

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

На правах рукописи

УДК: 616.1:616.132.16-053.2

АБДУМАЖИДОВА НОЗИМАХОН ХАМИДУЛЛА ҚИЗИ

**СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ОСТРОЙ
БРОНХИАЛЬНОЙ ОБСТРУКЦИИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА**

5A510204-Детская кардиология и ревматология

Диссертация написана для получения
академической степени магистра

Научный руководитель:
Профессор Ашурова Д.Т.

Ташкент 2019 год

АННОТАЦИЯ

Острый бронхообструктивный синдром (БОС) вирусной или вирусно-бактериальной этиологии имеет наибольшую частоту в детском возрасте. (Зайцева О.В.2005, Таточенко В.К.2000, Rylander E.,Ericson M. 2007).

По данным Таточенко В.К. (2000) у каждого четвертого ребенка в процесс вовлекаются бронхи с продолжительным бронхообструктивным синдромом. Дыхательные расстройства при остром обструктивном бронхите могут быть разной степени тяжести и сопровождаться гипотонией и метаболическим ацидозом (Gassibba R.2004).

Целью исследования явилось изучение факторов риска и основных патогенетических механизмов поражения сердечно-сосудистой системы при острой бронхиальной обструкции инфекционного генеза у детей раннего возраста для оптимизации дифференцированной терапии и улучшения прогноза сердечно-сосудистых изменений. Работа проводилась в пульмонологическом и кардиоревматологическом отделениях клиники ТашПМИ, являющейся клинической базой кафедры Госпитальной педиатрии №2.

В соответствии с поставленными задачами проанализированы результаты обследования, лечения и длительного (в течение 3 лет) катамнестического наблюдения 40 детей в возрасте от 1 года до 6 лет с респираторной патологией.

Ведущая роль в этиологии обструктивного бронхита при остром респираторном заболевании принадлежит аденовирусу (21%), риносинцитиальному вирусу (24%), сочетанию аденовирусы и риносинцитиальной инфекции (17%). У 9 % детей первого года жизни обструктивный бронхит обусловлен микоплазменной и хламидийной инфекцией (6%). Острые респираторные заболевания, протекающие с бронхиальной обструкцией, у детей раннего возраста характеризуются

тяжелым течением с выраженной дыхательной недостаточностью, гипоксией и нарушением адаптации сердечно-сосудистой системы.

ANNOTATION

Acute broncho-obstructive syndrome (BOS) of viral or viral-bacterial etiology has the highest incidence in childhood. (Zaitseva O.V.2005, Tatochenko V.K. 2000, Rylander E., Ericson M. 2007).

According to V.Tatochenko (2000) every fourth child in the process involves the bronchi with a prolonged broncho-obstructive syndrome. Respiratory disorders in acute obstructive bronchitis can be of varying severity and can be accompanied by hypotension and metabolic acidosis (Gassibba R.2004).

The aim of the study was to study risk factors and the main pathogenetic mechanisms of damage to the cardiovascular system in acute bronchial obstruction of infectious genesis in young children in order to optimize differentiated therapy and improve the prediction of cardiovascular changes.

The work was carried out in the pulmonary and cardio-rheumatological departments of the clinic TashPMI, which is the clinical base of the Department of Hospital Pediatrics №2.

In accordance with the tasks set, the results of the examination, treatment and long-term (over 3 years) follow-up observation of 70 children aged 1 to 6 years with respiratory pathology were analyzed.

The leading role in the etiology of obstructive bronchitis in acute respiratory disease belongs to adenovirus (21%), rhinosyncytial virus (24%), a combination of adenoviral and rhinosyncytial infection (17%). In 9% of children in the first year of life, obstructive bronchitis is caused by mycoplasma and chlamydial infection (6%). Acute respiratory diseases occurring with bronchial obstruction in young children are characterized by severe course with severe respiratory failure, hypoxia and impaired adaptation of the cardiovascular system.

СОДЕРЖАНИЕ

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	5
ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА I. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР.....	10
1.1. Концепция дальнейшего углубления демократических реформ и формирование гражданского общества в стране.....	10
1.2. Особенности течения БОС у детей раннего возраста.....	12
1.3. Современные представления об изменениях со стороны сердечно-сосудистой системы при острой бронхиальной обструкции инфекционного генеза у детей раннего возраста.....	22
Выводы к главе I.....	28
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	29
2.1. Материал исследования.....	29
2.2. Методы исследования.....	30
Выводы к главе II.....	33
ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.....	35
3.1. Этиологические и клинические особенности острого БОС инфекционного генеза у детей раннего возраста.....	35
3.2. Электрофизиологические нарушения сердечно-сосудистой системы при остром БОС у детей раннего возраста.....	39
3.3. Состояние кардиоспецифических и неспецифических биохимических показателей при нарушении адаптации сердечно-сосудистой системы у детей с бронхиальной обструкцией.....	42
3.4. Факторы риска поражения ССС у детей с бронхиальной обструкцией..	47
Выводы к главе III.....	52
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	54
ВЫВОДЫ.....	58
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	58
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ.....	62
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	63

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

БОС- бронхообструктивный синдром, обструктивный бронхит

ВПС-врожденный порок сердца

ИНФ- интерферон

α ИНФ- альфа интерферон

β ИНФ- бета интерферон

ИКС- ингаляционный кортикостероид

КФК МВ-фракция musl brain креатинфосфокиназы

ЛЖ-левый желудочек

МАРС-малые аномалии развития сердца

МДА- малоновый диальдегид

НК- недостаточность кровообращения

НБПНпГ-неполная блокада правой ножки пучка Гиса

НПВС-нестероидные противовоспалительные средства

ОРЗ- острое респираторное заболевание

ОРВИ- острая респираторная вирусная инфекция

ПТ-предсердный ритм

РС риносинцитиальный вирус

СОД –супероксиддисмутаза

СВПТ-суправентрикулярная пароксизмальная тахикардия

ССС-сердечно-сосудистая система

СТ-синусовая тахикардия

ПГК-программированная гибель клеток

ПОЛ - перекисное окисление липидов

sO₂- сатурация кислорода

ЭС-экстрасистолия

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

ISAAC - International Study of Asthma and Allergies in Childhood

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы.

Острый бронхообструктивный синдром (БОС) вирусной или вирусно-бактериальной этиологии имеет наибольшую частоту в детском возрасте. (Зайцева О.В.2005, Таточенко В.К.2000, Rylander E., Ericson M. 2007).

По данным Таточенко В.К. (2000) у каждого четвертого ребенка в процесс вовлекаются бронхи с продолжительным бронхообструктивным синдромом. Дыхательные расстройства при остром обструктивном бронхите могут быть разной степени тяжести и сопровождаться гипотонией и метаболическим ацидозом (Gassibba R.2004).

В работах отечественных и зарубежных исследователей было показано, что именно сочетание вирусной инфекции (Чебуркин А.В. 2000, Panitch NB 2003, Jhavar S 2003), вегетативных нарушений (Вейн 1999, Шиляев В.В 2009, Fairweather D.2001) и острой гипоксии (Кондратьев В.А.2000, Dakhama A.2005), возникающих при бронхиальной обструкции у детей раннего возраста, оказывают патологическое воздействие на многие органы и системы ребенка, в том числе и на сердечно-сосудистую систему (Bourlet T.,2000, Fu Y.C., Chi C.S. 2004).

В ряде исследований показана кардиотропность вирусов гриппа (Колобухина Я.М., Цинзерлинг В.А. 2005, Leung AK. 2005) и энтеровирусов (Учайкин В.Ф. 2003, Angelini A.2000, Bourlet T., Moukassa D 2000) с развитием острого инфекционного поражения миокарда у детей. В последнее время большая роль в этиологии острого поражения сердечно-сосудистой системы отводится хламидийной и микоплазменной инфекциям (Дегтярева Е.А.2009, Falck G 1999). Характер и степень выраженности изменений сердечно-сосудистой системы при острых респираторных заболеваниях, сопровождающихся бронхиальной обструкцией, у детей раннего возраста остается недостаточно изученной проблемой.

Было доказано, что гипоксическое поражение сердечно-сосудистой системы в перинатальном периоде у 40-70% детей сопровождается

изменениями со стороны сердечно-сосудистой системы с развитием синдрома дизадаптации (СД) сердечно-сосудистой системы (ССС) в период новорожденности (Таболин В.А., Котлукова Н.П.(2004)) и в дальнейшем может способствовать нарушению деятельности сердечно-сосудистой системы при острых респираторных заболеваниях, утяжеляя их течение и ухудшая прогноз.

Цель исследования.

Установить факторы риска и основные патогенетические механизмы поражения сердечно-сосудистой системы при острой бронхиальной обструкции у детей раннего возраста.

Задачи исследования.

1. Изучить этиологические и клинические особенности острого бронхообструктивного синдрома инфекционного генеза у детей раннего возраста.
2. Определить состояние сердечно-сосудистой системы при остром бронхообструктивном синдроме у детей раннего возраста.
3. Определить факторы риска, развития сердечно-сосудистой патологии у детей, перенесших на первом году жизни острый обструктивный синдром инфекционного генеза.

Материал исследования.

Работа проводилась в пульмонологическом и кардиоревматологическом отделениях клиники ТашПМИ, являющейся клинической базой кафедры Госпитальной педиатрии №2. В соответствии с поставленными задачами проанализированы результаты обследования, лечения и длительного (в течение 3 лет) катамнестического наблюдения 40 детей в возрасте от 1 года до 6 лет с респираторной патологией.

Методы исследования.

1. Диагностика указанных заболеваний на основании данных анамнеза, результатах клинического осмотра и данных общепринятых биохимических лабораторных методов исследования.
2. Электрокардиографическое обследование (ЭКГ) в 12 общепринятых стандартных отведениях на электрокардиографе ЭК 12Т-01-“РД” (Россия).
3. Эхокардиографическое исследование с использованием ультразвуковых диагностических приборов «SSD-600 Aloka» (Япония) в М и В режимах.

Научно практическая значимость работы.

В остром периоде бронхиальной обструкции целесообразно проведение серологического и вирусологического обследования, что позволит на ранних этапах заболевания определить вероятность развития сердечно-сосудистых изменений. Доказана необходимость оценки состояния сердечно-сосудистой системы при БОС инфекционного генеза у детей раннего возраста, которая предусматривает определение характера адаптации сердечно-сосудистой системы в зависимости от степени острой гипоксии.

Выявленные нарушения ритма и проводимости, процессов реполяризации в миокарде в острый период бронхиальной обструкции, диктуют необходимость проведения ЭКГ мониторинга в периоде реконвалесценции и в анамнезе, кратность которого определяется характером электрофизиологических нарушений в острый период заболевания.

