ряд проблем технического характера в виде многочисленных математических и статистических вычислений. Это могло бы свести на нет его практическую значимость. Однако, в настоящее время, для использования в практике метода КИП, нами уже создана компьютерная программа, избавляющая пользователей от трудоемких

вычислений и позволяющая получить, кроме прогноза течения бронхита, также и рекомендации по ведению больного (включая и схемы иммунокорректирующей терапии).

В связи с вышеизложенным, возможность применения метода КИП в любом медицинском учреждении вытекает из двух условий:

1. наличие иммунологической лаборатории;
2. наличие компьютера, поддерживающего работу операционной системы Windows-95.

На рис. 8. представлен внешний вид на экране главного меню программы КИП-98 (клинико-иммунологическое прогнозирование течения бронхитов у детей).

Следуя инструкциям главного меню, после выбора клавиши, открывается форма для ввода клинико-иммунологических показателей пациента, которому проводится прогноз.(рис. 9). Вводятся натуральные значения показателей пациента. Иммунологические и клинические показатели для прогноза течения бронхита не являются фиксированными, а варьируют в зависимости от диагноза пациента, выбираемого в главном меню программы КИП-98. Их качественный и количественный состав зависит от уровня их значимости при той или иной форме бронхита.

После ввода и обработки данных программой КИП-98, пользователь получает прогноз течения заболевания и рекомендации по ведению больного и применению иммунокорректирующей терапии, такой как, например, на рис. 10.

Необходимо отметить, что описанные выше примеры представляют собой только план работы с программой, а она сама несет в себя гораздо больше информации. Схемы иммунокорректирующей терапии и план ведения больного при разных формах бронхитов, имеющиеся в КИП-98, разработаны и апробированы нами в клинике детских болезней Витебского мединститута на основании большого клинического материала. Кроме того, с помощью КИП-98 можно провести дифференциальную диагностику обструктивных форм бронхитов с бронхиальной астмой.



Рис. 8. Главное меню программы КИП-98.

Введите показатели в соответствующие им поля и нажмите кнопки «Ввод данных» и «Далее»

Клинико-иммунологические показатели	
CD3 Т-общие лимфоциты (%)	55
CD22 В-лимфоциты (%)	22
ИРИ (отношение CD4-хелперы/CD8-супрессоры)	1,8
CD25 (лимфоциты с рецептором к ИЛ2, %)	22
IgG сыворотки (г/л)	12
IgM сыворотки (г/л)	1
IgA сыворотки (г/л)	2
sIgA слюны (мг/100мл)	12
IgE сыворотки (МЕ/л)	40
Фагоцитарный индекс (%)	60
Экспираторные хрипы (0- нет, 1- есть)	0
Преходящая одышка (0- нет, 1- есть)	0
частота бронхитов за последний год	4
Обструктивный синдром по клинике (0- нет, 1- есть)	1

Выход

Ввод данных

Далее >

Рис.9. Пример полей ввода клинико-иммунологических показателей компьютерной программы КИП-98.

ИНСТРУКЦИЯ КИП-98 1.0 для ОБ

*У обследуемого высокий риск развития рецидивирующего бронхита.
Требуется проведение профилактической иммунокорректирующей терапии.*

Рекомендации по иммунокоррекции:

1. Спленин внутримышечно в возрастной терапевтической дозе 5 инъекций с интервалом в 2 дня.
2. Нуклеинат натрия в соответствующей возрасту дозировке на 10-14 дней.
3. Витамин А внутрь в течение 10-12 дней.
4. Продигиозан интраназально 2 раза в неделю в течение 2-х недель или ликопид по 5-10 мг внутрь 6 дней. Лечение проводится двумя циклами с интервалом в 4-6 недель.

При слабом иммунокорректирующем эффекте второй цикл терапии продигиозаном рекомендуется заменить на подкожное трехкратное введение его в возрастной дозировке.

Схема терапии выполняется поэтапно.



Рис.10. Пример прогноза и рекомендаций по ведению больного из программы КИП-98.

IX. ИММУНОМОДУЛЯТОРЫ И ФИТОТЕРАПИЯ ПРИ БРОНХИТАХ У ДЕТЕЙ

Показания к иммунокорригирующей терапии при бронхитах возникают в случаях ассоциации их с ИДС:

- рецидивов смешанной инфекции в связи с ИДС;
- сопутствующих затяжных инфекционно-воспалительных процессов;
- устойчивости микробов к антибактериальным средствам.

При бронхитах с иммунодефицитами иммунокорригирующая терапия может оказаться наиболее оптимальным методом восстановления функции СИ. Для иммунокоррекции могут использоваться различные препараты.

ПРЕПАРАТЫ БАКТЕРИАЛЬНОГО И ГРИБ- КОВОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Бактериальные липополисахариды (эндотоксины) широко используются при самых различных заболеваниях. Их получают путем гидролиза бактериальных клеток, причем в состав терапевтических препаратов входят не только части бактериальных мембран, но и фрагменты их цитоплазмы. Особенностью этих иммуностимуляторов является то, что они легко и надолго накапливаются в клеточных "депо". Липополисахариды особенно сильно действуют на клетки фагоцитарной системы и через продукты фагоцитов (ИЛ-1, ФНО и др.) - на активность лимфоцитов. Таким образом, действие липополисахаридов охватывает три основные пула клеток иммунной системы.

У больных с измененной иммунологической реактивностью и у детей с иммунодефицитом липополисахариды

риды способны вызывать поликлональную активацию антитело-продуцирующих клеток. Причем, действие липополисахаридов, как установлено, осуществляется не на весь клон В-клеток, а только на его часть и предвидеть, будет стимулирован, например, аутоиммунный клон или нет, не представляется возможным. Этими свойствами липополисахаридов объясняются противопоказания к их применению у детей с аллергическими и аутоиммунными заболеваниями.

Как правило, на индукцию липополисахаридами отвечают и незрелые В-клетки. Под действием индуктора они начинают синтезировать иммуноглобулин М и два субкласса иммуноглобулина G (G2, G3).

К побочным эффектам иммуностимуляторов липополисахаридного происхождения следует также отнести их способность вызывать иммунологическую толерантность. Вследствие направленного действия липополисахаридов на незрелые В-клетки индукция иммунологической толерантности приводит к развитию тяжелых форм гуморального иммунодефицита - так называемых "иммунных параличей". Парадоксально, но высокие дозы тех же липополисахаридов вызывают отмену ими же индуцированной иммунологической толерантности.

Активные липополисахариды входят в состав таких широко распространенных возбудителей инфекционных заболеваний у людей, как кишечная палочка, стафилококк, листерия, кандида, микробактерия туберкулеза и других. Следовательно, при эффективном подавлении роста этих инфекционных агентов в организм человека неизбежно поступает часть иммунологически активных липополисахаридов.

Побочные реакции проявляются местными воспалительными процессами, признаками интоксикации и лихорадкой.

Непременным условием при назначении иммуномодулирующей терапии липополисахаридами должно быть знание числа клеток-мишеней (т.е. абсолютного числа нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов) и использование препарата ранее апробированной серии.

СТАФИЛОКОККОВАЯ ВАКЦИНА (стафилококковый антифагин) - комплекс термостабильных антигенов. Применяется для создания противостафилококкового иммунитета, а также для повышения общей резистентности. Вводится подкожно в дозе 0,1 до 1 мл ежедневно в течение до 10 дней.

СТАФИЛОКОККОВЫЙ АНАТОКСИН очищенный адсорбированный. Предназначен для активной иммунизации при различных заболеваниях, вызываемых стафилококком. Может использоваться и как неспецифический иммуностимулятор. Стимулирует синтез антитоксических антител. Вводится подкожно в дозе 0,5 мл, затем в той же дозе через 30-40 дней с последующей ревакцинацией через 3-13 мес. Доноров гипериммунной плазмы вакцинируют по схеме 1 мл - 1 мл 2 мл с интервалом 7 дней, после чего титр антитоксинов в сыворотке крови возрастает от 2-3 до 16-32 МЕ/мл.

БРОНХОМУНАЛ - лиофилизированный лизат бактерий. Стимулирует перитонеальные макрофаги. Повышает количество Т-лимфоцитов и IgG, IgM, IgA антител. Применяют при лечении инфекционных заболеваний верхних дыхательных путей.

Капсула содержит 0,007 г лиофилизированных бактерий, 10 в упаковке. Назначают по 1 капсуле в день в течение 10-30 дней.

Детям назначают бронхомунал II, который содержит 0,0035 г лиофилизированных бактерий в капсуле.

Применяют утром натощак. При применении возможны диспептические явления, понос, боли в эпигастрии.

ПАСПАТ (Paspat) – ампула (0,2 мл) содержит лизаты золотистого стафилококка, белого стафилококка, зеленого стрептококка, гемолитического стрептококка, пневмококка, нейсерии, кандиды альбиканс.

Используется для активации иммунитета.

Показания: бронхиальная астма, хронический бронхит, аллергический ринит, отит, синусит, склонность к инфекционным заболеваниям.

Вводится внутривожно, в область передней поверхности бедра или скарификационно.

Побочные эффекты: усталость, тошнота, гипертермия, сонливость, общее недомогание.

Не применяют в острый период при хронических заболеваниях печени, эндокардите, заболеваниях миокарда, при беременности.

БРОНХО-ВАКСОМ – экстракт из 8 бактерий. Усиливает активность макрофагов, нейтрофилов. Применяется при хронических и рецидивирующих инфекциях бронхо-легочного аппарата.

БИОСТИМ – экстракт *Klebsiella pneum.* Повышает неспецифическую резистентность организма. Применяется при хронических рецидивирующих инфекциях, бронхитах.

ПИРОГЕНАЛ. Препарат получен из культуры *Pseudomonas aeruginosa*. Минимальная пирогенная доза (МПД) – единица измерения активности (при внутривенном введении кроликам повышает температуру тела на 0,6 С).

Малотоксичен, но вызывает лихорадку, кратковременную лейкопению, которая затем сменяется лейкоци-

тозом, что является свидетельством иммунокомпетентности больного и иммуностимулирующего эффекта.

Особенно эффективно воздействие на систему клеток фагоцитарной системы, поэтому часто используется в комплексной терапии затяжных и хронических инфекционно-воспалительных заболеваний, прежде всего респираторного тракта, для стимулирования восстановительных процессов.