Необходимо разработать методику прогнозирования характера развития нарушений деятельности сердечно-сосудистой системы при острой бронхиальной обструкции инфекционного генеза у детей раннего возраста, основанная на особенностях перинатального анамнеза, анамнестических данных, этиологии, клинической картине, лабораторных и электрофизиологических показателях.

Опубликованность результатов исследования.

По теме магистерской диссертации опубликовано 4 тезиса. 1 статья.

Структура и объём магистерской диссертации.

Магистерская диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждений, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертация изложена на 84 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 9 таблицами и 8 диаграммами, библиография содержит 84 источника, из них 66 отечественной, и 18 зарубежной литературы.

ГЛАВА I

ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1.1. 1.1. Реформирование сферы здравоохранения.

Дальнейшее укрепление здоровья нашего народа, обеспечение воспитания зрелого и гармонично развитого молодого поколения является одним из приоритетных направлений государственной политики.

Так, в настоящее время в нашей стране уделяется серьезное внимание созданию самых совершенных и современных условий, дальнейшему повышению качества медицинских услуг. Президент нашей страны Шавкат Мирзиёев в каждом своем выступлении, на встречах еще и еще раз отмечает, что для того чтобы наш народ был доволен жизнью, прежде всего, необходимо удовлетворить его потребности в качественных медицинских услугах.

Реформирование сферы здравоохранения является одним из важных направлений государственной политики, - сказал Шавкат Мирзиёев. - В нашей стране уделяется особое внимание дальнейшему совершенствованию системы здравоохранения, стимулированию труда медицинских работников, широкому внедрению современных технологий и методов лечения.

Согласно Указа Президента Республики Узбекистан от 07.12.2018 года, УП N-5590, "О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы Здравоохранения Республики Узбекистан", в рамках реализации мер по реформированию системы здравоохранения в республике удалось достичь определенных результатов в формировании современной системы оказания медицинской помощи населению.

За истекший период усовершенствована система оказания первичной медико-санитарной помощи путем организации сельских врачебных пунктов, городских и сельских семейных поликлиник, повышена ее доступность населению. Создана единая централизованная система экстренной медицинской помощи, совершенствуется сеть республиканских специализированных научно-практических медицинских центров, оказывающих высокотехнологичные

медицинские услуги гражданам, в том числе на местах.

Реализован ряд целевых национальных программ по укреплению репродуктивного здоровья населения, охране здоровья матери и ребенка. Организованы республиканский и региональные скрининг-центры, обеспечивающие предупреждение рождения детей с наследственными и врожденными заболеваниями.

В результате этого за период 1991-2017 гг. коэффициент общей смертности уменьшился на 20 процентов, материнской и младенческой смертности - в 3,1 раза. Продолжительность жизни с 1995 года увеличилась на 4,6 года и составила 73,7 года.

В целях формирования концептуально новых моделей организации и финансирования здравоохранения, обеспечивающих кардинальное повышение эффективности, качества и доступности медицинской помощи населению, внедрения современных достижений медицинской науки и технологий, а также в соответствии с задачами Стратегии действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан в 2017-2021 годах:

- совершенствование законодательства в сфере здравоохранения путем его унификации и принятия законов прямого действия, направленных на повышение качества медицинских услуг и защиту прав пациентов, а также усиление ответственности и защищенности медицинских работников;

- формирование современной системы управления и "кластерной" модели организации здравоохранения регионов, обеспечивающей интеграцию лучших практик менеджмента и управления качеством медицинских услуг на основе международных стандартов, внедрение системы аккредитации медицинских и фармацевтических организаций, лицензирования врачебной и фармацевтической деятельности;

- совершенствование системы финансирования здравоохранения, определение объемов гарантированной государством бесплатной медицинской помощи, внедрение системы оплаты медицинских услуг за "пролеченный случай" по клинико-затратным группам и новых механизмов подушевого финансирования, а

также поэтапное внедрение обязательного медицинского страхования;

- повышение эффективности, качества и доступности медицинской помощи, поддержку здорового образа жизни и профилактику заболеваний, в том числе путем формирования системы медицинской стандартизации, внедрения высокотехнологичных методов диагностики и лечения, эффективных моделей патронажа и диспансеризации;
- совершенствование системы охраны материнства и детства на основе развития медицинской генетики, экстренной и специализированной медицинской помощи женщинам и детям, внедрения современных программ скрининга, создания в регионах многопрофильных медицинских комплексов и информационных систем "Мать и дитя";
- развитие частного здравоохранения, государственно-частного партнерства и медицинского туризма, создание благоприятных условий и улучшение конкурентной среды для широкого привлечения инвестиций в сферу здравоохранения;
- дальнейшее развитие фармацевтической отрасли, совершенствование механизмов ценообразования, расширение объемов и номенклатуры производства лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники;
- формирование эффективной системы подготовки, переподготовки и повышения квалификации медицинских кадров, развития медицинской науки, в том числе на основе сертификации (аккредитации) медицинских научных и образовательных учреждений по международным стандартам, внедрения современных образовательных программ, методов и технологий;
- широкое внедрение системы "электронного здравоохранения", создание комплекса информационных систем и баз данных, интегрированных на основе единых национальных стандартов.

(Мирзиёев. Ш.М., 07.12.2018.)

1.2. Особенности течения бронхообструктивного синдрома у детей.

Бронхообструктивный синдром (БОС) в практике врача-педиатра встречается довольно часто. Особенно это касается раннего детского возраста. Нередко бронхиальная обструкция может быть первым проявлением различных заболеваний органов дыхания и зачастую определяет как тяжесть течения основного заболевания, так и его прогноз. Во многих случаях патология легких, проявляющаяся бронхиальной обструкцией, своими корнями произрастает из самого раннего детского возраста, продолжается в старшем детском возрасте и в зрелом возрасте является одной из причин нетрудоспособности и инвалидности. В связи с этим важно как можно раньше диагностировать заболевание, приведшее к обструктивным нарушениям в дыхательных путях. Именно такой подход позволит осуществить рациональную терапию и проводить профилактические мероприятия. [5,6,18,39,42]

Определение БОС — это клинический собирательный симптомокомплекс (или термин), связанный с нарушением бронхиальной проходимости. Хотя БОС является ведущим в клинической картине заболевания и определяет степень его тяжести, однако на роль диагноза он претендовать не должен и не может. БОС встречается в клинической картине различных инфекционных и неинфекционных, врожденных и приобретенных, аллергических и неаллергических заболеваний органов дыхания в детском возрасте. [5,39,40,52]

Причиной обструкции дыхательных путей у детей могут быть различные опухолевые образования как вне, так и внутри бронхов. Часто БОС обусловлен инородными телами различного происхождения. Вместе с тем, независимо от причины остро развившегося БОС, первые клинические проявления его во многом идентичны. Основными признаками БОС у детей являются:

1) клинические:

- одышка (экспираторная, инспираторная, смешанная);
- эмфизематозное вздутие грудной клетки;
- коробочный перкуторный звук над легкими;
- аускультативно-ослабленное дыхание и сухие свистящие (у грудных детей — влажные) рассеянные хрипы;

2) рентгенологические:

- повышенная прозрачность легочной ткани легких;
- горизонтальное положение ребер;
- низкое расположение диафрагмы.

Распространенность Статистических данных о частоте встречаемости БОС у детей при пульмонологической патологии нет. Однако известно, что достаточно высока встречаемость БОС у детей до 3 лет и особенно среди проживающих в экологически неблагоприятных регионах. [8,18,19,42]

Частота развития БОС у детей раннего возраста на фоне инфекционных заболеваний нижних дыхательных путей составляет около 50%. В эту группу входят дети с высоким индексом инфекционной заболеваемости. [39,42]

Среди факторов риска развития бронхиальной обструкции у детей, кроме неблагоприятного состояния окружающей внешней среды (пыль, загазованность, неудовлетворительные социально-бытовые условия и т.п.), следует отметить:

- наследственную предрасположенность к атопии;
- наследственную и врожденную патологию бронхолегочной системы;
- курение (для маленьких детей — пассивное);
- гиперреактивность дыхательных путей;
- широкое распространение респираторных вирусных инфекций среди детей. [5,6,18,19]

Следует обратить внимание на пассивное курение в семьях, где не соблюдаются соответствующие гигиенические нормы. Табачный дым

способствует деструкции эпителия бронхов, снижает фагоцитарную активность альвеолярных макрофагов, нарушает мукоцилиарный клиренс.

К предрасполагающим факторам риска развития БОС относятся:

- анатомо-физиологические особенности дыхательной системы детей раннего возраста;
- перинатальная патология;
- гиперплазия тимуса;
- гипотрофия;
- рахит;
- раннее искусственное вскармливание. [17,28,42,54]

Важно иметь в виду, что факторы риска развития бронхиальной обструкции, как более значимые, так и менее существенные, во многом перекрещиваются и усиливают друг друга.

Этиология. Наиболее частыми причинами развития БОС у детей первых трех лет жизни являются респираторные инфекции и аллергия. В общей популяции детей, по данным О.И. Ласицы (2004) с использованием международной методики исследования ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood), бронхиальная обструкция встречается почти у 30% детей. Респираторные инфекции являются самой частой причиной развития БОС у детей раннего возраста. Практически у каждого второго ребенка с ОРВИ в клинической картине имеет место та или иная степень выраженности бронхиальной обструкции. В то же время течение БОС на фоне ОРВИ может маскировать проявления основного заболевания.

У детей первых 3 лет жизни бронхиальная астма (БА) может протекать под маркой ОРВИ с БОС в 30-50% случаев. [17,18,19,28]

Основной причиной ОРВИ с признаками бронхиальной обструкции являются респираторно-синцитиальная инфекция и парагрипп типа 3.

Из других причин развития БОС у детей следует отметить: врожденную и наследственную патологию органов дыхания, пороки развития бронхов, респираторный дистресс-синдром, первичные

иммунодефицитные состояния, врожденные пороки сердца, бронхопульмональную дисплазию, аспирацию инородных тел, гастроэзофагальный рефлюкс, миграцию круглых гельминтов, увеличение внутригрудных лимфатических узлов, опухоли.[39,54]

Патогенез. По данным экспертов ВОЗ, обструкцию дыхательных путей следует рассматривать как сужение, или окклюзию, бронхов. Происхождение обструкции бронхов напрямую связано с причиной заболевания, при котором она сформировалась. В генезе БОС лежат самые различные патогенетические механизмы. Это может быть результатом скопления секретируемого материала в просвете бронхов, вязкость секрета, утолщение и отек стенок бронхов, бронхоспазм, уменьшение силы ретракции легких во время выдоха, мукоцилиарная недостаточность, компрессия дыхательных путей, облитерация бронхов, попадание в дыхательные пути инородных тел.[39]

Клинически БОС проявляется шумным дыханием со свистящим выдохом и дистанционными хрипами. Свистящее дыхание у детей раннего возраста в настоящее время принято называть wheezing . Генез свистящего дыхания связывают как с турбулентным движением воздуха против препятствия в дыхательных путях (трахеях, бронхах), так и с быстрыми осцилляциями просвета долевых и сегментарных бронхов. При этом происходят повышение внутригрудного давления, колебания скорости потока воздуха при выдохе, сдавление бронхов и их вибрация, а конечным результатом является возникновение свистящих хрипов. Подобный механизм колебания просвета мелких бронхов обуславливает возникновение «музыкальных» хрипов.[18,19,39,52]

Некоторыми авторами поддерживается гипотеза о защитной роли БОС как препятствующего попаданию инфекции в респираторные отделы легких и способствующего лучшему очищению бронхиального дерева.[39,52]

Основными патофизиологическими механизмами формирования БОС являются:

— воспаление в бронхах;

- бронхоспазм;
- окклюзия бронхов;
- сдавление бронхов.

Воспаление может быть вызвано инфекционными, аллергическими, токсическими, механическими (или ирритационными) и нейрогенными воздействиями.[39,32,52]

Как выше упоминалось, причиной инфекционного воспаления, протекающего с бронхиальной обструкцией, являются респираторные вирусы и в первую очередь РС-инфекция и парагрипп. При этом происходят отек и утолщение слизистой оболочки бронхов, дистрофия эпителия, слущивание бронхиального эпителия, в мельчайших бронхах и бронхиолах, напротив, происходит гиперплазия эпителия. Вовлечение в патологический процесс бронхиол клинически проявляется бронхиолитом. Инфекционный воспалительный процесс в бронхах, особенно при аденовирусной инфекции, сопровождается выраженным экссудативным компонентом со слизистыми наложениями на эпителий, его разрыхлением и отторжением. Бронхиальный секрет при этом бывает густым и вязким, что приводит к угнетению мукоцилиарной активности, застою бронхиального содержимого.

Отек, гиперплазия слизистой бронхов, угнетение мукоцилиарной активности, сопровождающие инфекционный воспалительный процесс в бронхах, приводят к развитию бронхиальной обструкции и в результате — к нарушению вентиляционно-респираторной функции легких.[39]

В развитии аллергического воспаления ключевую роль играют интерлейкины (ИЛ-4 и ИЛ-5). ИЛ-4 является основным цитокином, обеспечивающим переключение В-лимфоцита на синтез IgE . Под влиянием ИЛ-4 В-лимфоцит превращается в зрелый иммуноцит и продуцирует преимущественно IgE , усиливается пролиферация базофилов и тучных клеток. ИЛ-5 избирательно активировывает эозинофилы. Активированные воспалительные клетки (тучные клетки, эозинофилы) поддерживают

воспалительный процесс в слизистой оболочке дыхательных путей своими биологически активными веществами (гистамин, серотонин и др.).[21,27,40]

В патогенезе аллергического воспаления определенную роль играют эйкозаноиды (лейкотриены, простагландины, тромбоксаны), которые продуцируются при метаболизме арахидоновой кислоты. Активация метаболизма последней происходит в условиях обострения аллергического процесса. Указанные выше медиаторы воспаления (гистамин, лейкотриены и др.) усиливают проницаемость сосудов, вызывают отек слизистой бронхов, способствуют повышенной секреции вязкой слизи, вызывают бронхоспазм, что клинически характеризуется бронхиальной обструкцией.[40]

БОС как инфекционного, так и аллергического воспалительного происхождения всегда протекает тяжелее у лиц с гиперреактивностью бронхов и проявлениями атопии.[39]

Бронхоспазм является одной из основных причин БОС у детей старшего возраста. Дети раннего возраста в силу слабого развития гладкой мускулатуры бронхов клинически типичного бронхоспазма не дают.

На сегодняшний день изучено несколько механизмов бронхоспазма, клинически проявляющегося БОС. Известно, что холинергическая регуляция просвета бронхов осуществляется непосредственным воздействием на рецепторы гладкой мускулатуры бронхиального дерева. Но гладкие мышцы имеют не только холинергические рецепторы, но и Н-гистаминовые рецепторы, бета-2-адренорецепторы, а также рецепторы нейропептидов.[18,27,39,40]

Активация холинергических нервных окончаний приводит к увеличению продукции ацетилхолина и к повышению концентрации гуанилатциклазы, которая, в свою очередь, способствует поступлению ионов кальция внутрь клеток гладкой мускулатуры, тем самым стимулируя бронхоконстрикцию. М-холинорецепторы у грудных детей развиты достаточно хорошо, что, с одной стороны, определяет особенности течения заболеваний с БОС у детей первых лет жизни (склонность к развитию

обструкции, продукция очень вязкого бронхиального секрета), а с другой стороны, объясняет выраженный бронхолитический эффект М-холинолитиков у этой группы детей.

Не менее известно также, что стимуляция бета-2-адренорецепторов уменьшает проявления бронхоспазма. Однако наследственно обусловленный дефицит аденилатциклазы снижает чувствительность адренорецепторов к адреномиметикам, что встречается у больных астмой. Кроме того, некоторые исследователи указывают на функциональную незрелость бета-2-адренорецепторов у детей первых месяцев жизни. [27,45]

В настоящее время помимо классических холинергических и адренергических механизмов иннервации дыхательных путей описан и, вполне оправдано, привлекает к себе неадренергический нехолинергический (НАНХ) путь нервной регуляции просвета бронхов. НАНХ-волокна выделяют нейропептидазы: субстанция Р (SP), нейрокинины А и В, вазоактивный интестинальный пептид (VIP). Указанные нейропептидазы имеют определенное отношение к бронхоспазму, гиперсекреции слизи, активации воспалительных клеток. Так, инфекционные агенты, аллергены или поллютанты, помимо вагусобусловленной реакции (бронхоконстрикции), стимулируют сенсорные нервы и соответственно выброс SP, усиливающей бронхоспазм. В то же время VIP обладает выраженным бронходилатирующим действием.

Окклюзия дыхательных путей ребенка, кроме вышеоговоренных причин, может быть обусловлена: инородным телом бронха; аспирацией желудочного содержимого при рефлюксной болезни, ахолазией пищевода, диафрагмальной грыжей, трахеопищеводным свищем, поражением ЦНС различной этиологии; аномалией развития бронхиального дерева; редко — эндобронхиальной опухолью. [39,42]

Нарушение бронхиальной проходимости может быть вызвано сдавлением дыхательных путей: тимомегалией, увеличением внутригрудных лимфатических узлов, опухолью.

Классификация Учитывая многообразие причин самого БОС и множество разнообразных по этиологии и патогенезу заболеваний, при которых одним из ведущих симптомов в клинической картине является бронхиальная обструкция, этиопатогенетическую классификацию составить не представляется возможным. Предложенная классификация по заболеваниям органов и систем, сопровождающихся БОС (О.В. Зайцева, 2005) в практическом отношении недостаточно удобна. Гораздо большее практическое значение имеет классификация по этиологическому принципу, предложенная О.И. Ласицей с соавт. (2001, 2004).[52]

С практической точки зрения, заболевания у детей, протекающие с синдромом бронхиальной обструкции, можно сгруппировать с учетом связи с ведущими патогенетическими механизмами:

1) связь с аллергией:

- бронхиальная астма;
- аллергическая реакция на медикаменты;
- аллергический бронхит;
- поллиноз;
- синдром Леффлера;

2) связь с инфекцией:

- острый обструктивный бронхит;
- ОРВИ;
- хронический бронхит;
- рецидивирующий бронхит;
- бронхит, связанный с перенесенным коклюшем;
- пневмония;
- бронхиолит;
- облитерирующий бронхиолит;
- бронхоэктазии;

3) связь с наследственной и врожденной патологией:

- муковисцидоз;

- дефицит альфа-1-антитрипсина;
- первичная цилиарная дискинезия (синдром Картагенера);
- синдром баллонизирующих бронхоэктазов (синдром Вильямса — Кэмпбелла);
- лобарная эмфизема;
- легочный гемосидероз;
- идиопатический фиброзирующий альвеолит;
- первичные иммунодефицитные состояния;
- врожденные пороки сердца;
- рефлюксная болезнь;
- миопатия;
- пороки развития бронхов;

4) связь с патологией периода новорожденности:

- синдром дыхательных расстройств;
- аспирационный синдром;
- аспирационная пневмония;
- трахеопищеводный свищ;
- диафрагмальная грыжа;
- перинатальная энцефалопатия;
- врожденный стридор;

5) связь с другими заболеваниями:

- инородные тела дыхательных путей;
- тимомегалия;
- увеличение внутригрудных лимфатических узлов;
- опухоли дыхательной системы.

Клиника. О клинической картине БОС упоминалось выше. Классическая клиническая картина характеризуется удлиненным выдохом, свистящим (wheezing) шумным дыханием, участием вспомогательной мускулатуры в акте дыхания. У маленьких детей одышка может носить смешанный характер с преобладанием выдоха или вдоха. Присоединяется малопродуктивный

кашель. Развивается эмфизема легких. Перкуторно над легкими коробочный звук. Масса дистанционных хрипов. При непосредственной аускультации легких хрипов, как правило, еще больше. Иногда дыхание может быть ослабленное. Хрипы в легких преимущественно сухие свистящие. Однако, чем меньше ребенок, тем больше выслушивается разнокалиберных влажных хрипов.[39,52]

При тщательно собранном анамнезе и объективном обследовании ребенка клиническая картина значительно дополнится прежде всего симптомами того заболевания, при котором развился БОС.

Обычно диагностика БОС у детей всех возрастных групп затруднений не вызывает. Диагноз ставится на основании клинико-анамнестических данных, результатов физикального и функционального обследования. У детей старше 5 лет в диагностике показано исследование функции внешнего дыхания и пиковой скорости выдоха.[39]

В плане обследования ребенка с целью установления заболевания, протекающего с БОС, необходимо обратить внимание на анамнез жизни ребенка, семейный анамнез, уточнить возможность наличия бронхиальной обструкции у ребенка в прошлом.

Впервые выявленный БОС легкого течения, развившийся на фоне ОРВИ, не требует проведения дополнительных методов обследования.

В случаях затяжного или рецидивирующего течения БОС в план обследования необходимо включить:

- клинический анализ крови;
- исследование IgE, IgA;
- серологические тесты на наличие хламидий, микоплазменной, цитомегаловирусной, герпетической инфекций;
- серологические тесты на гельминты (аскаридоз, токсокароз);
- тест на хлориды пота;
- проведение бронхоскопии, особенно при предположении об инородном теле бронхов;

— компьютерную томографию — по показаниям.