Назначение препарата детям с рецидивирующими вирусными заболеваниями требует осторожности так как стимуляция клеток нейтрофильного ряда, инфицированных вирусом, может привести к генерализации инфекции.

Вводится внутримышечно. Детям до 3 лет инъекции не рекомендуются. Детям старше 3 лет вводится доза от 3 до 25 мкг (5-15 МПД) на инъекцию в зависимости от возраста, но не более 250-500 МПД. Курс терапии включает от 10 до 20 инъекций, при этом необходим контроль показателей периферической крови и иммунного статуса.

Противопоказан при беременности, острых лихорадках, лейкопениях аутоиммунного генеза.

ПРОДИГИОЗАН. Препарат получают из культуры бактерии *Bac. prodigiosum*. Воздействует преимущественно на клетки фагоцитарной системы, снижает воспалительный и экссудативный компоненты местных инфекционных процессов. Усиливает поглотительную и переваривающую активность нейтрофилов, что способствует завершению первой фазы иммунного ответа, активирует Т- и В-лимфоциты, выработку интерферона.

Иммуномодулирующий эффект не зависит от степени температурной реакции на введение и не изменяется при подавлении гипертермии. Наиболее хорошо изучено иммуностимулирующее действие на течение хронических бронхолегочных заболеваний, хронического тон-

зиллита, бактериальных стоматитов. Показан при комплексной терапии затяжных бактериальных процессов, контролируемых фагоцитарной системой: гнойных инфекций кожи и подкожно-жировой клетчатки (абсцессах, фурункулезе и пр.).

На первом этапе терапии возможно обострение соответствующего очага инфекции, но это не является показанием к отмене курса.

Вводится внутримышечно 1 раз в день каждые 4-5 дней в следующих дозах: детям младшего возраста - от 5 до 50 мкг на инъекцию; детям старшего возраста - от 50 до 100 мкг на инъекцию. Курс терапии состоит из 3-7 инъекций. Начальная доза не должна превышать 0,25 мл, последующие увеличиваются на 0,25 мл. В ингаляциях используется при бронхолегочных заболеваниях.

У значительной части больных через 2-3 часа после инъекции и ингаляции появляются гипертермия, ломота в суставах, головные боли и другие признаки нейротоксикоза. Местные реакции сопровождаются выраженной болезненностью и другими признаками воспаления.

Иммуномодулирующая терапия должна выполняться под контролем врача, обязателен анализ показателей периферической крови и иммунного статуса.

При первичных формах иммунологической недостаточности препарат не применялся. Показания для использования его при ИТ вторичных иммунодефицитных состояний основываются на наличии достаточного пула фагоцитов.

ЛИКОПИД. Новый синтетический препарат природного происхождения, обладающий иммунокорригирующими свойствами, т. е. способностью усиливать ослабленную иммунную реакцию организма или наоборот, сглаживать последствия неадекватно сильной иммунной ответа, ослаблять аутоиммунный процесс.

Медицинские показания:

- острые и хронические гнойно-воспалительные заболевания;
- острые и хронические заболевания дыхательных путей;
- острые и хронические вирусные инфекции: офтальмогерпес, герпетические инфекции, опоясывающий лишай и др.;
- туберкулез легких;
- иммунопрофилактика простудных заболеваний.

Действующее вещество: N-ацетилглюкозаминил-1-4-N-ацетилмурамоил-аланил-D-изоглютамин. Представляет собой структурный фрагмент клеточной стенки практически всех известных бактерий.

Препарат повышает общую сопротивляемость организма к патогенному фактору прежде всего за счет активации клеток фагоцитарной системы иммунитета (нейтрофилов и макрофагов). Последние путем фагоцитоза уничтожают патогенные микроорганизмы и, то же время, секретируют медиаторы естественного иммунитета – цитокины, которые, воздействуя на широкий спектр клеток-мишеней, вызывают дальнейшее развитие защитной реакции микроорганизма. При угнетенном кроветворении, например, вызванным химиотерапией или облучением, применение ликопада приводит не только к качественным, но и к количественным изменениям в неспецифическом звене иммунитета, а именно, наблюдается быстрое восстановление числа нейтрофилов. Ликопад способен стимулировать и специфические иммунные процессы, активируя иммунокомпетентные клетки – Т- и В-лимфоциты. Противопоказания не выявлены. Возникающие иногда после приема препарата повышение температуры тела до 38,0^оС не является противопоказанием к

применению, а свидетельствует о повышении защитной реакции организма.

РИБОМУНИЛ - содержит иммуномодулирующие вещества, представленные сочетанием бактериальных рибосом (рибосом *Klebsiella pneumoniae* - 35 долей, *Streptococcus pneumoniae* - 30 долей, *Streptococcus pyogenes* - 30 долей, *Haemophilus influenzae* - 5 долей) и протеогликанов мембраны *K. pneumoniae*. Назначается по 1 таблетке 3 раза в день или 3 таблетки на прием утром, натощак, в первый месяц 4 дня в неделю в течение 3 нед., а в последующие 5 мес. 4 дня в начале каждого месяца. Формирует стойкий иммунитет к инфекционным агентам, обеспечивает длительную ремиссию при хронических бронхитах, ринитах, ангинах, отитах.

НУКЛЕИНАТ НАТРИЯ. Препарат в виде натриевой соли нуклеиновой кислоты получают методом гидролиза дрожжевых клеток с последующей очисткой.

Обладает полипотентной активностью в отношении клеток иммунной системы: увеличивает фагоцитарную активность микро- и макрофагов, образование этими клетками активных кислотных радикалов, что приводит у усилению бактерицидного действия фагоцитов, повышает титры антиоксидантных антител.

Представляет собой нестабильную смесь 5-25 видов нуклеотидов, в том числе активирующих функциональную способность Т-хелперных клеток инициировать антителогенез. Включает также нуклеотиды, к которым иммунокомпетентные клетки индифферентны, и которые являются для клетки "строительным материалом", поэтому одним из часто используемых качеств нуклеината натрия является обеспечение им пластического резерва костномозгового кроветворения. (А.В. Земсков, А.М. Земсков 1990-1997).

Хорошо переносится детьми. Назначается внутрь в виде порошка в следующих дозах на 1 прием: детям 1-го года жизни - по 0,005-0,01 г; от 2 до 5 лет - по 0,015-0,05 г; от 6 до 12 лет - по 0,05-0,1 г. Ежедневная доза состоит из двух - трех разовых доз, рассчитанных на возраст больного.

Нуклеинат натрия можно также вводить внутримышечно в форме 1 %-ного раствора в дозах от 0,5 до 2,5 мл 1-2 в день в течение 7-10 дней.

Курс лечения в среднем составляет от 10 до 14 дней, однако, как показывает опыт лечения детей с первичными и вторичными иммунодефицитами, курс приема может быть продлен до 1,5-3,- мес.

Клинический эффект иммуномодулирующей терапии зависит в первую очередь от формы иммунопатологического заболевания. Чаще всего клиническая результативность проведенной иммуностимулирующей терапии сказывается через 3-6 мес.

Обычные пекарские дрожжи, содержат помимо нуклеината натрия комплекс природных витаминов и ферментов. Их издавна используют при бронхитах, фурункулезе, длительно незаживающих язвах и ранах, анемиях, в периоде выздоровления после тяжелых заболеваний. К 5-10 г. дрожжей добавляют 30-50 мл теплой воды и ½ чайной ложки сахара, растирают и выдерживают 15-20 минут в теплом месте до образования пены. Смесь взбалтывают и выпивают за 15-20 до еды 2-3 раза в день в течение 3-4 недель. Клинический эффект появляется через неделю, иммунологический - позднее. Для уменьшения диспепсии разбавляют препарат молоком или чаем.

СИНТЕТИЧЕСКИЕ ИММУНОМОДУЛЯТОРЫ

ДИМЕКСИД (димектилсульфоксид) выпускается в флаконах по 100 мл, жидкость со специфическим запахом, хороший растворитель, обладает уникальной проникающей способностью в ткани (через несколько минут после нанесения на кожу ощущается запах в ротовой полости) рН 11. Обладает противовоспалительным, противоотечным, бактерицидным, и иммуномодулирующим эффектами. Стимулирует фагоциты и лимфоциты, уменьшает негативные эффекты левамизола на лейкопоз.

Может служить растворителем и проводником других иммуномодуляторов. Растворы 15-29% следует делать на буфере рН 7,2 для нейтрализации щелочных свойств, из-за которых может раздражать кожу у чувствительных людей. Применяют ежедневные накожные аппликации на грудную клетку при бронхолегочных заболеваниях. Курс 5-10 аппликаций.

МЕТИЛУРАЦИЛ стимулируют лейкопоз, усиливают пролиферацию и дифференцировку клеток, выработку антител. Метилуцил назначают внутрь в следующих дозах на 1 прием: детям от 1-3 лет - по 0,08 г; от 3-8 лет - по 0,1-0,2 г; от 8-12 лет и старше - по 0,3-0,5 г. В сутки больным вводится 2-3 разовые дозы. Курс длится 2-3 нед.

ИЗОПРИНАЗИН (модимунал, инозин празонекс, гроприносин, инозиплекс) – смесь 1 части инозина и 3-х частей р-ацето-амидобензойной кислоты. Стимулирует клетки фагоцитарного ряда и лимфоциты. Стимулирует выработку цитокинов, например ИЛ-2, что существенно изменяет функциональную активность лимфоцитов пе-

риферической крови и их специфические иммунологические функции: индуцируется дифференцировка "нуль"-клеток в Т-лимфоциты, усиливается активность цитотоксических лимфоцитов.

Почти не токсичен и хорошо переносится больными. Побочные эффекты и осложнения у детей не описаны. Обладая выраженным интерферогенным эффектом, широко используется при лечении острых и затяжных вирусных инфекций (герпетического энцефалита, осложнений кори, гепатита А и В и др.). Стимулирует зрелые В-клетки, однако это свойство мало изучено.

Принимается внутрь в виде таблеток или сиропа в дозе 50-200 мг на 1 кг массы тела в день. Суточная доза делится на 4-6 приемов. Длительность курса 5-7 дней.

ЛЕВАМИЗОЛ (декарис) – противоглистный препарат. Известен как индуктор дифференцировки Т-клеток, стимулятор функциональной активности Т-лимфоцитов и макрофагов. Является тимомиметиком, т.е. имитатором тимических гормонов, в частности тимопэтина.