Случаи бронхиальной обструкции у детей раннего возраста, все случаи тяжелого течения БОС независимо от возраста требуют обязательной госпитализации.[21,27]

Бронхообструктивный синдром (БОС) – это патофизиологическое понятие, характеризующееся нарушением бронхиальной проходимости у пациентов с острыми и хроническими заболеваниями. Термин БОС не может быть использован как самостоятельный диагноз, БОС является гетерогенным по своей сути и может быть проявлением многих заболеваний (табл. 1). К основным патогенетическим механизмам бронхиальной обструкции относятся: 1) утолщение слизистой оболочки бронхов в результате воспалительного отека и инфильтрации; 2) гиперсекреция и изменение реологических свойств бронхиального секрета с образованием слизистых пробок (обтурация, основной механизм бронхиальной обструкции при бронхиолите); 3) спазм гладкой мускулатуры бронхов (значимость этого компонента увеличивается с возрастом ребенка и при повторных эпизодах бронхиальной обструкции); 4) ремоделирование (фиброз) подслизистого слоя (необратимый компонент бронхиальной обструкции при хронических заболеваниях); 5) вздутие легких, усиливающее обструкцию из-за сдавления воздухоносных путей. Данные механизмы в различной степени выражены у детей разного возраста с разными заболеваниями [1]. Общие клинические признаки бронхиальной обструкции включают в себя тахипноэ, экспираторную одышку с участием вспомогательной мускулатуры, шумное свистящее дыхание (в англоязычной литературе данный симптомокомплекс получил название wheezing), вздутие грудной клетки, влажный или приступообразный, спастический кашель. При тяжелой бронхиальной обструкции может быть цианоз и другие симптомы дыхательной недостаточности. Аускультативно определяются рассеянные влажные мелкопузырчатые хрипы, сухие свистящие хрипы, при бронхиолите – крепитация; перкуторно – коробочный оттенок перкуторного звука, сужение

границ сердечной тупости. При проведении рентгенографического исследования грудной клетки определяется вздутие легких. Объективизировать степень дыхательной недостаточности и определить показания для проведения оксигенотерапии позволяет транскутанная пульсоксиметрия, на основании которой определяют степень насыщения крови кислородом (сатурацию, Sat O₂) (табл. 2). Д.Ю. ОВСЯННИКОВ, д.м.н., Д.А. КАЧАНОВА, Российский университет дружбы народов, Москва

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА И ТЕРАПИЯ БРОНХООБСТРУКТИВНОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ

В статье представлены современные сведения о бронхообструктивном синдроме у детей, его этиологии и патогенетических механизмах. Приведена характеристика наиболее частых причин бронхиальной обструкции – острого бронхоолита (обструктивного бронхита) и бронхиальной астмы, а также эффективности терапевтических вмешательств при данных заболеваниях с позиций доказательной медицины. Перечислены дифференциально-диагностические критерии бронхиальной астмы и других обструктивных заболеваний дыхательных путей. Описаны терапевтические возможности комбинации фенотерола и ипратропия бромида, преимущества небулайзерной терапии при бронхиальной астме. Ключевые слова: бронхообструктивный синдром дети дифференциальная диагностика терапия

Таблица 1. Заболевания, протекающие с БОС у детей

Острые заболевания
Хронические заболевания
Острый обструктивный бронхит/ острый бронхоолит
Аспирация инородных тел (острая фаза)
Гельминтозы (аскаридоз, токсокароз, легочная фаза)
Бронхиальная астма
Бронхолегочная дисплазия
Бронхоэктатическая болезнь
Аспирационный бронхит
Муковисцидоз
Облитерирующий бронхоолит
Врожденные пороки развития бронхов и легких
Сосудистые аномалии
Врожденные пороки сердца с легочной гипертензией
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

Таблица 2. Классификация дыхательной недостаточности по степени тяжести [2]

Степень ДН	PaO ₂ , мм рт. ст.	Sat O ₂ , %	Оксигенотерапия	Норма
≥80	≥95	-	I	

60–79 90–94 Не показана II 40–59 75–89 Кислород через назальные канюли/маску III 4%) Свистящее дыхание не связано с инфекцией Общие клинические признаки бронхиальной обструкции включают в себя тахипноэ, экспираторную одышку с участием вспомогательной мускулатуры, шумное свистящее дыхание, вздутие грудной клетки, влажный или приступообразный, спастический кашель. При тяжелой бронхиальной обструкции может быть цианоз и другие симптомы дыхательной недостаточности БРОНХОПУЛЬМОНОЛОГИЯ И ЛОР 24 2015 | № 1

уровнем общего IgE в крови; специфической IgEопосредованной сенсibilизацией к пищевым аллергенам в грудном и раннем детском возрасте и к ингаляционным аллергенам в последующем; сенсibilизацией к ингаляционным аллергенам в возрасте до 3 лет, прежде всего при сенсibilизации и высоком уровне экспозиции бытовых аллергенов в домашних условиях; наличием БА у родителей [6]. В этой связи необходимо отметить, что эксперты GINA (2011) не считают повышение общего IgE маркером атопии в связи с высокой вариабельностью данного показателя [7]. Ряд клинико-анамнестических и лабораторно-инструментальных признаков делают более вероятной диагностическую гипотезу о том, что БОС у данного пациента не является БА, а является проявлением других заболеваний.

К этим признакам относятся следующие:

- начало симптомов с рождения;
- искусственная вентиляция легких, респираторный дистресс-синдром в неонатальном периоде;
- неврологическая дисфункция;
- отсутствие эффекта от терапии глюкокортикостероидами;
- свистящие хрипы, связанные с кормлением или рвотой, затруднение глотания и/или рвота;
- диарея;
- плохая прибавка массы тела;
- длительная оксигенотерапия;

- деформация пальцев рук («барабанные палочки», «часовые стекла»);
- шумы в сердце;
- стридор;
- локальные физикальные и рентгенологические изменения в легких;
- цианоз;
- необратимость обструкции дыхательных путей по результатам исследования функции внешнего дыхания;
- персистирующие рентгенологические изменения.

Таким образом, при БОС, протекающем с рецидивами, ребенок нуждается в углубленном обследовании для уточнения диагноза. До недавнего времени в России, наряду с термином «острый обструктивный бронхит» (ООБ), использовался термин «рецидивирующий обструктивный бронхит» (РОБ) (в соответствии с классификацией бронхолегочных заболеваний у детей 1995 г.). Пересмотр данной классификации 2009 г. исключил данный диагноз в связи с тем, что под маской РОБ часто протекает БА и другие хронические болезни, требующие своевременной диагностики [8]. В таблице 5 представлены клинические особенности пациентов с альтернативными относительно БА диагнозами респираторных заболеваний. Перечисленные признаки обычно отсутствуют у детей с БА. Препаратами первого ряда при БОС являются ингаляционные бронходилататоры. Ответ на данные препараты с учетом полиэтиологичности и гетерогенности патогенеза БОС variabelен и зависит от имеющегося у пациента заболевания. Так, не существует доказательств эффективности бронходилататоров и глюкокортикостероидов у пациентов с острым бронхиолитом (как ингаляционных, так и пероральных) [10].

Необходимо отметить, что согласно международным рекомендациям – Клинические особенности альтернативных диагнозов у детей с БОС (адапт.) [9]

Особенности Возможный диагноз Симптомы присутствуют с рождения Муковисцидоз, первичная цилиарная дискинезия, врожденные пороки

развития, бронхолегочная дисплазия Повторные пневмонии Муковисцидоз,
 нейромышечные нарушения, первичная цилиарная дискинезия,
 иммунодефицитные состояния Тяжелый синусит Иммунодефицитные
 состояния, первичная цилиарная дискинезия, муковисцидоз
 Персистирующий влажный кашель Муковисцидоз, бронхоэктазы, первичная
 цилиарная дискинезия, иммунодефицитные состояния Тошнота, рвота
 Гастроэзофагеальный рефлюкс (\pm аспирация) Дисфагия Нарушение глотания
 (\pm аспирация) Головокружение, слабость, звон в ушах Гипервентиляционный
 синдром/панические атаки Инспираторный стридор Болезни трахеи или
 гортани Изменение голоса или плача Болезни гортани Пальцы в виде
 «барабанных палочек» Бронхоэктазы, муковисцидоз Локальные или
 персистирующие рентгенологические изменения Врожденные пороки
 развития, муковисцидоз, инородное тело, бронхоэктазы, туберкулез,
 облитерирующий бронхиолит Таблица 6. Рекомендации AAP и SIGN по
 лечению острого бронхиолита [11, 12] AAP SIGN Ингаляционный
 альбутерол (сальбутамол) Нет Нет Ингаляционный адреналин Нет Нет
 Ингаляционный ипратропия бромид Нет Нет Системные кортикостероиды
 Нет Нет Ингаляционные кортикостероиды Нет Нет Ингаляционный
 рибавирин Не для повседневного применения Нет Антибиотики Нет Нет
 Кислород Да, когда SatO₂ < 90% Да, когда SatO₂ < 92% Дыхательная
 физиотерапия Нет Нет Поверхностная назальная аспирация Да Да
 Добавление жидкости Да, если кормление затруднено Да, если кормление
 затруднено БРОНХОПУЛЬМОНОЛОГИЯ И ЛОР 25 2015 | № 1 Амери
 канской академии педиатрии (AAP) и Шотландской межколлегиальной сети
 обмена рекомендациями (SIGN) – в отношении большинства других, широко
 используемых вмешательств, при остром бронхиолите не получено данных о
 том, что они снижают тяжесть, длительность заболевания, сокращают сроки
 госпитализации и влияют на исход. В этой связи данные вмешательства не
 рекомендуются. Не было получено данных и об эффективности
 гипертонического раствора NaCl у пациентов с бронхиолитом. Лечение БА

базируется на «трех китах» – ограничении контакта с аллергенами (в комплексе элиминационных мероприятий), терапии обострения заболевания и базисной контролирующей противовоспалительной терапии. Для лечения БА у детей используются такие же классы препаратов, как и у взрослых. Однако применение существующих препаратов у детей связано с определенными ограничениями. В большой степени эти особенности относятся к средствам доставки ингаляционных препаратов в дыхательные пути. У детей использование дозированных аэрозольных ингаляторов с бронхолитическими препаратами нередко затруднено в связи с возрастными особенностями, тяжестью состояния, что оказывает влияние на дозу, попадающую в легкие, и, следовательно, ответную реакцию. Дозирующие аэрозольные ингаляторы требуют точной техники, которой не всегда способны овладеть не только дети, но и взрослые. В период обострения меньшая координация требуется при использовании спейсера. У детей в возрасте 5 лет и младше для введения ингаляционных лекарственных средств рекомендовано использование спейсера с лицевой маской. Этот метод более прост, чем использование дозирующего аэрозольного ингалятора, однако для него характерна вариабельность поступления лекарственного препарата в зависимости от используемого устройства. Небулайзеры не в такой степени, как другие средства доставки, требуют координации действий или сотрудничества пациента и поэтому являются рекомендованными устройствами для введения β 2-агонистов/М-холинолитиков, а также будесонида, кромоглициевой кислоты у детей младшего возраста. Предпочтение отдается компрессионным и мембранным небулайзерам (в ультразвуковых не достигается необходимая экспозиция препаратов, разрушаются некоторые лекарственные препараты). Преимуществами небулайзеров, в отличие от других средств доставки, являются отсутствие необходимости координации вдоха и ингаляции, возможность проведения высокодозной терапии у тяжелых больных, отсутствие фреона, генерация высокодисперсного аэрозоля. К клиническим преимуществам небулайзерной

терапии относятся уверенность в том, что пациент получает адекватную дозу препарата, неинвазивность, непревзойденно быстрое купирование приступов затрудненного дыхания, возможность использования при жизнеугрожающих симптомах, возможность использования в госпитальных и амбулаторных условиях (в последнем случае уменьшается вероятность госпитализации), уменьшение риска системного действия препарата. Для купирования остро возникших нарушений бронхиальной проходимости у больных астмой используются β_2 -агонисты (формотерол, сальбутамол, фенотерол), антихолинергические препараты (ипратропия бромид), метилксантины. Ведущими механизмами обратимой бронхиальной обструкции у детей с астмой являются спазм гладкой мускулатуры бронхов, гиперсекреция слизи и отек слизистой оболочки. Последний механизм является ведущим у детей младшего возраста. Вместе с тем влияние бронхолитических препаратов на указанные механизмы бронхиальной обструкции различно. Так, β_2 -агонисты и эуфиллин обладают преимущественным действием на бронхоспазм, а М-холинолитики – на отек слизистой оболочки. Данная неоднородность действия разных бронхолитических препаратов связана с распределением адренергических рецепторов и М-холино рецепторов в респираторном тракте. В бронхах мелкого калибра, в которых доминирует бронхоспазм, преимущественно представлены β_2 -адренорецепторы, в средних и крупных бронхах с преобладающим развитием отека слизистой оболочки – холинорецепторы. Данными обстоятельствами объясняются необходимость, эффективность и преимущества комбинированной (β_2 -агонист/М-холинолитик) бронхолитической терапии у детей. Применение ипратропия бромида в лечении детей с острой астмой в отделении неотложной помощи в комбинации с β_2 -агонистами улучшает функцию дыхания, уменьшает время выполнения и число небулайзерных ингаляций, сокращает частоту последующих обращений. В обзорном исследовании у детей до 2-летнего возраста не был доказан достоверный эффект от аэрозоля антихолинергического препарата, но был эффект от использования

комбинации ипратропия бромида и β 2-агониста [13]. В систематическом обзоре 13 рандомизированных контролируемых исследований, включавших детей с бронхиальной астмой в возрасте 18 мес. – 17 лет, было показано, что при тяжелых приступах заболевания применение нескольких ингаляций ипратропия бромида в сочетании с β 2-агонистом (например, фенотеролом) улучшает показатель ОФВ1 и снижает частоту госпитализаций в большей степени, чем монотерапия β 2-агонистом. У детей с легкими и среднетяжелыми приступами дан

Начало заболевания острое с катаральных явлений, температура тела – нормальная или субфебрильная. Клинические признаки БОС могут появиться как в первый день, так и через 2–4 дня от начала заболевания. У младенцев, особенно недоношенных, может произойти апноэ, как правило, в начале заболевания, до того как манифестируют симптомы поражения дыхательной системы

БРОНХОПУЛЬМОНОЛОГИЯ И ЛОР 26 2015 | № 1 ная терапия также улучшала показатели респираторной функции [14]. В связи с этим ингаляция ипратропия бромида рекомендуется у детей с обострением астмы, в особенности при отсутствии положительного эффекта после начального использования ингаляционных β 2-агонистов. Согласно рекомендациям GINA (2011) и Российской национальной программы «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» (2013) фиксированная комбинация фенотерола и ипратропия бромида является препаратом выбора в терапии обострений, хорошо зарекомендовавшим себя у детей любого возраста [4, 7]. При одновременном применении двух активных веществ расширение бронхов происходит путем реализации двумя разными фармакологическими механизмами: ипратропия бромид (М-холинолитик), действие которого преимущественно направлено на проксимальные отделы дыхательных путей, и фенотерол (селективный β 2-агонист), действующий в дистальных отделах дыхательных путей. Для достижения бронхолитического действия при использовании данной комбинации требуется более низкая доза β -адренергического компонента, что позволяет практически полностью

избежать побочных эффектов. В то же время бронхолитический эффект при применении комбинации фенотерола и ипратропия бромида выше, чем у исходных препаратов, развивается быстро (через 3–5 мин) и характеризуется продолжительностью действия до 8 ч. Использование данного препарата позволяет снизить дозы монокомпонентов (β 2-агонисты) [15]. На данный момент существуют две фармацевтические формы этого лекарственного средства – дозированный аэрозольный ингалятор и раствор для ингаляций. Наличие различных форм доставки препарата позволяет использовать его в различных возрастных группах, начиная с первого года жизни. Небольшая доза фенотерола в сочетании с антихолинергическим препаратом обеспечивает высокую эффективность и низкую частоту побочных эффектов. Раствор данного многокомпонентного препарата (фенотерол и ипратропия бромид) используется для ингаляций через небулайзер у детей до 6 лет в дозе 0,5 мл (10 капель) до 3 раз в сутки или 50 мкг фенотерола на кг массы тела в один прием (но не более 0,5 мл), детям старше 6 лет – 10–20 капель до 4 раз в сутки. Рекомендуемая доза разводится физиологическим раствором. Использование фиксированной комбинации фенотерола и ипратропия бромида способствует быстрому купированию приступа, восстановлению показателей пиковой скорости выдоха и явному регрессу клинических симптомов обострения астмы у детей. Диагностика заболевания, на фоне которого развился БОС или которое впервые проявилось бронхиальной обструкцией, особенно затруднительна у детей первых лет жизни, из большого числа заболеваний, протекающих с бронхиальной обструкцией, наиболее частыми у детей раннего возраста являются острый обструктивный бронхит и бронхиальная астма (БА)..[52]

1.3. Поражение сердечно-сосудистой системы при БОС у детей.

В работах отечественных и зарубежных исследователей было показано, что именно сочетание вирусной инфекции (Чебуркин А.В. 2000, Panitch НВ 2003, Jhavar S 2003), вегетативных нарушений (Вейн 1999, Шилаев В.В 2009, Fairveather D.2001) и острой гипоксии (Кондратьев В.А.2000, Dakhama

А.2005), возникающих при бронхиальной обструкции у детей раннего возраста, оказывают патологическое воздействие на многие органы и системы ребенка, в том числе и на сердечно-сосудистую систему (Bourlet T.,2000,Fu Y.C., Chi C.S. 2004). В ряде исследований показана кардиотропность вирусов гриппа (Колобухина Я.М., Цинзерлинг В.А. 2005, Leung АК. 2005) и энтеровирусов (Учайкин В.Ф. 2003, Angelini А.2000, Bourlet T., Moukassa D 2000) с развитием острого инфекционного поражения миокарда у детей. [20,54,55,56,,5972]

В последнее время большая роль в этиологии острого поражения сердечно-системы отводится хламидийной и микоплазменной инфекциям (Дегтярева Е.А.2009, Falck G 1999). Характер и степень выраженности изменений сердечно-сосудистой системы при острых респираторных заболеваниях, сопровождающихся бронхиальной обструкцией, у детей раннего возраста остается недостаточно изученной проблемой.

Было доказано, что гипоксическое поражение сердечно-сосудистой системы в перинатальном периоде у 40-70% детей сопровождается изменениями со стороны сердечно-сосудистой системы с развитием синдрома дизадаптации (СД) сердечно-сосудистой системы (ССС) в период новорожденности (Таболин В.А., Котлукова Н.П.(2004)) и в дальнейшем может способствовать нарушению деятельности сердечно-сосудистой системы при острых респираторных заболеваниях, утяжеляя их течение и ухудшая прогноз. [59]

Применение современных высокоинформативных инструментальных и биохимических методов исследования позволило определить признаки воспалительной кардиомиопатии у детей, (Дегтярева Е.А. 2009, Angelini А 2000, Abbate А, 2002). Проведение биопсии сердечной мышцы у взрослых и детей, больных миокардитом, позволило выявить дистрофические и фиброзные изменения миокарда. (Caforio А.Л 2002, Domer А2000, Gagliardi М.Г 1999).

По данным клинико-морфологических исследований (Кушаковский М.С. 2000, Палеев Ф.Н. 2004, Дерюгин М.В., Бойцов С.А. 2005, Тутельман К.М. 2008) частота миокардитов, миокардиодистрофий и кардиомиопатий среди взрослого населения составляет 7-9% от всех заболеваний сердечно-сосудистой системы. В тоже время, в литературе нет четких данных о частоте и характере инфекционного поражения миокарда у детей.

В России число детей с сердечно-сосудистыми заболеваниями) за последнее десятилетие увеличилось более чем в 1,5 раза (М.А.Школьникова 2005). Одно из ведущих мест в структуре сердечно-сосудистых заболеваний у детей в настоящее время занимают нарушения сердечного ритма (Белова Н.Р 2005, Школьникова М.А. 2009), генез которых не всегда ясен.

Анализ литературных данных позволил установить, что острые респираторные заболевания у детей раннего возраста, протекающие с бронхообструктивным синдромом, наиболее часто ассоциированы с аденовирусной (21%), риносинцитиальной (24%) и микоплазменной (9%) инфекцией. [39,40]

Показано, что острая бронхиальная обструкция инфекционного генеза у 33% детей первых лет жизни, сопровождалась изменениями со стороны сердечно-сосудистой системы на фоне повышения в сыворотке крови кардиоспецифических ферментов и тропонина, с развитием нарушений проводимости и ритма сердца, а также процесса реполяризации миокарда желудочков.