Быстро и эффективно восстанавливает эффекторные функции периферических Т-лимфоцитов и фагоцитов. Однако все его иммуностимулирующие эффекты зависят от использованной дозы. Если доза находится в пределах 2,5-4,0 мг на 1 кг массы тела, проявляются стимулирующие эффекты, если применена длительно большая доза, наблюдается иммуносупрессирующий эффект. Доза 2,5 мг на 1 кг массы тела дается детям в 2-3 приема за 1 сут.

Согласно схеме курс продолжается 17 дней в течение которых через каждые 3 дня приема препарата необходим 4-дневный перерыв.

Обладает выраженными побочными эффектами, поэтому, начиная со 2-й недели приема рекомендуется кон-

тролировать показатели периферической крови. Возможны, хотя они и редки, аллергические реакции немедленного типа. Наиболее часты из осложнений анемии, лейко- и нейтропении, активация аутоиммунных и аллергических заболеваний.

Лабораторный эффект препарата наблюдается далеко не всегда даже у больных со вторичными формами иммунодефицита. Часто клинический эффект наступает не сразу после проведения курса иммуностимуляции, поэтому индифферентность показателей иммунного статуса может быть как следствием неэффективности препарата, так и результатом недостаточности времени, прошедшего после иммуностимулирующего импульса на клетки периферической крови.

Показаниями для применения препарата в качестве иммуностимулятора служат хронические и рецидивирующие инфекционные заболевания органов и тканей респираторного тракта, аутоиммунные процессы.

Левамизол может избирательно восстанавливать функциональную активность только клеточного иммунитета. Как и многие другие тимомиметики, он не увеличивает функциональную активность клеток иммунной системы выше нормы: повышенные показатели иммунного статуса низводятся до нормальных значений, пониженные - поднимаются. При этом постоянной корреляции между клиническим и иммунологическим эффектом не найдено.

ПОЛИОКСИДОНИЙ — отечественный синтетический иммуномодулятор нового поколения, N-оксидированное производное полиэтиленпиперазина или производное N-окси алифатических полиаминов, обладающих широким спектром фармакологического действия и высокой иммуностимулирующей

активностью. Установлено его преимущественное влияние на фагоцитарное звено иммунитета.

Основные фармакологические свойства полиоксидония являются следующие:

- активирующие фагоцитарную активность и переваривающую способность макрофагов в отношении патогенных микроорганизмов;
- стимулирующие способность клеток ретикулоэндотелиальной системы захватывать, фагоцитировать и удалять из циркулирующей крови чужеродные микрочастицы;
- повышающее адгезивную активность полиморфных лейкоцитов крови и их способность вырабатывать активные формы кислорода при контакте с опсонизированными фрагментами микроорганизмов;
- иммуностимулирующее (адьювантное) действие в широком диапазоне доз (от 50 мкг/мл до 50 мкг/кг);
- стимулирующее кооперативное Т- и В- клеточное взаимодействие;
- повышающее естественную резистентность организма к инфекциям, вызываемым самыми разнообразными микроорганизмами;
- нормализующее иммунную систему действие при вторичных ИДС;
- повышающее устойчивость мембран клеток к цитотоксическому действию.

Полиоксидоний назначают больным один раз в сутки в/м, используя дозы от 6 до 12 мг. Курс введения полиоксидония – от 5 до 7 инъекций, через день или по схеме: 1-2-5-8-11-14 дни введения препарата.

ДИУЦИФОН. Синтетический иммуномодулятор (дифенилсульфон), стимулирует клеточный иммунитет, преимущественно повышая число Т-клеток, и антитело-

продуцентов. Воздействует не только на клетку-мишень, но и на образуемые клеткой цитокины, что широко используется при коллагеновых болезнях, лепре, а также при затяжных и хронических инфекционных заболеваниях. Сравнительные исследования показали, что по сравнению с левамизолом диуцифон сильнее активизирует Т-клеточный иммунитет. Это позволяет предпочесть его в случае нежелательности назначения левамизола у больного с Т-иммунодефицитом:

Установлено (Прозоровский, 1986), что диуцифон стимулирует выработку ИЛ-2 и уровень Т-хелперных клеток и ЕК. Поэтому препарат получил применение в методике экстракорпоральной иммунофармакотерапии.

Принимается внутрь в порошке ежедневно на протяжении 3 нед. в дозе 0,1 г для детей 1-2 лет, 0,15 г - для детей 3-4 лет, 0,2 г - для детей 5-7 лет и 0,3 г - для детей старше 7 лет и взрослых. Препарат можно вводить в виде 5%-ного раствора на дистиллированной воде из расчета 0,1 мл на 0,04 м поверхности тела больного, что приблизительно эквивалентно 5 мг на 1 кг массы тела. Курс лечения рассчитан на 17 дней: препарат вводится в 1,3,5,8,10,12,15 и 17 день.

Противопоказан при заболеваниях печени и почек.

ДИБАЗОЛ. Препарат обладает выраженным адаптогенным и интерферогенным эффектами. Усиливает синтез белков и нуклеиновых кислот, усиливает экспрессию ИЛ-2 рецепторов на Т-хелперах (В.И.Новиковой, 1996). Используется чаще всего при острых инфекциях (бактериальных и вирусных). Оптимальным, по-видимому, следует считать сочетание дибазола с нуклеинатом натрия.

Назначается в дозе 0,02 г/сут. в течение 7-10 дней, детям раннего возраста 0,001 г/сутки, до 1 года - 0,003 г/сутки, дошкольного возраста 0,0042 г/сутки.

Следует контролировать артериальное давление, особенно у детей подросткового возраста и больных с дизэнцефальными синдромами, у которых курс дибазола может вызывать нарушения регуляции тонуса сосудов.

ПРЕПАРАТЫ ТИМУСА, КОСТНОГО МОЗГА И СЕЛЕЗЕНКИ

Тимические факторы обладают общим для всей группы свойством влиять на деятельность лимфоидной иммунной системы, изменяя не только функциональную активность лимфоцитов, но и вызывая выброс важнейших медиаторов иммунного ответа, например ИЛ-2. Вместе с тем каждый препарат оказывает какое-то присущее только ему действие.

Синтетические аналоги ранее выделенных и охарактеризованных компонентов сложной смеси биологически активных соединений имеют более узкий спектр действия, чем естественные комплексы, зато их можно использовать целенаправленно. Так, тимозин в отличие от тималина усиливает ответ лимфоцитов на антигенный стимул, не изменяя продукцию ИЛ-2 в то время как альфа-1 тимозин угнетает продукцию последнего.

Наиболее важные иммуномодулирующие эффекты препаратов тимических гормонов вызываются непрямым действием на клетки-мишени, поэтому определение пула клеток периферической крови, в которую поступают лечебные препараты тимического происхождения, не является обязательным.

Как показали клинические и экспериментальные данные, проявление иммуномодулирующих свойств отечественных препаратов **ТИМАЛИНА** и **ТАКТИВИНА** в значительной степени определяется постоянством концентрации гормона в циркулирующей крови и взаимо-

отношением между временем действия тимического гормона и временем антигенного стимула.

Препарат нужно вводить после антигенной нагрузки или на фоне антигенемии у больного.

Показаниями для назначения препаратов этой группы являются клинические и (или) лабораторные признаки недостаточности клеточного иммунитета: инфекционные или другие синдромы, ассоциированные с клеточной иммунологической недостаточностью; стойкая лимфопения, снижение абсолютного числа Т-лимфоцитов, индекса соотношения $CD4^+/CD8^-$ лимфоцитов, пролиферативного ответа на митогены, депрессия реакций ПЧЗТ в кожных тестах и др.

Стандартных схем применения препаратов тимических гормонов нет и, по-видимому, универсальных программ иммуномодулирующей терапии разработать не удастся.

Существуют несколько режимов введения лечебных препаратов тимических гормонов. Ни один из них не является предпочтительным, поэтому выбор метода иммуностимуляции целиком зависит от врача.

ТИМОСТИМУЛИН вводится в дозе 1 мг на 1 кг массы в течение 14 дней подряд, затем 2 раза в неделю в течение 12 нед. Такой режим введения был использован в терапии комбинированных форм первичной иммунологической недостаточности. При этих же формах иммунодефицита ТР-5 инъецируется в дозах 0,5 мг на 1 кг массы тела в день в течение 14 дней подряд, затем по 3 раза в неделю в течение 12 нед.

Клинический эффект сказывается не сразу, иногда отсрочка достигает нескольких месяцев. Наилучший клинический эффект наблюдается у больных при дефектах функциональной активности эффекторов клеточного иммунитета.

При хронических неспецифических заболеваниях легких оптимальная доза **ТАКТИВИНА** 1,2 мкг/кг. Препарат вводится по 100 мкг подкожно в течение 5 дней, затем 1 раз в неделю в течение 1 мес. В дальнейшем проводятся 5-дневные ежемесячные повторные курсы, контролируя данные клинического обследования и уровня тимического фактора (Чучалин, 1989). Осложнений препараты тимуса обычно не вызывают.

Лабораторный иммунокорригирующий эффект обнаруживается далеко не всегда; от заметен, как и в случае других иммуномодуляторов, тогда, когда исходный уровень какого-либо показателя снижен или повышен.

Врожденные формы иммунологической недостаточности Т-клеточного типа почти не поддаются коррекции тимическими факторами, как правило, из-за генетически детерминированных дефектов клеток-мишеней или продукции медиаторов (например, ИЛ-2 и ИЛ-3). Опыт лечения детей с первичными формами иммунодефицита тактивинном и тималином особенно хорошо иллюстрирует такого рода ограничение эффективности тимических гормонов.

Приобретенные иммунодефицитные состояния хорошо корригируются тимическими факторами, если генез иммунодефицита обусловлен тимической недостаточностью или дефектами в продукции медиаторов. Однако тимические факторы не корригируют дефекты рецепции медиаторов.

ТИМОМОДУЛИН И ТИМ-УВОКАЛ – являются комплексом полипептидов тимуса крупного рогатого скота и сходны по эффектам с тактивинном.