Показано, что острый период бронхиальной обструкции протекает у 45% детей раннего возраста с нарушением адаптации сердечно-сосудистой системы, для определения характера которой могут быть использованы следующие критерии: звучность сердечность тонов, соотношение ЧСС к ЧД, степень выраженности гипоксии (по уровню сатурации кислорода), уровень кардиоспецифических ферментов, электрофизиологические изменения, в виде нарушений ритма сердца и проводимости, данные ЭХО КГ, результаты рентгенологического исследования, [38,39]

Впервые у детей раннего возраста установлена достоверная связь острой гипоксии при БОС инфекционного генеза с процессом образования антикардиальных антител. Доказана взаимосвязь повышения антикардиальных антител (к кардиомиоцитам, и элементам проводящей системы сердца, эндотелию сосудов, эластичным волокнам) с выраженностью электрофизиологических нарушений в миокарде у детей в острый период бронхиальной обструкции. Отмечено, что у большинства детей имело место кратковременное повышение антикардиальных антител, в тоже время у 20% детей их уровень остается повышенным длительно (до 3 мес.) вплоть до полной реконвалесценции.

Повышение уровня антикардиальных антител и маркеров повреждения миокарда наиболее выражены у детей с нарушением адаптации сердечно-сосудистой системы. [11,12,73]

Показано, что совокупная оценка электрофизиологических изменений в сочетании с высокими титрами антикардиальных антител ассоциируется с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (воспалительная кардиомиопатия, синдром слабости синусового узла, миокардиодистрофия) у детей. [73,74,75]

Установлено, что острые респираторные заболевания, протекающие с бронхиальной обструкцией, у детей раннего возраста сопровождаются достоверным усилением процессов перекисного окисления липидов(ПОЛ), уменьшением активности супероксиддисмутазы (СОД), снижением в сыворотке крови уровня аскорбиновой кислоты, которые наиболее выражены при нарушении адаптации сердечно-сосудистой системы. [13,39]

Получены новые данные об иммунных нарушениях при острых респираторных заболеваниях у детей раннего возраста, сопровождающихся гипоксией, которые характеризуются увеличением в сыворотке крови CD25,CD75. Показана связь экспрессии рецепторов к CD95 с характером нарушений сердечно-сосудистой системы при бронхиальной обструкции, свидетельствующих об активации процессов апоптоза. Наряду с этим, у

большинства больных в острый период бронхиальной обструкции выявлено снижение уровня сывороточного ИНФ и индуцированного α и γ ИНФ, которое более выражено у больных с нарушением адаптации сердечно-сосудистой системы.[21,27,50]

Установлено, что с помощью многофакторного регрессионного анализа возможно прогнозирование развития сердечно-сосудистых нарушений в острый период бронхиальной обструкции инфекционного генеза по ряду признаков (особенности перинатального анамнеза, заболевания в периоде новорожденности, возраст ребенка, отягощенная наследственность по заболеваниям ССС, ЧСС, ЧД, уровень сатурации кислорода и др.). [60]

Многолетние (в течение 5 лет) катамнестические наблюдения за детьми, перенесшими острый обструктивный бронхит с нарушением адаптации сердечно-сосудистой системы, позволили в период отсутствия катаральных симптомов выявить у 17% детей повышение титров антител к волокнам проводящей системы и кардиомиоцитам, что может быть следствием воспалительной кардиомиопатии. [13,28,39,60]

Известно, что развитие ишемии миокарда резко меняет метаболизм кардиомиоцитов, что сопровождается снижением их оксигенации и вызывает угнетение аэробного синтеза АТФ, в результате чего формируется гипоксический тип метаболизма, который характеризуется повреждением мембранных структур, иницированием процесса перекисного окисления липидов и нарушением деятельности миокарда в целом. [Bauer G.2000., Daugas E., Nochy D.,2000.]. Для определения роли процессов перекисного окисления липидов в развитии нарушения адаптации ССС при БОС у детей проведено исследование уровня малонового диальдегида(МДА), супероксиддисмутазы (СОД), аскорбиновой кислоты в сыворотке крови, которое показало, что острый период ОРЗ с БОС сопровождается увеличением концентрации МДА в 1,5 раза по сравнению с нормой. При этом у пациентов с БОС, протекающим с нарушением деятельности ССС,

уровень МДА был 3,5 раза выше нормы и в 1,5 раза выше, чем у детей с нормальной адаптационной способностью ССС.[39,50]

Активность антиоксидантной защиты, также была снижена у всех больных с БОС, о чем свидетельствовало достоверное снижение уровня СОД в сыворотке крови ($p < 0,005$). При этом максимальное снижение уровня СОД отмечалось у больных с нарушением адаптации ССС. Меньшее повышение уровня МДА, выявленное у больных с нормальной адаптационной способностью ССС, что можно объяснить достаточной активностью антиоксидантной защиты, благодаря чему происходит менее выраженное повреждение клеточных структур. Недостаток СОД может поддерживаться дефицитом одного из низкомолекулярных антиоксидантов - аскорбиновой кислоты. По мнению Вауер G. (2000г) дефицит аскорбиновой кислоты в организме способствует развитию острых инфекционных заболеваний вирусного и бактериального генеза, вследствие вторичной иммунной дисфункции. В свою очередь эти заболевания способствуют еще большему дефициту витаминов. Потребность в витамине С при инфекционных заболеваниях увеличивается, вследствие возросшей интенсивности обменных процессов. [Drummond P.D 1997].

При изучении уровня аскорбиновой кислоты в сыворотке крови, показало, что при ОРЗ более 70% детей раннего возраста имеют низкое содержание аскорбиновой кислоты в сыворотке крови. ($p < 0,05$). У всех больных с БОС было отмечено снижение уровня аскорбиновой кислоты в сыворотке крови. [56,57]

При нарушении адаптации ССС в острый период БОС ее концентрация была ниже, чем у детей с БОС без нарушения деятельности ССС ($0,2 \pm 0,3$ Мг/100 мл.). Полученные результаты позволяют предполагать, что низкий уровень аскорбиновой кислоты в сыворотке крови в сочетании с гипоксией являются факторами, способствующими усилению процессов перекисного окисления липидов и нарушению адаптации ССС при БОС.

Наряду с характеристикой метаболических нарушений проведено исследование содержания ИНФ в сыворотке крови у детей раннего возраста с ОРЗ, протекающим с БОС, которое показало, что у большинства больных в острый период заболевания определяется низкая способность лимфоцитов к продукции α ИНФ и γ ИНФ. Низкая индуцированная способность лейкоцитов к продукции ИНФ α (<4) встречалась в 1,5 раза чаще, а γ ИНФ (<4) в 3 раз чаще у детей с БОС, протекавшего с нарушением адаптации ССС, по сравнению с больными с нормальной адаптационной способностью ССС ($p<0,05$).

Также нами были установлены изменения функциональных маркеров лимфоцитов CD25, CD71, CD95 у детей с острыми респираторными заболеваниями. Острый период БОС сопровождается повышением более чем в 2 раза субпопуляций лимфоцитов с рецепторами CD 25 для ИЛ-2 у всех пациентов. Период выздоровления сопровождался нормализацией данного показателя. Экспрессия рецептора CD71 была выше нормы у всех исследуемых пациентов с БОС. Следует отметить, что у больных с БОС, протекавшим с нарушением адаптации ССС, экспрессия рецептора CD71 была в 2 раза выше, чем у больных без нарушения деятельности ССС. Корреляционный анализ показателей экспрессии рецептора CD71 и КФК МВ выявил положительную корреляционную зависимость между уровнем CD71 и КФК МВ ($r=0,9, p<0,005$), а также депрессией сегмента ST ($r=0,75, p<0,005$) по данным ЭКГ. Полученные данные позволяют предположить, что интенсификация выраженных пролиферативных процессов, имеющих место при ОРЗ, оказывают повреждающее действие на кардиомиоциты и способствуют нарушению трофики миокарда. [21,27,40]

Анализ результатов исследования экспрессии рецептора CD95 у пациентов с нарушением адаптации ССС при БОС позволил выявить его увеличение почти в 14 раз по сравнению с нормой и в 6 раз по сравнению с пациентами с БОС, не имевших изменений ССС. [13,18,21,27,50]

ВЫВОДЫ К ГЛАВЕ I.

Таким образом, причины и патогенетические механизмы развития БОС могут быть самыми разнообразными и зависят от возраста детей, от их анатомо-физиологических и иммунологических особенностей. Не последнюю роль играет преморбидный фон в развитии и течении бронхиальной обструкции. Важной особенностью формирования БОС у детей первых лет жизни является преобладание воспалительного отека и гиперсекреции над спазмом гладкой мускулатуры бронхов, что необходимо учитывать при составлении программы лечения.

Состояние сердечно-сосудистой системы у детей раннего возраста, страдающих острыми респираторными заболеваниями, протекающими с бронхиальной обструкцией, практически не изучено, что определяет необходимость определения характера и распространенности изменений сердечно-сосудистой системы у детей раннего возраста с целью разработки тактики лечения и определения направленности профилактических программ. Поздняя диагностика заболеваний сердечно-сосудистой системы и неадекватная оценка их прогноза у детей лежат в основе высокой заболеваемости и смертности в старших возрастных группах, а успех профилактических мероприятий напрямую зависит от их ранней реализации.

ГЛАВА II

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Материал исследования.

Настоящая работа выполнена в пульмонологическом и кардиоревматологическом отделениях клиники ТашПМИ являющейся клинической базой кафедры Госпитальной педиатрии N2.

В соответствии с поставленными задачами нами проанализированы результаты обследования, лечения и длительного (в течение 3 лет) катамнестического наблюдения 40 детей в возрасте от 6 месяцев ($7,8 \pm 0,8$) до 6 лет ($4,6 \pm 0,7$) с респираторной патологией, из них 36 девочек, 34 мальчиков.

Рисунок 2.1.

Дизайн исследования.



Бронхообструктивный синдром (БОС) – это патофизиологическое понятие, характеризующееся нарушением бронхиальной проходимости у пациентов с острыми и хроническими заболеваниями. Термин БОС не может быть использован как самостоятельный диагноз, БОС является гетерогенным по своей сути и может быть проявлением многих заболеваний.

Диагноз БОС устанавливали на основании нижеперечисленных клинических данных. Общие клинические признаки бронхиальной обструкции включают в себя тахипноэ, экспираторную одышку с участием вспомогательной мускулатуры, шумное свистящее дыхание (в англоязычной литературе данный симптомокомплекс получил название wheezing), вздутие грудной клетки, влажный или приступообразный, спастический кашель. При тяжелой бронхиальной обструкции может быть цианоз и другие симптомы дыхательной недостаточности. Аускультативно определяются рассеянные влажные мелкопузырчатые хрипы, сухие свистящие хрипы, при бронхиолите – крепитация; перкуторно – коробочный оттенок перкуторного звука, сужение границ сердечной тупости. При проведении рентгенографического исследования грудной клетки определяется вздутие легких. Объективизировать степень дыхательной недостаточности и определить показания для проведения оксигенотерапии позволяет транскутанная пульсоксиметрия, на основании которой определяют степень насыщения крови кислородом (сатурацию, Sat O₂).

Таким образом, общие клинические признаки бронхиальной обструкции включают в себя тахипноэ, экспираторную одышку с участием вспомогательной мускулатуры, шумное свистящее дыхание, вздутие грудной клетки, влажный или приступообразный, спастический кашель. При тяжелой бронхиальной обструкции может быть цианоз и другие симптомы дыхательной недостаточности

Таблица 2.1.**Распределение исследованных детей по полу.**

Группы исследования	6 мес-1 год		Старше 1 года до 3 лет		Всего	
	М	Д	М	Д	М	Д
1 группа	4	5	4	7	8	12
2 группа	5	4	6	5	11	9
Всего	9	9	10	12	19 (47,5%)	21 (52,5%)

Дети, вошедшие в исследование были сопоставимы по возрасту и полу. С клинической картиной острой респираторной вирусной инфекции наблюдалось 20 детей, с острым обструктивным бронхитом инфекционного генеза – 20. В катмнезе было обследовано 18 детей в возрасте от 6,5 до 8 лет, (средний возраст $7,02 \pm 0,99$ лет), длительность катмнестического наблюдения 5 лет, 11 из наблюдаемых были расценены, как реконвалесценты БОС, протекающего с нарушением адаптации ССС, 9 без нарушения деятельности ССС.

Таблица 2.1.**Распределение детей в группы исследования.**

Группы исследования	Количество детей
С клинической картиной острой респираторной вирусной инфекции	10
с острым обструктивным бронхитом инфекционного генеза	10
Контрольная группа	10

В качестве контрольной группы обследовано 10 практически здоровых детей в возрасте от 18 мес \pm 1,2 мес до 7,0 \pm 0,5 лет, наблюдаемых в консультативно-диагностической поликлинике клиники ТашПМИ.

Катамнестическое наблюдение детей осуществлялось при участии участковых врачей ВОП поликлиник города Ташкента.

2.2. Методы исследования.

Диагностика указанных заболеваний была основана на данных анамнеза, результатах клинического осмотра и данных общепринятых лабораторных и инструментальных методов исследования.

Вирусологические исследования проводились методом РИФ (иммуофлуоресценции).

Для выявления хламидийной или микоплазменной этиологии ОРЗ проводилось исследование специфических антител класса М, А и G с помощью иммуноферментного анализа.

Состояние сердечно-сосудистой системы у больных детей оценивалось в динамике заболевания по данным следующих методов:

1. Жалобы больного (родителей) характерных для заболеваний ССС; в основном внимание обращалось на наличие и динамику субъективных симптомов миокардита: общей слабости и быстрой утомляемости, наличие болей в левой половине грудной клетки, одышку, сердцебиение, нарушения ритма сердца, наличие мышечных и суставных болей, головных болей, повышенной потливости и пр. Опрос включал и выяснение анамнеза жизни, анамнеза заболевания. Особый интерес представлял выяснение характера и течения предшествовавшего кардиту инфекционного заболевания – для выявления этиологии кардита.

2. Выявление объективных клинических симптомов у больных с инфекционными кардитами включали:

- термометрию;
- перкуссии и аускультацию сердца;
- изучение частоты и характера пульса;

- определение местоположения и характера верхушечного толчка;
- измерение показателей артериального давления (АД);

За нормативы частоты пульса в минуту у обследуемых детей приняты нами данные А.Ф.Тура [99]. За нормативные показатели АД у детей приняты нами общепризнанные данные Ф.Н.Серкова с соавторами,1989 года [98].

Функциональные исследования проводились в отделении ультразвуковой диагностики клиники ТашПМИ. Электрокардиограмма регистрировалась в 12 общепринятых стандартных отведениях на электрокардиографе ЭК 12Т-01-“РД” (Россия).

а) ЭКГ в стандартных и усиленных прекардиальных отведениях для получения информации о функциях проведения, возбуждения и автоматизма сердца. ЭКГ исследование проводилось при поступлении ребенка в отделение, в процессе лечения (на 3-4 й день), перед выпиской больных детей со стационара.

Сердце работает в нашем организме под руководством собственного водителя ритма, который вырабатывает электрические импульсы и направляет их в проводящую систему. Прохождение импульса по проводящей системе сердца графически записывается по вертикали в виде пиков – подъемов и спадов кривой линии. Эти пики принято называть зубцами электрокардиограммы и обозначать латинскими буквами P, Q, R, S, и T. Помимо регистрации зубцов, на электрокардиограмме по горизонтали записывается время, в течении которого импульс проходит по определенным отделам сердца. Отрезок на электрокардиограмме, измеренный по своей продолжительности во времени, называют интервалом.

Зубец P представляет собой суммационное отображение прохождения синусового импульса по проводящей системе предсердий и поочередное возбуждение сначала правого (восходящее колено зубца P), а затем левого (нисходящее колено зубца P) предсердий. Ширина зубца P равняется $0,10 \pm 0,02$ сек.

Проходя по атриовентрикулярному соединению, электрический импульс не вызывает возбуждения прилежащих слоев. Поэтому на электрокардиограмме пики возбуждения не записываются. Регистрирующий электрод вычерчивает при этом прямую линию, называемой изоэлектрической линией. Это линия интервал PQ, который равняется $0,10 \pm 0,02$ сек.

Продолжая свой путь по проводящей системе сердца, электрический импульс достигает проводящих путей желудочков, представленных пучком Гиса, проходит по этому пучку, возбуждая при этом миокард желудочков.

Этот процесс отображается на электрокардиограмме формированием желудочкового комплекса QRS. Желудочки сердца возбуждаются в определенной последовательности. Сначала, в течение 0,03 с возбуждается межжелудочковая перегородка. Процесс ее возбуждения приводит к формированию на кривой ЭКГ зубца Q. Затем возбуждается верхушка сердца и прилегающие к ней области. Так на ЭКГ появляется зубец R (0,05 с). Возбуждение основания сердца регистрируется как зубец S (0,02 с). Эти зубцы образуют единый желудочковый комплекс QRS с продолжительностью 0,10 с. Процессы реполяризации отображаются графически на ЭКГ отрезком S-T и зубцом T.

Высота зубца T и глубина S должны соответствовать $1/2 - 1/3$ зубца R или 0,5-0,3 мм. Высота зубца R и глубина Q должны соответствовать $1/3 - 1/4$ высоты зубца R или 0,3-0,2 мм.

За показатели нормальной ЭКГ у детей приняли данные Н.А.Белоконь и М.Б.Кубергер и М.К. Осколковой в возрастном интервале дошкольного и школьного возрастов и данные Р.А.Калюжной в подростковом периоде детства.

В целях сравнения полученных данных ЭКГ в процессе обследования и терапии больных детей с миокардитом необходимо иметь ввиду возрастные особенности ЭКГ в разных периодах детства.

б) Эхокардиография проводилась с использованием ультразвуковых диагностических приборов «SSD-600 Aloka» (Япония) в М и В режимах.

На основании измеряемых величин рассчитывались показатели конечно-диастолического и конечно-систолического объема левого желудочка (КДО и КСО ЛЖ, мл) по формуле L.Teichhols, ударный объем (УО): КДО-КСО (мл), минутный объем кровообращения (МОК): УОХЧСС (л/мин), фракция выброса УО:КДО (%).

Для оценки систолической функции сердца исследовали: фракцию выброса (ФВ), размер левого желудочка (ЛЖ) в систолу (КСР), размер ЛЖ в диастолу (КДР), конечный систолический объем левого желудочка (КСО), конечный диастолический объем левого желудочка (КДО), ударный объем крови (УО).

Для оценки диастолической функции определяли размеры левого предсердия (ЛП), максимальную скорость трансмитрального потока в фазу раннего диастолического наполнения левого желудочка (Е), максимальную скорость трансмитрального потока в фазу систолы предсердий (А), отношение максимальных скоростей трансмитрального потока в фазы раннего диастолического наполнения ЛЖ и систолы предсердий (Е/А).

ВЫВОДЫ К ГЛАВЕ II.

Таким образом, данная работа выполнена в пульмонологическом и кардиоревматологическом отделениях клиники ТашПМИ являющейся клинической базой кафедры Госпитальной педиатрии N2.

В соответствии с поставленными задачами нами проанализированы результаты обследования, лечения и длительного (в течение 5 лет) катамнестического наблюдения 70 детей в возрасте от 6 месяцев ($7,8 \pm 0,8$) до 6 лет ($4,6 \pm 0,7$) с респираторной патологией, из них 36 девочек, 34 мальчиков.

Диагностика указанных заболеваний была основана на данных анамнеза, результатах клинического осмотра и данных общепринятых лабораторных и инструментальных методов исследования.

Таким образом, общие клинические признаки бронхиальной обструкции включают в себя тахипноэ, экспираторную одышку с участием вспомогательной мускулатуры, шумное свистящее дыхание, вздутие грудной клетки, влажный или приступообразный, спастический кашель. При тяжелой бронхиальной обструкции может быть цианоз и другие симптомы дыхательной недостаточности

Вирусологические исследования проводились методом РИФ (иммунофлуоресценции).

Функциональные исследования проводились в отделении ультразвуковой диагностики клиники ТашПМИ. Электрокардиограмма регистрировалась в 12 общепринятых стандартных отведениях на электрокардиографе ЭК 12Т-01-“РД” (Россия).

Эхокардиография проводилась с использованием ультразвуковых диагностических приборов «SSD-600 Aloka» (Япония) в М и В режимах.

ГЛАВА III

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1. Этиологические и клинические особенности острого бронхообструктивного синдрома инфекционного генеза у детей раннего возраста.

На основании проведенного ретроспективного анализа историй болезни госпитализированных детей было установлено, что госпитализации детей раннего возраста с острыми респираторными инфекциями увеличилась в 2 раза. При этом бронхообструктивный синдром (БОС) наблюдается чаще у детей первого года жизни, что видимо, обусловлено анатомо-функциональными особенностями бронхо-легочной системы, характером течения перинатального периода и этиологической структурой ОРВИ. [Дегтярева Е.А. 2007, Зайцева О.В., 2005].

Исследование этиологии острых респираторных заболеваний у исследованных больных показало, что у детей первого года жизни обструктивный бронхит чаще развивался при наличии аденовирусной (42%) и РС вирусной (43%) инфекций. Следует отметить, что у детей в возрасте 2-3 лет БОС достоверно чаще развивался на фоне РС вирусной инфекции (39%) ($p < 0,005$), тогда как у больных первого года жизни в причинной БОС являлось сочетание РС и аденовируса (29%). Наряду с вирусной этиологией острых респираторных заболеваний БОС у наблюдаемых больных ассоциировался с *Mycoplasma pneumoniae* (2,8%), которая определялась одинаково часто как у детей первого года жизни, так и у более старших больных, тогда как БОС, обусловленный *Chlamidia pneumoniae* встречался у детей первого года жизни (1,4%).