МИЕЛОПИД. Препарат получают из надосадочной жидкости культуры костномозговых клеток свиней. (Захаров и др., 1986; Скрыбина и др., 1987). Он содержит иммуномодуляторы костномозгового происхождения - мие-

лопептиды - и обладает выраженной способностью стимулировать клетки-антителопродуценты к синтезу и выбросу антител, если препарат вводится в момент пика иммунного ответа, т.е. не ранее чем через 3 сут. после введения антигена. Мобилизует популяцию "молчащих" В-клеток к пролиферации, что сопровождается увеличением числа антителопродуцирующих В-лимфоцитов в костном мозге и периферической крови в 1,5-2,0 раза. Причем их прирост идет за счет равномерного усиления выработки антител трех основных классов. Стимулирует также пролиферацию клеток гранулоцитарного ряда и макрофагов в костном мозге. В состав миелопида, являющегося, как и другие иммуномодуляторы биологического происхождения, композицией множества биологически активных пептидов, входят также эндорфины-опиоиды, обладающие выраженными анальгезирующими свойствами, что существенно расширяет показания применения препарата.

Одним из наиболее перспективных свойств препарата является нейроэндокринная регуляция функций центральной нервной и иммунной систем. В настоящее время миелопид используется при лечении затяжных и хронических инфекционных заболеваний бактериальной природы, поскольку обладает способностью усиливать синтез антител в присутствии антигенов. С успехом он был апробирован также как иммуномодулятор при экстракорпоральной иммунофармакотерапии вторичных иммунодефицитных состояний, в то время как в случаях первичного иммунодефицита, особенно у детей, иммуностимулирующие свойства препарата убедительно не проявились.

Миелопид (флакон 10 мл, 0,003 мг) вводят подкожно ежедневно или через день. Разовая доза - 3-6 мг. Курс

терапии состоит из 3-5 инъекций, выполняемых через день.

Препарат хорошо переносится, хотя у отдельных больных возникают небольшие инфильтраты на месте подкожной инъекции. По-видимому, препарат не обладает способностью вызывать поликлональную активацию при аутоиммунных заболеваниях. Опыт иммуномодуляции больных с atopическими аллергическими заболеваниями показал отсутствие побочных реакций и осложнений, но иммуномодулирующее действие препарата при этих заболеваниях еще не уточнено.

СПЛЕНИН. Препарат представляет собой экстракт тканей селезенки сельскохозяйственных животных и содержит неидентифицированные биологические активности, в том числе и иммуномодулирующего характера. Спленин вызывает повышение исходно сниженных показателей Т-системы: увеличение числа Т-клеток в периферической крови и усиление функциональной активности Т-клеток. Убедительных данных о влиянии на В-систему препарата нет.

Применяется в дозах 0,1 – 0,5 мл на инъекцию (внутримышечно, подкожно), курсом 3-10 дней.

ФИТОТЕРАПИЯ

На основании данных литературы и собственного опыта можно сказать, что в комплексном лечении детей больных различными формами бронхита, особенно на этапе реабилитации целесообразно применение фитотерапии.

Интерес к фитотерапии в конце XX века не случаен. Существенный повод к этому – проблема лекарственных осложнений. Частота лекарственных осложнений в настоящее время около 7%-20%. При тяжелых лекарствен-

ных осложнениях у больных часто остаются стойкие нарушения функции почек, печени, кишечника, нервной системы, при этом химиотерапия применяется редко и только в тех случаях, когда она является основной, например при острых респираторных заболеваниях, (ОРЗ), при которых назначаются жаропонижающие средства, антигистаминные препараты и необоснованно антибиотики. Дети болеют респираторными заболеваниями до 3-4 раз в год и каждый раз получают различные или однотипные химиотерапевтические средства. Безусловно, в тяжелых случаях соответствующая терапия показана. ОРЗ издавна лечили традиционно: покой, тепло, отвары трав. Вероятно, многим пациентам и теперь показана такая терапия. Вторым обстоятельством в пользу фитотерапии является рост частоты аллергических заболеваний, что вообще, обуславливает поиск наиболее физиологических, щадящих методов лечения. Акад. А.Ф.Билибин указывает: «если химиотерапия – достижение века, то сведение лечения к химиотерапии – ошибка века».

Фитотерапия имеет ряд преимуществ перед химиотерапией. В частности, лекарственные растения прошли многовековую апробацию в клинике, они указывают физиологическое воздействие на организм вследствие эволюционно сложившейся близости химической структуры клеток организма растений и человека. Синтезированные химическим путем лекарства в большинстве случаев чужеродны для организма, обладают высокой активностью, но резко нарушают структуру сложных молекул, а иногда и ведут к образованию еще более активных соединений, токсичных для живой клетки. Преимуществом фитотерапии является также широта терапевтического воздействия на организм, так как лекарственные растения чрезвычайно богаты по химическому составу. В их состав входят гликозиды, алкалоиды, ферменты, витамины,

биоэлементы и др. Действие лекарственных растений в большинстве случаев медленное, не вызывающее резких биохимических нарушений, что особенно важно у больных хроническими заболеваниями.

Существенное преимущество фитотерапии – ее широкие возможности в профилактике заболеваний, в частности острых респираторных, особенно у детей из группы риска бронхолегочной патологии. В этом отношении большого внимания заслуживают адаптогены растительного происхождения. Использование адаптогенов в профилактике респираторных заболеваний на промышленных предприятиях позволило снизить заболеваемость в 2-3 раза. Нами также получены положительные результаты при профилактике и лечении ОРЗ в амбулаторных условиях, как у детей раннего возраста, так и в дошкольном и школьном возрасте. Дети из группы ЧДБ получали в течение 2-х месяцев один из адаптогенов: элеутерококк, заманиху, аралию. Изученные показатели заболеваемости в первые 6 месяцев после лечения позволили констатировать уменьшение частоты ОРЗ в 2,5 раза, в анамнезе 2-го полугодия оставалась только тенденция к снижению заболеваемости.

Известно, что на начальных стадиях растительные препараты могут оказаться ведущими средствами лечения ввиду их более мягкого действия и малой токсичности. В разгар заболевания они важны для поддержания защитных сил организма, удаления эффекта основных лекарственных средств и уменьшения их побочного действия. Они играют значительную роль и в период выздоровления как поддерживающая терапия, особенно при хронических болезнях.

Сложность применения фитотерапии на современном этапе заключается в том, что далеко не всегда известно действие лекарственных растений на молекуляр-

ном уровне. Это часто создает у врача психологический барьер, он отдает предпочтение химиотерапии, механизм действия которой изучен более тщательно. Терапевтический же эффект лекарственных растений в большинстве случаев известен. Еще Гиппократ учил, что врач не должен отказываться от применения полезного лекарства лишь потому, что не знает его действия на болезнь. В народной медицине для лечения бронхиальной астмы использовалась ранее амми зубная. Это растение послужило основой для приготовления широко используемого в настоящее время интала, хотя тонкие механизмы его воздействия на биохимическом уровне окончательно не установлены.

В настоящее время еще не представляется возможным классифицировать лекарственные растения по механизму биохимического действия, поэтому общепринятой является классификация по терапевтическому эффекту. При заболеваниях бронхолегочной системы у детей могут применяться следующие группы лекарственных растений:

Спазмолитики: багульник болотный (лист), ромашка аптечная (цветы), элеутерококк (корень), душица (трава), липа соцветия, солодка (корень), мята перечная (лист), красавка (трава), валериана (корень), чабрец (трава), анис (плоды);

Противовоспалительные: береза (лист, почки), календула (цветы), мать-и-мачеха (лист), девясил (корень), тысячелистник (трава), солодка (корень), зверобой (трава), липа (соцветия), шалфей (трава), кипрей (лист), хвощ полевой (трава);

Антисептики: календула (цветы), сосна (почки), ромашка (цветы), береза (почки), шалфей (трава), эвкалипт (лист), зверобой (трава), девясил (корень), чистотел

(трава), подорожник (лист), багульник (лист), можжевельник (плоды), мята перечная (лист);

Противовирусные: лук, чеснок;

Антиаллергические: береза (лист), фиалка трехцветная (трава), ромашка (цветы), Солодка (корень), череда (трава);

Отхаркивающие: багульник (лист), копытень (лист), аир (корень), анис (плоды), мать-и-мачеха (лист), подорожник (лист), алтей (корень), девясил (корень), термопсис (корень), солодка (корень), буквица (трава), инжир (плоды), чабрец (трава);

Жаропонижающие и потогонные: береза (лист), василек полевой (цветы), таволка вязолистная (трава), малина (лист, плоды, ветки), ромашка (цветы), хвощ полевой (трава), череда (трава), брусника (лист, плоды), клюква (плоды), липа (соцветия), бузина черная (цветы), мать-и-мачеха (лист), цикорий (корень);

Повышающие иммунологическую защиту адаптогены: элеутерококк, аралия, жень-шень, заманих, лимонник, золоток корень левзея, аир;

Содержащие витаминные комплексы и биоэлементы: крапива (лист), брусника (лист, плоды), шиповник (плоды), черная смородина (плоды, лист), рябина красная (плоды), земляника лесная (плоды), черника (плоды), ежевика (плоды, лист).

Каждое лекарственное растение дает не один, а ряд терапевтических эффектов, которые важны для лечения заболевания. Вариант использования подорожника – известно его противовоспалительное действие и бактерицидный эффект в отношении таких микробов как гемолитический стрептококк, стафилококк, синегнойная и кишечная палочки, протей. Подорожник является также хорошим отхаркивающим средством и способен стимулировать регенерацию тканей. Таким образом, его при-

менение целесообразно при остром бронхите и пневмонии, в период обострения многих хронических неспецифических заболеваний легких и в период ремиссии. Лист подорожника можно использовать в виде отвара. Удобной лекарственной формой является сок подорожника, который может применяться внутрь и ингаляционно. Так, при остром бронхите целесообразно назначение растений, оказывающих антисептическое, противовоспалительное и отхаркивающее действие. С этой целью может использоваться сбор состава: лист мать-и-мачеха, подорожник и корень солодки.

Сборы из лекарственных растений:

Детям для приема внутрь чаще назначают их 3-5% растворы. Детям до 1 года $1/12 - 1/18$ дозы взрослого, от 1 года до 3 лет $1/8 - 1/6$, детям 3-4 лет $- 1/6 - 1/4$, детям 4 - 7 лет $1/3$, детям 7 - 14 лет $1/2$ дозы. Для приготовления отвара сухого лекарственного сырья рекомендуется следующая доза: детям до 1 года $1/2$ чайной ложки, от года до 3 лет 1 чайную ложку, от 3 - 7 лет - десертную ложку, детям старшего возраста - столовую ложку. Суточная доза лекарственных растений, не содержащих сильнодействующих веществ, может быть увеличена в 5-10 раз. Из необходимой порции сырья готовят отвар, причем количество жидкости для его приготовления на сутки зависит от возраста пациента и характера заболевания и может колебаться от 100 до 400 мл. Принимается отвар в теплом виде за 15 мин. до еды 4 - 6 раз в сутки.

Отвары для ингаляций целесообразно готовить перед процедурой. Их концентрация может быть 5-10%. Больным показаны ароматические ванны из трав: шалфея, мяты, лаванды, хвой сосны, березы. На ванну используется 1,5 - 3 и 3 - 5% отвара. Из-за рубежа поступают лекарственные чаи фирмы «Наттерманн», в том числе и грудные.

Применение лекарственных растений требует контроля. Важны клиническая оценка эффективности за возможными реакциями, хотя они минимальны. Дети с пищевой аллергией плохо переносят шиповник.

При бронхитах в комплексном лечении могут использоваться официальные потогонные сборы: потогонный чай №1 (соцветия липы, плоды малины в соотношении 1:1) и №2 (плоды малины, лист мать-и-мачихи, трава душицы в соотношении 2:2:1). Отвары из них применяют первые 3-5 дней заболевания. В последующие дни можно назначить грудные сборы, оказывающие противовоспалительное смягчающее кашель и отхаркивающее действие. Официальными грудными сборами являются грудной сбор №1 (корень алтея, лист мать-и-мачихи, трава душицы в соотношении 2:2:1), сбор №2 (лист мать-и-мачихи, подорожника, корень солодки в соотношении 4:3:3), сбор №3 (трава шалфея, плоды аниса, сосновые почки, корень алтея и солодки, плоды фенхеля). Ингаляция проводится с первых дней заболевания. Для этой цели могут использоваться отвары ромашки, календулы, мяты, эвкалипта, шалфея, зверобоя, багульника.

Пригодны и готовые настойки мяты, эвкалипта, коланхоэ от 15 капель до 1-3 мл на ингаляцию в зависимости от возраста пациента. Для профилактики и лечения острых респираторно-вирусных инфекций можно применять свежеприготовленные соки чеснока и лука, ибо при хранении их фитонцидные свойства резко снижаются. Для улучшения функции мерцательного эпителия полезны ингаляции растений, содержащих азулен (календула, полынь, тысячелистник, ромашка).

В период выздоровления целесообразно применение адаптогенов в дозе готового официального препарата: из расчета 1 капля на каждый год жизни ребенка 3 раза в день, курс от 3 до 6 недель. Адаптогены повышают

иммунобиологическую защиту организма. С этой целью назначают и витаминные чаи. В частности, официальный витаминный чай №1 (плоды шиповника и черной смородины 1:1) и чай №2 (плоды шиповника и красной рябины 1:1).

Во время ремиссии фитотерапия может быть основным видом лечения наряду с лечебной физкультурой и закаливающими процедурами. При этом необходимо отметить, что курсы фитотерапии должны быть не менее 2-3 месяцев и повторяться осенью, зимой и весной. Адаптогены здесь имеют особенно значение и подбираются индивидуально и назначаются курсами по 2-3 месяца до 3 раз в год. Для лечения бронхитов в народной медицине имеется много лекарственных растений. Часть из них прошла апробацию в настоящее время и может быть рекомендована для детей: исландский мох, чабрец, девясил, подорожник, сосновые почки.

Таким образом, фитотерапия может использоваться в комплексном лечении детей, страдающих острыми и хроническими бронхолегочными заболеваниями на всех его этапах.

Х. ИММУНОРЕАБИЛИТАЦИЯ ДЕТЕЙ С БРОНХИТАМИ

Проблема повторной заболеваемости органов дыхания у детей является актуальной в настоящее время, в связи с увеличением рецидивирующих и обструктивных форм, резистентных к традиционной терапии. Количество детей, относящихся в группу диспансерного учета "ЧДБ" ежегодно увеличивается, о чем свидетельствуют многочисленные работы (Лешкевич И.А., Егоренков А.Н., Запруднов А.Н., 1996 и др.).

Нарушения иммунной системы при бронхитах подтверждены рядом исследований (Sweinberg S.K., Wodell R.A., et al., 1991; Стефани Д.В., Вельтищев Ю.Е., 1996 и др.). Они выражаются либо в подавлении отдельных звеньев системы иммунитета (истинные иммунодефициты) или в избыточной стимуляции и экспрессии показателей (иммунодефекты). При этом сниженный показатель не всегда коррелирует со сниженной функцией, а иногда высокие количественные значения тех или иных субпопуляций являют собой функционально инертное состояние. Все это в конечном итоге затрудняет проведение адекватной иммунокорректирующей терапии и приводит к статусу ложной неэффективности иммунокорректирующих препаратов, что чаще всего встречается, когда коррекция проводится на основании только клинических показаний.

Вышесказанное, требует систематизированного подхода к лечению бронхитов, как рецидивирующих, так и острых форм с применением иммунокорректирующей терапии. Оптимальным в такой ситуации, с нашей точки зрения, является лечение по плану иммунореабилитации.

Иммунореабилитация - комплекс мероприятий, направленных на восстановление измененной иммунной реактивности больного в тех случаях, когда показатели СИ не нормализуются после проведенного лечения, несмотря на клиническое выздоровление. Сохранившиеся сдвиги в СИ служат основой для рецидивирования заболевания. Для иммунореабилитации используются иммунотерапевтические средства, а также методы физиотерапии, фитотерапии, климатотерапии и др.

Иммюнокоррекцией принято считать методы лечения, обеспечивающие исправление дефектов в системе иммунитета. Этим понятием подчеркивается целенаправленность применяемых средств на коррекцию иммунологических показателей, восстановление иммунореактивности. Иммунокорректирующая терапия (ИКТ) включается в план иммуноореабилитации. По особенностям применения ИКТ может быть местной, комбинированной и монотерапией. При местной ИКТ препарат или воздействие применяется на местный очаг поражения, например путем электрофореза вещества на кожу, путем ингаляций аэрозолей, промывания лакун миндалин и т.д. (Новиков Д.К. и др., 1987). При этом, во-первых, уменьшается общее резорбтивное, иногда токсическое действие препаратов (левамизола, иммунодепрессантов) на организм, во-вторых, осуществляется наиболее интенсивное их влияние на местный иммунитет, нередко играющий ведущую роль в патологическом процессе. Комбинированная терапия в отличие от использования отдельных средств (монотерапия) включает как применение нескольких препаратов, действующих на разные звенья СИ, так и сочетание разных способов и средств общего и местного воздействия.

Основными задачами иммунореабилитации при бронхитах являются:

- стойкое повышение сниженной иммунологической реактивности;
- угнетение повышенной реактивности при аллергии;
- замещение недостающих факторов СИ.

При проведении иммунореабилитационных мероприятий необходимо стремиться, по возможности, к более раннему выполнению этих задач (рис. 10). Оптимальным временем их достижения является тот этап развития бронхита, когда формируются стойкие иммуномодуляторные нарушения иммунного статуса без соответственной клинической маски иммунодефицитного состояния, т.е. время перехода острой формы бронхита в рецидивирующую. Определить этот момент помогает клинико-иммунологическое прогнозирование (см. гл. VIII). Понятно, что, чем раньше провести профилактическую иммунокоррекцию, тем более стойким будет клинический эффект.

На практике, однако, такой подход не всегда является возможным из-за недостаточно развитой иммунологической службы и других причин субъективного характера. Поэтому, чаще всего иммунореабилитационные мероприятия проводят больным рецидивирующими формами бронхитов уже с многократными эпизодами рецидивов заболевания и со стойкими иммунодефицитными состояниями, когда требуется применение комбинированной иммунокоррекции и фоновой терапии клинической маски иммунодефицита.

Составление плана иммунореабилитирующей терапии проводится на основе определения типа ИДС по измененным параметрам, иммунной системы и функциональных извращений медиаторного реагирования. Для иммунокоррекции и иммунореабилитации у детей используются практически все иммуномодуляторы и заместительные препараты.

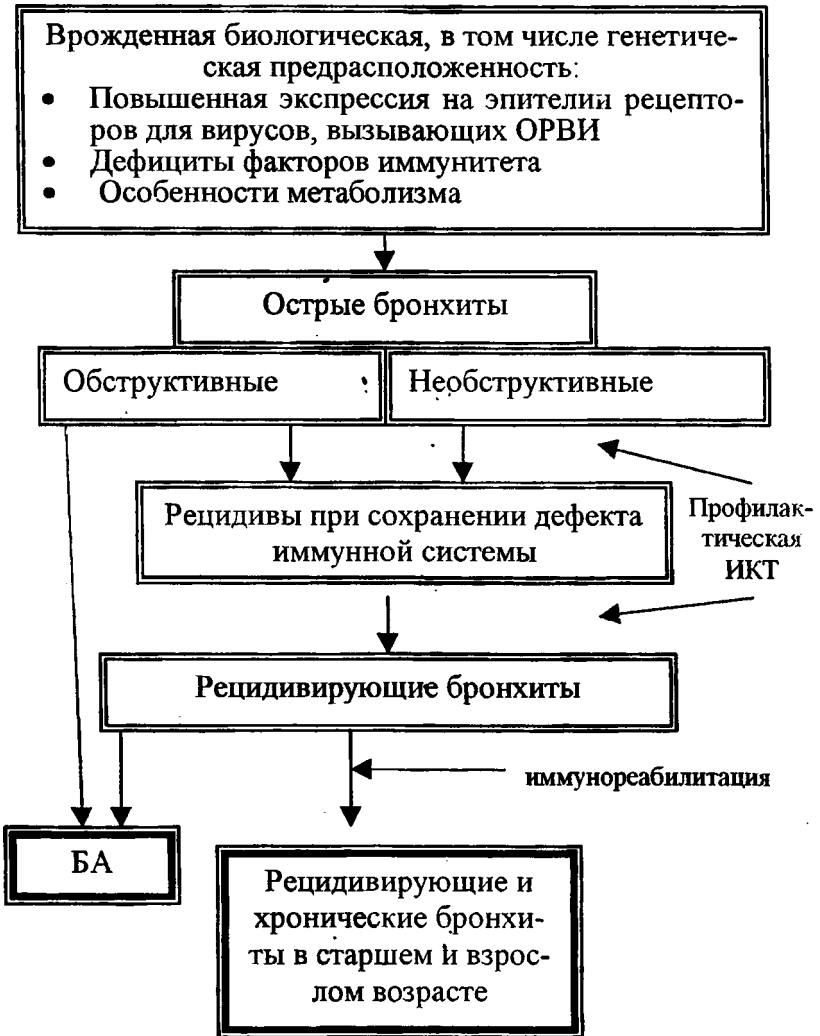


Рис. 10. Применение иммунореабилитации на различных этапах развития бронхитов. БА- бронхиальная астма. ИКТ- иммунокорректирующая терапия.

Доза иммунокорригирующих средств зависит как от возраста и площади поверхности тела ребенка, так и от степени выраженности изменений иммунитета. Для разработки плана иммунореабилитационного комплекса требуется использовать следующие критерии и принципы:

1. Повторное иммунологическое обследование ребенка в динамике заболевания и при клиническом выздоровлении. Это дает возможность поставить диагноз стабильного иммунодефицитного состояния и считать его нозологической формой у конкретного ребенка (обнаружение нарушений в системе иммунитета на момент респираторной патологии может быть следствием компенсаторных процессов в организме).

2. Выделение главного дефекта в системе иммунитета, который соответствует клинической маске проявления ИДС. Именно по этому показателю производится подбор стартового препарата в комплексе корригирующей терапии.

3. Составление последовательного комплекса иммунокоррекции по соотношению степени иммунодефекта с ходом развития патофизиологического процесса.

4. Подбор и тестирование препаратов в системе *in vitro* на опосредованность желаемой эффективности, так как не всегда то или иное средство или метод лечения оказывает эквивалентное действие в конкретной системе *in vivo*.

5. Выбор мембраностабилизирующего препарата для закрепления полученного эффекта.

6. Проведение контрольного обследования пациента для определения и расчета поддерживающей терапии и длительной реабилитации больного.

Исходя из вышесказанного ясно, что иммунокорригирующая терапия и иммунореабилитация часто болею-

щего ребенка процесс длительный и кропотливый, требует тщательного предварительного и текущего иммунологического контроля и знаний врача – клинического иммунолога.

Приводим некоторые комплексные схемы иммуно-реабилитации детей с повторной респираторной заболеваемостью, разработанные и апробированные нами с клинко-иммунологическим эффектом за последние пять лет:

Диагноз: острый бронхит, клинко-иммунологический прогноз – высокий риск развития рецидивирующего бронхита. Иммунологический диагноз – общий переменный иммунодефицит преимущественно Т-клеточного типа. Ведущий иммунологический дефект – дефицит $CD3^+$ и $CD4^+$ лимфоцитов.

- 1) Для стимуляции экспрессии рецепторов $CD3, CD4$: Т-активин курсом № 8-10 0,3-0,6 мл.
- 2) Для стимуляции В-клеточного иммунитета : берлопентин, курс № 4, через 3 дня 0,5-0,6 мл.
- 3) Поддержание эффекта стимуляции Т-хелперов: витамин А, курс 10 дней - 10-20тыс. ЕД.
- 4) Антибактериальные препараты растительного происхождения .
- 5) Аутогемотерапия.

Диагноз: острый обструктивный бронхит, клинко-иммунологический прогноз – высокий риск развития рецидивирующей формы бронхита. Иммунологический диагноз – общий переменный иммунодефицит преимущественно В-клеточного типа. Ведущий иммунологический дефект - дефицит $CD22^+$ лимфоцитов, секреторного IgA.

- 1) Аутогемотерапия, курсом не менее 6, для стимуляции функциональной активности рецепторов Т- и В-системы.
- 2) Спленин в/м № 10 по 0,5 -1,0 мл в зависимости от возраста.
- 3) Аутосеротерапия в/к № 10-15.
- 4) Терапия гепарином п/к по 50ЕД / кг массы , курс № 6.
- 5) Терапия невитаминными кофакторами : карнитин хлорид 2% р-р по 1 ч. л. 3 раза в день до еды 1 мес. или фолиевая кислота по 0,025 -0,1 2-3 раза в день в зависимости от возраста, курсом 3-4 недели.
- 6) Вакцинация бронхо-муналом по 0,0035 г 1 раз в сутки до еды, курсом 15-20 дней.

Диагноз : рецидивирующий бронхит. Иммунологический диагноз – Т-лимфоцитопенический синдром. Ведущий иммунологический дефект- дефицит $CD3^+$ и $CD4^+$ лимфоцитов, функциональная недостаточность хелперных клеток.

- 1) Этап подготовки к коррекции – воздействие на вегетативный отдел нервной системы : УВЧ на область солнечного сплетения, курс №5, новопассит в возрастной дозе на 2 недели.
- 2) Т- миметические препараты (Т-активин, тимозин) для стимуляции экспрессии $CD3$ и $CD4$ рецепторов лимфоцитов. Курс №10, доза – по возрасту.
- 3) Энергетическое обеспечение процессов перестройки рецепторного аппарата иммунных клеток – фосфаден, АТФ, анаболики. Курс 7 дней, дозировки по возрасту.
- 4) Поддерживающая терапия для Т-миметиков – карнитин хлорид, вит. А. Курс 10 дней. Дозировки – субтерапевтические.

- 5) Лечение препаратами интерферона. Цель – усиление интерферогенной активности организма, стимуляция естественных киллеров. Курс не менее 10 дней.
- 6) Лечение нуклеином натрия с целью стимуляции синтеза антител всех классов. Курс 2 недели, дозы – терапевтические.

После контрольного обследования рассчитывается поддерживающая терапия Т-активином, кратность его введения (исходя из степени произошедшей коррекции). При необходимости его можно сочетать с ультразвуковым воздействием на область вилочковой железы, вит. А или солянокислой солью левамизола. В комплекс реабилитации в последующем обязательно включается прием адаптогенов.

Диагноз: Рецидивирующий бронхит, группа диспансерного учета ЧДБ с респираторными бактериальными инфекциями или бактериальными осложнениями после вирусных ОРЗ. Иммунологический диагноз – преимущественно В-лимфоцитопенический синдром, гипоиммуноглобулинемия. Ведущий иммунологический дефект – дефицит CD22⁺ лимфоцитов, IgG, IgA сыворотки крови и sIgA слюны.

- 1) Подготовка к иммунокорригирующей терапии – введение лизированной аутокрови для стимуляции функциональной активности В-клеточного звена. Курс №8. Дозы соответствуют половинному общепринятому объему гемотерапии.
- 2) В-миметический препарат (миелопид, просплен, берлопентин, спленин). Курс лечения №8, дозы по возрасту.
- 3) Воздействие на макрофагальное звено- дибазол в

сочетании с нуклеинатом натрия и курантилом. Курс лечения 14 дней, дозы возрастные, для курантила $\frac{1}{2}$ терапевтической (расчет по системе *in vitro*).

- 4) Компенсация дефицита естественной бактерицидной активности – лизоцим, календула, торфот, хлорофиллипт и т.п. Курс не менее 10 дней. Дозы возрастные.
- 5) Вакцинация против условно-патогенной инфекции – рибомунилом, бронхомуналом и т.п. Курс и дозы общепринятые.
- 6) Мембраностабилизирующая терапия кетотифеном или задитеном. Курс 1 мес., лазеротерапия курсом 10-15.

После контрольного обследования – поддерживающая терапия по остаточному дефекту, комплекс фитотерапевтического и витаминного лечения.

Диагноз: рецидивирующий бронхит, группа ЧДБ.

Иммунологический диагноз – общий переменный иммунодефицит с равнозначными нарушениями Т- и В-звеньев. Иммунологические дефекты равнозначные.

- 1) Этап подготовки к коррекции- аутогемотерапия по чередованию с пирогенными препаратами (напр., пирогеналом). Дозы гемотерапии возрастные, для пирогенала – вызывающие температурный эффект до 38° С. Курс лечения №8. Цель – приведение в состояние функциональной активности макрофагальной системы, органов РЭС и резерва иммунокомпетентного кроветворения.
- 2) Т-миметические препараты (Т-активин, тимоген, тимозин) только парэнтерально, по чередованию с В-миметиками (спленин или просплен) электрофо-

резом на область селезенки (доза в 1,5 раза больше терапевтической). Курс состоит из 6 введений.

- 3) Поддерживающая модуляция тималином или тимогеном внутрь до №10, параллельный прием нуклеината натрия и фосфадена в обычной возрастной дозировке.
- 4) Повышение активных Т-лимфоцитов путем введения лизатов аутолимфоцитов курсом №6 в дозе для детей раннего возраста 0,3 мл, для остальных 0,5-0,6 мл. Дозы введения состоят из лимфоцитов выделенных, лизированных и отмытых в стерильных условиях из 3-5 мл крови, забранной у пациента (доза-эффект рассчитывается *in vitro*).
- 5) Мембраностабилизация терфенадином в течении 1 месяца, дозы терапевтические.
- 6) Терапия протидиозаном с целью вакцинации, усиления противоинфекционного иммунитета. Дозы терапевтические, 2 курса подкожных введений с интервалом в 2 недели (в расчете на вторичный иммунный ответ)

После контрольного обследования определяется поддерживающая терапия, которая должна сочетаться с бактерицидной и адаптогенной фитотерапией.

Диагноз: рецидивирующий обструктивный бронхит, группа ЧДБ.

Иммунологический диагноз – общий переменный иммунодефицит с равнозначными нарушениями Т- и В-звеньев. Ведущий иммунологический дефект – дисбаланс Ig-рецепторов лимфоцитов, дефицит CD4⁺-лимфоцитов.

- 1) Модуляция дисбаланса Ig-рецепторов эуфиллином в субтерапевтических дозах по 0,01 - 0,03 в течении 3 недель.

- 2) Просплен 1/4-1/2 таб. 3 недели в зависимости от возраста.
- 3) Ферментные комплексные препараты для секретолитического эффекта (а также с целью заместительной терапии при парциальной недостаточности поджелудочной железы) на 2-3 нед.
- 4) Диуцифон для стимуляции Т-клеточного звена.
- 5) Длительный курс антимедиаторов : кетотифен, астафен, задитен - не менее 2 месяцев.

Диагноз: рецидивирующий обструктивный бронхит, группа ЧДБ.

Иммунологический диагноз – общий лимфоцитопенический синдром, дефицит рецепторов и молекул адгезии фагоцитов. Ведущий иммунологический дефект – дефицит $CD3^+$, $CD22^+$ $CD11^+$ -лимфоцитов, снижение фагоцитарного индекса:

- 1) Эритролизат аутокрови по 0,3-0,5 мл, курсом № 10, ежедневно.
- 2) Нуклеинат натрия внутрь по 0,5-1,0 г/сутки на 10-14 дней.
- 3) Ликопид по 5 мг/сутки 6 дней подряд.
- 4) Полиоксидоний в/м по 2-6 мг, курсом № 5-7 через день.

Первое назначение в комплексе, как правило, должно быть определяющим и соответствовать основному дефекту иммунитета; затем подбираются средства однонаправленного действия, но опосредующие подобный эффект терапии через другой механизм.

Вышеописанные схемы апробированы для иммунокорректирующей терапии, наблюдаемых нами детей с частыми эпизодами респираторных заболеваний, и практически во всех случаях достигнута клинико-

иммунологическая ремиссия более 3-х лет. Следует отметить, что проведение иммунокоррекции не снимает обязанности с врача – тщательного клинического обследования пациента, санации хронических очагов инфекции, назначения и рекомендации закаливания, пропаганды здорового образа жизни в семье, где живет пациент и допускает индивидуальные отступления в терапии, соответственно варианту и степени фенотипических изменений иммунитета у конкретного ребенка.

После проведения основной схемы лечения ИДС при бронхитах у детей проводится **фоновая терапия**, комплекс которой, в свою очередь, определяется характеристикой клинической маски иммунодефицитного состояния. Основная цель фоновой терапии - дальнейшая иммунореабилитация. Приведем несколько примеров:

1. Фоновая терапия ИДС при рецидивирующих вирусных инфекциях респираторного тракта.

В остром периоде ребенок получает лечение, соответствующее этиологии и патогенезу вирусной инфекции с применением противовирусных и антибактериальных препаратов на фоне дезинтоксикации и витаминотерапии. В ремиссии (лучше сразу же после иммунокорректирующей терапии) целесообразно назначить:

1. Экстракт или настой элеутерококка или женьшеня в терапевтической возрастной дозе в течение 2-5 месяцев (иммунологический адаптоген).

2. Кислородный коктейль с настоем из плодов брусники и шиповника, 2-3 курса в год по 10 сеансов

3. Дибазол (внутрь) в терапевтической дозе на 10-12 дней.

При контакте с ОРВИ профилактически и с целью иммуномодуляции назначается интерферон в нос и гепарин подкожно в терапевтической небольшой дозе (100

ЕД/кг) на 5-6 дней с контролем показателей первичного гемостаза.

Если клиническая маска ИДС характеризуется еще и субфебрилитетом, то в комплексе фоновой терапии целесообразно после дибазола ввести циннаризин, никотиновую и глютаминовую кислоты. После этого на 4-6 месяцев назначается комплекс витаминных трав и растений с повышенным содержанием биоэлементов в виде настоев.

II. Фоновая терапия ИДС при рецидивирующих бронхитах, резистентных к традиционной терапии.

После завершения иммунокорректирующей терапии, которую можно начать и в острый период, рекомендуем провести следующее диспансерное лечение:

1. Лизоцим или эстифан внутрь 1 раз в сутки по одной неделе каждого месяца, повторять 3-4 курса (дозировка терапевтическая, разводить лучше молоком, при непереносимости яиц не назначать).

2. Экстракт элеутерококка (или лимонника) на 30 дней.

3. Кислородные коктейли с витаминизированными сиропами каждые 10 дней 2 месяца.

4. Глицирам в возрастной дозировке по 10 дней после каждого третьего месяца в течение 10 месяцев.

5. Фитотерапия из настоев трав: мяты, зверобоя, крапивы (3-4 раза в день в течение месяца поочередно по 10 дней каждой травы), за год таких курсов повторить 2-3 раза.

6. Заканчивается фоновая терапия короткой схемой

(2-хкратно) иммунизации стафилококковым анатоксином.

При наличии абсцедирований, целесообразно параллельно с лизоцимом включить в схему терапии аппликации с 25-30% раствором димексида (можно вводить методом электрофореза) на проекцию области поражения до 8-10 сеансов.

Можно использовать и другую схему фоновой терапии при *рецидивирующих бактериальных бронхитах*:

1. Фитонцидные антибактериальные препараты поочередно: настойка чеснока, хлорфиллипт, настойка календулы по 10 дней внутрь в возрастной терапевтической дозе;

2. Лизоцим на 10 дней внутрь или в инъекциях (для детей раннего возраста из расчета 10-20 мг/кг массы тела);

3. Глицирам на 10-14 дней в возрастной дозе для купирования процессов инфекционной аллергизации;

4. УВЧ на область солнечного сплетения по 5 сеансов на курс 2 раза в год;

5. Биопрепараты (бифидум-бактерин, лактобактерин и др.) при тенденции развития бактериального дисбактериоза и после лечения антибиотиками под контролем подсчета процесса бифидофлоры кишечника.

Курсы фитонцидных антибактериальных препаратов можно повторять 2-3 раза в год.

III. Фоновая диспансерная терапия ИДС при рецидивирующих бронхитах, сопровождающихся аллергическими симптомами и реакциями.

Для терапии этой группы заболеваний мы предлагаем после иммунокорректирующих препаратов такой комплекс:

1. Гепаринотерапия внутрикожным способом (0,025 мл) 10-15 раз в область сгибательной поверхности средней трети предплечья или передней поверхности бедра.

2. Аминокaproновая кислота ингаляционно или внутрь в терапевтической дозировке 5-7 раз.

3. Антигистаминные препараты в сочетании с анти-медиаторными одновременно повторными курсами в зависимости от частоты обострения и проявления аллергических реакций.

4. Введение АКТГ (особенно показано при гормонозависимости или при парциальной надпочечниковой недостаточности).

5. Фитотерапия антиаллергическими травами: лист березы, фиалки трехцветной, ромашки, травы череды, корня солодки и т.д. на 4-6 месяцев с чередованием и перерывами в 2-3 недели. При наличии у ребенка сформированного аллергического заболевания в комплекс терапии вводятся методы специфической гипосенсибилизации, гиста-глобулин, аутосеротерапия, длительные курсы задитена по таким же правилам, как и у взрослых больных.

Если ИДС возникло у ребенка в связи с лимфопродлиферативным заболеванием или у него были выявлены аутоиммунные реакции, то наиболее удачным сочетанием фоновой терапии с иммунокоррекцией является использование вне обострения в плане диспансерного лечения провитамина А - карнитин хлорида, назначаемого внутрь в возрастной дозировке на 20-30 дней и гумизола в инъекциях на 8-10 дней. При обострениях клинических проявлений аутоагрессии или лимфопродлиферации лечение проводится иммунодепрессивными средствами (в стационаре) с последующим применением Т-миметических или В-миметических препаратов.

Таким образом, комбинируя различные препараты (лучше предварительно тестируя их в пробирках с лейкоцитами ребенка на предмет восстановления иммунологической компетентности в реакциях розеткообразования

с различными CD-диагностикумами или других тестах), можно составлять схемы иммунокорригирующей терапии для каждого конкретного случая. Обязательное условие проведения иммунореабилитации ребенка - иммунологический контроль за эффектом лечения. Исполняя его, следует помнить о сроках наступления иммунокоррекции каждого используемого препарата и не спешить отменять препарат, заменяя его другим, даже если они относятся к одной и той же группе по результирующему иммунологическому действию. Восстановление иммунологической компетентности организма - это длительный процесс, требующий вдумчивого и обязательно научно-обоснованного подхода к вопросам терапии с учетом особенностей клинических проявлений в настоящее время и причинно-значимой патологии.

В тех случаях, когда нет реальной возможности провести иммунологическое обследование ребенка для идентификации иммунного дефекта и подбора корригирующей терапии (например, в условиях сельского региона), можно рекомендовать к практическому использованию терапевтические комплексы реабилитации, основанные на клинических данных о больном.

Такие схемы лечения могут включать:

а) препараты из группы биогенных стимуляторов, которые способствуют улучшению презентации различных антигенов (бактериальных, вирусных, грибковых и смешанных) через системы фагоцитоза;

б) средства, стимулирующие анаболические процессы;

в) препараты, активирующие окислительно-восстановительные реакции в тканях (в том числе и в иммунокомпетентных органах);

г) микроэлементы и их соединения;

д) медикаментозные средства, улучшающие обмен веществ в нервной системе с косвенным опосредованием в системе иммунитета (препараты аминокислот для стимуляции белкового обмена и энергетических процессов в тканях мозга, повышение их дыхательной активности, ноотропные средства для формирования ассоциативных связей между клетками головного мозга; препараты, компенсирующие гипоксию в ЦНС и улучшающие обмен липидов, например, пангамат кальция.

Клиническими показаниями в таких случаях могут быть:

1. Упорное рецидивирование воспалительных заболеваний с риском развития хронических форм и формированием хронического очага инфекции.

2. Склонность к генерализации гнойно-септического заболевания (по клиническим данным).

3. Наличие побочных необычных или псевдоаллергических реакций на традиционные препараты.

4. Длительная следовая астено-вегетативная дисфункция нервной системы, изменения в периферической крови типа нейтропении, лейкопении, тромбоцитопении, лимфоцитопении и т.д.

Так, при *риске развития рецидивирующей формы бронхита*, нами апробировано следующее профилактическое лечение с элементами иммунореабилитации:

1. На фоне затихания острой фазы воспаления назначаются инъекции торфота (отгон торфа) подкожно, детям дошкольного возраста по 0,3 - 0,5 мл курсом 15-20 введений через день, можно чередовать с инъекциями экстракта алоэ жидкого (при отсутствии непереносимости к нему).

2. Внутривенное введение тиосульфата натрия (можно и внутрь, но клинический эффект при этом несколько слабее) с

целью мягкой десенсибилизации, дезинтоксикации и противовоспалительного действия. Клинические эффекты опосредуются нивелиацией сернистыми соединениями избытка медиаторов повышенной чувствительности немедленного и замедленного типов, которые в совокупности обуславливают морфологический эквивалент хронического процесса. При назначении внутрь используется 10% раствор тиосульфата натрия в зависимости от возраста по 1 чайной, десертной или столовой ложке 3 раза в день; при внутривенном способе применяется 30% раствор по 1-1,5 мл до 5 лет; по 2-3 мл детям старше 5 лет 1 раз в сутки, курс лечения составляет обычно 10-14 дней.

3. Следующим назначением рекомендуется глице-рофосфат кальция (стимуляция анаболизма в тканях иммунокомпетентных органов) в возрастной терапевтической дозе (внутрь) на 5-7 дней.

При наличии необычных реакций на лекарственные препараты, стимулирующих явления непереносимости рекомендуется применить комплекс средств, стабилизирующих клеточные мембраны, что способствует адаптации рецепторного аппарата клеток иммунной системы.

1. Витамин Е парентерально в виде внутримышечных инъекций в терапевтической дозе курсом до 7-10 дней.

2. Энтерально назначается окись цинка для стимуляции хемотаксиса полиморфноядерных лейкоцитов и моноцитов, а также для стабилизации мембран этих клеток. Окись цинка назначается в дозе суточной потребности от 4-6 мг у детей грудного возраста до 10-20 мг у остальных детей в 3 приема.

3. Параллельно проводим ультразвуковое воздействие на зону проекции надпочечников курсом N5 ежедневно.

Общим в комплексной терапии всех видов ИДС независимо от клинических проявлений является назначение повторных курсов витаминизированных кислородных коктейлей, трав, содержащих витаминные комплексы и биоэлементы, таких как лист крапивы, плоды брусники, шиповника, черной смородины, лесной земляники, черники и др. Практически всем детям показаны иммунологические адаптогены: элеутерококк, аралия, женьшень, заманиха, лимонник, золотой корень, аир, левея, которые можно назначать в виде настоев и экстрактов. Кроме того необходимо помнить, что все дети с приобретенными или врожденными ИДС (это чаще дети из группы часто болеющих) в обязательном порядке нуждаются наряду с химиотерапевтической иммунореабилитацией в индивидуальном плане ЛФК и закаливающих мероприятиях, рациональном питании соответственно клиническим проявлениям ИДС, рациональном использовании природных факторов своей местности и курортотерапии.

На диспансерном учете дети с рецидивирующими бронхитами находятся до полной иммунологической реабилитации и купирования клинических проявлений, маскирующих ИДС. Осуществляет диспансеризацию участковый врач, консультирует и проводит коррекцию лечения специалист-иммунолог. Кратность наблюдений зависит от клинической симптоматики согласно инструктивно-методических рекомендаций по диспансеризации детского населения; иммунологический контроль проводится по ходу лечения, затем мы рекомендуем обследовать ребенка 2 раза с интервалом в 6 месяцев, после чего ребенок может быть снят с учета с оформлением этапного эпикриза.

ОСНОВНАЯ ЛИТЕРАТУРА

- 1 Вельтищев Ю.Е. Проблемы экопатологии детского возраста - иммунологические аспекты // Педиатрия. - 1991. - №12. - С.74-80.
- 2 Данилов Л.А., Маккаев Х.М., Стефани Д.В. Функциональное состояние местного и системного иммунитета у детей с хронической патологией верхних дыхательных путей // Рос. вестн. Перинатологии и педиатрии. - 1993. - т.38. - С.27-29.
- 3 Дидковский Н.А., Дворецкий Л.И. Наследственные факторы и местная защита при неспецифических заболеваниях легких. - М.: Медицина, 1990. - 223 с.
- 4 Иванова В.В., Аксенов О.А., Кветная А.С. Вирусно-бактериальные ассоциации и их роль в формировании бронхолегочных заболеваний у детей // Педиатрия. - 1992. - №4-6. - С. 8-12.
- 5 Иммунология инфекционного процесса: Руководство / Под. ред. Покровского В.И., Гордиенко С.П., Литвинова В.И. - М.: Медицина, 1994. - 305 с.
- 6 Кобрусева Л.В., Катосова Л.К., Уланова М.А. О роли пневмококка в развитии острого бронхита у детей раннего возраста // Педиатрия. - 1992. - №4-6. - С.12-15.
- 7 Ларошкина Р.М., Рывкин А.И., Вотякова О.И. Интегральная оценка факторов риска рецидивирующего бронхита у детей. // Гигиена и санитария. - 1993. - №7. - С.30-31.
- 8 Новиков Д.К., Новикова В.И. Оценка иммунного статуса. - М.-Витебск: Медицина, 1996. - 281с.

- 9 Острые негриппозные респираторные инфекции / Под. ред. Карпухина Г.И.- С-Пб.: Гиппократ, 1996. - 319 с.
- 10 Пандюков Л.Н. Иммунохимическая диагностика пневмококковой инфекции: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.- М.,1993.- 51 с.
- 11 Петров Р.В., Лопухин Ю.В., Чередеев А.Н. Оценка иммунного статуса человека. -М., 1984. - 36с.
- 12 Рачинский С.В., Таточенко В.К., Артамонов Р.Г. Болезни органов дыхания у детей - М.: Медицина, 1987. - 496с.
- 13 Стефани Д.В., Вельтищев Ю.Е Иммунология и иммунопатология детского возраста . - М.:Медицина, 1996. - 382с.
- 14 Ambrosino D.A., Umetsu D.T., Siber G.P. Selective defect in an antibody response to Haemophilus influenzae type B in children with recurrent infections and normal serum IgG subclass levels //J. Allerg. Clin. Immunol. -1988. - Vol.81. -P.1175-1179.
- 15 Aquilina A., Hale W., Douglas G. Airway reactivity in subjects with viral upper respiratory tract infection //Am. Rev. Respir. Dis. -1981. - Vol.122,N1. -P.3-10.
- 16 Baets F., Pauwels R., Schramme I. IgG subclass specific antibody response in recurrent bronchitis // Arch. Dis. Child. -1991. - Vol. 66,№ 12. - P. 1378 -1382.
- 17 Braun - Fahrlander C., Vuille J.C., Sennhauser F.H. Respiratory health and long-term exposure to air in Swiss Schoolchildren // Am. J. Respir. Crit.

- Care Med. – 1997. - Vol. 155, № 3.- P. 1042 - 1049. *
- 18 Cazzola M., Matera M.G., Rossi F. Bronchial hyperresponsiveness and bacterial respiratory infections // J. Clin. Ther. -1991. - Vol. 13, № 1. -P. 157 -171.
 - 19 *Clinical immunology* / Ed.: J/ Bradley, J. Mc. Cluskey. - NY.- Melbaurne: Oxford,1997.- 572 p.
 - 20 Diaz J.D., Nelson R.P., Lockey R.F. IgG subclass deficiency and recurrent infections // Clin. Aller. - 1988. -Vol. 61. -P.375-378.
 - 21 Etzioni A., Frydman M., Pollack S. Recurrent severe infections caused by a novel leukocyte adhesion deficiency // N. Engl. J. Med. -1992. - Vol.327,N25. -P.1789-1792.
 - 22 Guyre P., Campbell A., Kniffin W. Monocytes and polymorphonuclear neutrophils of patients with streptococcal pharyngitis express increased numbers of type I IgG Fc receptors //J. Clin. Invest. - 1990. -Vol.86. -P.1892-1896.
 - 23 Giglotti F., Herrod H.G., Kalwinsky D.K. Immunodeficiency associated with recurrent infections and isolated in vivo inability to respond to bacterial polysaccharides //Pediatr. Infect. Dis. J. -1988. -Vol.7. -P.417-420.
 - 24 Herrod H.G., Gross S., Insel R. Selective antibody deficiency to *Haemophilus influenzae* type B capsular polysaccharide vaccination in children with recurrent respiratory tract infection // J. Clin. Immunol. -1989. -Vol.9. -P.429-434.
 - 25 Jinot J., Bayard S. Respiratory health effects of exposure to environmental tobacco smoke // J. Rev. Environ. Health. - 1996. - Vol. 11, № 3.- P. 89 - 100.

- 26 Nafstad P., Jaakkola J.J., Hagen J.A. Breastfeeding, maternal smoking and lower respiratory tract infection // *Eur. Respir. J.* – 1996. - Vol. 9, № 12.- P.2623 –2629.
- 27 Riedler J., Hofstotter H., Huttegger I. Secretory immunoglobulin A in childhood: does the salivavalue reflect the bronchial value? // *Klin-Padiatr.* – 1993. - Vol. 205, № 2. - P. 92 –98.
- 28 Rylander E., Eriksson M.,Pershagen G. Wheezing bronchitis in children. Incidence, viral infections, and other risk factors in a defined population // *J. Pediatr. Allergy Immunol.* – 1996. - Vol. 7, № 1.- P. 6 -11.
- 29 Sanders L.A., Rijkers G.T., Griffioen A.W.T cels function in anti-polysaccharide antibody deficiency//*Eur.J.Immunol.*-1991.-Vol.21.-P.2293-2296.
- 30 Sanders L.A., Rijkers G.T., Tenbergen-Meekes A.J. Defective anti-polysaccharide antibody response in children with recurrent respiratory tract infection // *Progress in immune deficiency III.* London.Royal sosiety of Medicine. -1991. -P.115-118.
- 31 Spertini F. Assesment of pulmonary immunity in recurrent respiratory tract infections // *Eur. Respir. Rev.* - 1996. – Vol.6,№ 36.- P.157-162.
- 32 Toews G.B., Vial W.C., Dunn M.M. et al. The accessory cell function of human alveolar macrophages in specific T-cell proliferation // *J. Immunol.* – 1984. –Vol. 132. – P. 182-186.
- 33 Welliver R.C., Kaul T.N., Sun M. Defective regulation of immune responses in respiratory syncytial virus infection // *J.Immunol.* -1984. - Vol.133. -P.1925-1930.

Библиотека ВГМУ



Научное издание

Новиков П.Д., Новикова В.И.

БРОНХИТЫ У ДЕТЕЙ

Редактор : Н.В. Железняк
Корректор: В.К. Окулич
Компьютерный набор: Минин С.Е.

Издатель : Витебский государственный медицинский институт, лицензия ЛВ №1105 от 28.04.95.

Подписано в печать 21.05.98 г.
Формат 60x84, 1/16
Бумага офсетная.
Гарнитура Arial, Times New Roman
Усл. печ. л. 23,02
Уч. изд. л. 21,01
Тираж 1400 экз.
Заказ 6539

@ Витебская областная укрупненная типография им. Коминтерна,
210015, г. Витебск, ул. Щербакова-Набережная, 4.