Таблица 3.1.

Этиология острых респираторных заболеваний у детей раннего возраста.

Группы иссл/ Этиология	1 группа исследования . БОС+ поражение ССС (n=20)		2 группа исследования БОС без поражения ССС (n=20)	
	6 мес-1 год	< 1 года до 3 лет	6 мес-1 год	< 1 года до 3 лет
Грипп	1 (5%)	0	0	2(10%)
Парагрипп	0		1(5%)	0
РС вирус	1 (5%)	4 (20%)	1(5%)	5(25%)
Аденовирус	2 (10%)	1 (5%)	2(10%)	1(5%)
РС + аденовирус	3(15%)	1 (5%)	4 (20%)	3(15%)
Хламидии		0	0	1(5%)
Микоплазмы	2 (10%)*	3 (15%)*	1(5%)*	0

В настоящее время не вызывает сомнений, что сочетанное воздействие вирусной и микробной инфекции, сопровождающееся гипоксией, оказывает тотальное патогенное воздействие на весь организм, в том числе и на ССС.

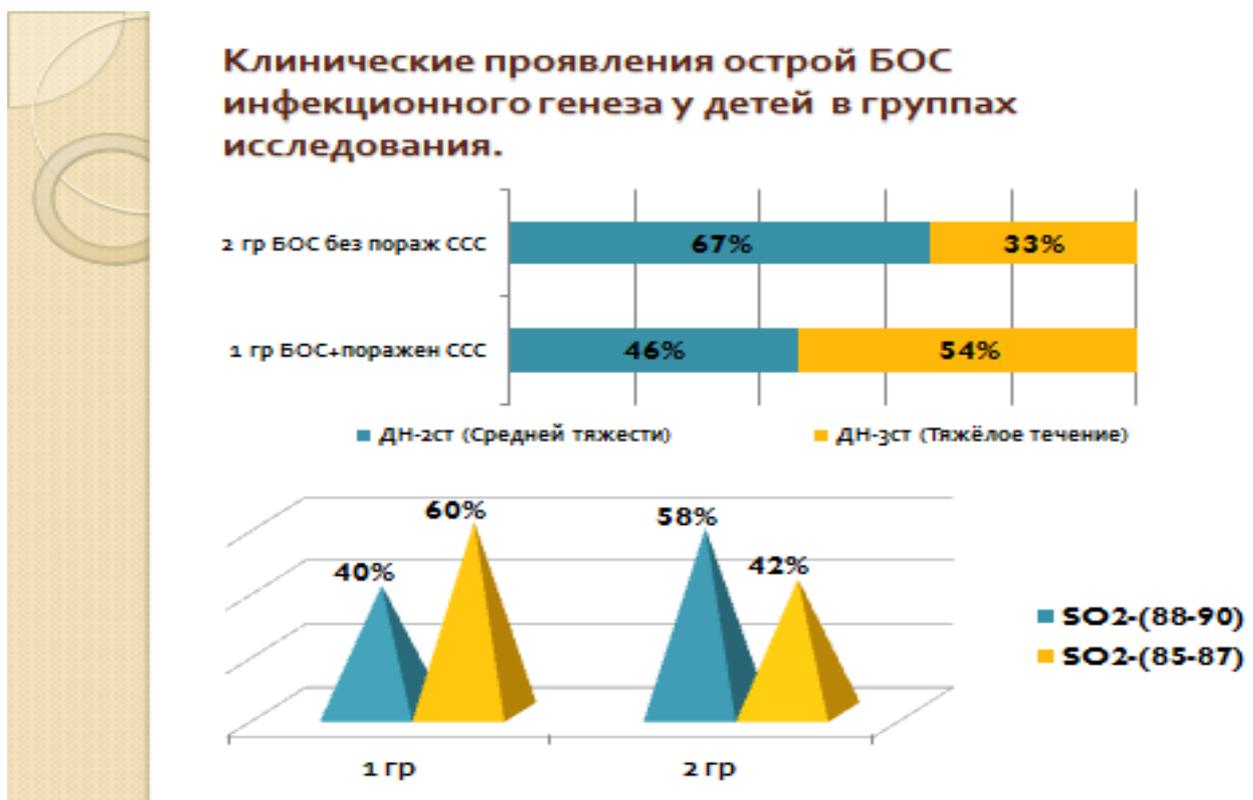
Острый период бронхиальной обструкции сопровождается формированием физиологической адаптационной реакции со стороны ССС, которая характеризуется скоординированной деятельностью кардиореспираторной системы и отсутствием патологических клинических проявлений.

Тахикардия, не соответствующая степени выраженности дыхательных расстройств и лихорадка, свидетельствует о нарушении скоординированной деятельности сердечно-сосудистой системы в острый период БОС.

На основании данных литературы [Воронцов И.М.,2000, Шабалов Н.П.2006, Школьникова М.А.,2002] и собственных наблюдений нами были выделены клинические, лабораторные и инструментальные параметры, позволяющие определить симптомокомплекс легочно-сердечных изменений при БОС, характеризующий нормальные и нарушенные адаптационные возможности ССС в острый период БОС, для характеристики которых проводилась оценка сатурации кислорода, уровня кардиоспецифических ферментов частоты сердечных сокращений, частоты дыхания, соотношения ЧСС к ЧД, систолического артериального давления, звучности сердечных тонов, изменений ССС по данным инструментального обследования (ЭКГ, рентген, ЭХО КГ).

Рисунок 3.1.

Клинические проявления



При этом нами было установлено, что частота дыхания на высоте обструкции была достоверно ($p < 0,05$) выше у больных с нарушением адаптации и достигала от 60,0 до 48 ($54,6 \pm 2,0$) в мин. Среди обследованных

нами больных 85% детей были в возрасте от 6 мес. до 1 года и 15% - в возрасте от года до двух лет. У детей аналогичного возраста, без нарушения деятельности ССС в острый период БОС, частота дыхания не превышала 52,0 - 48 (48,6±3,0) в мин.

Тахипноэ (от 43,0 до 54 дыхания в минуту) при БОС даже при низкой субфебрильной лихорадке (37'3 - 37'6°) сопровождалось увеличением ЧСС, при этом соотношение ЧСС и ЧД составляло от 2,3:1 до 3,0:1. Наличие прямой корреляционной зависимости ЧСС с ЧД ($r=0,85$) и температурой тела ($r=0,45$), позволило рассматривать ее, как нормальную адаптационную реакцию ССС на лихорадку и гипоксию при БОС.

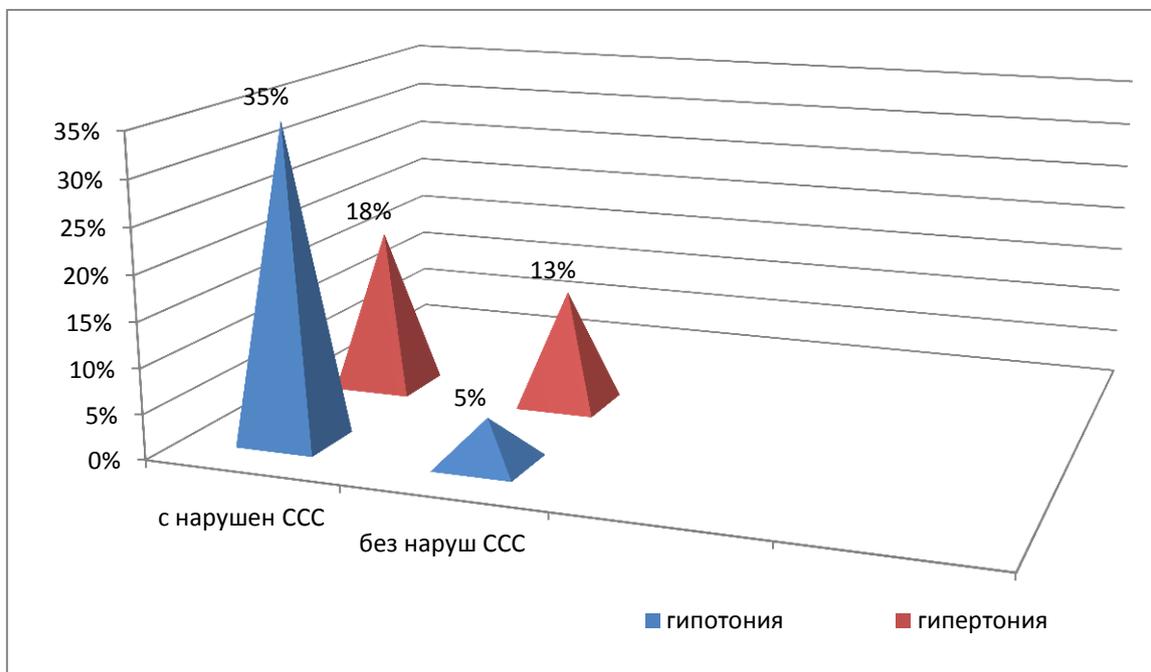
Частота сердечных сокращений в острый период БОС у детей с нарушением деятельности ССС достигала 220,0± 3,0 в мин, что было достоверно выше таковой в группе детей с нормальной адаптационной возможностью, где ЧСС составляла 165,0±4,0 в мин. ($p<0,05$). Соотношение ЧСС к ЧД у этой группы больных составляло от 3,5:1 до 4,0:1, что свидетельствовало о нарушении адаптации ССС в острый период БОС. Нами отмечено, что острый период БОС, наряду с изменениями ЧСС, характеризовался колебаниями уровня систолического давления. У 90% детей без нарушения деятельности ССС показатели систолического давления находились между 30 и 45 перцентилями, (105±10 мм.рт.ст), у 5% детей - между 45 и 60 перцентилями и составлял (105±5 мм.рт.ст) и у 5% - между 60 и 90 перцентилями (110±5 мм.рт.ст.). В тоже время у больных с нарушением адаптации ССС систолическое АД характеризовалось как повышением, так и снижением ниже возрастной нормы. Необходимо отметить, что у 6% детей, с тяжелой гипоксией при сатурации кислорода в крови ниже 85%, наблюдалось снижение АД до 60 мм.рт.ст., у 39% детей раннего возраста острый период БОС сопровождался повышением АД выше возрастной нормы, составляя 120±10 мм.рт.ст.

При БОС, протекающем без нарушением деятельности ССС, колебания АД у всех детей носили транзиторный характер. Период реконвалесценции

при нарушении адаптации ССС, сопровождался сохраняющимися изменениями АД у 18% больных (у 5% гипотония, 13% гипертония).

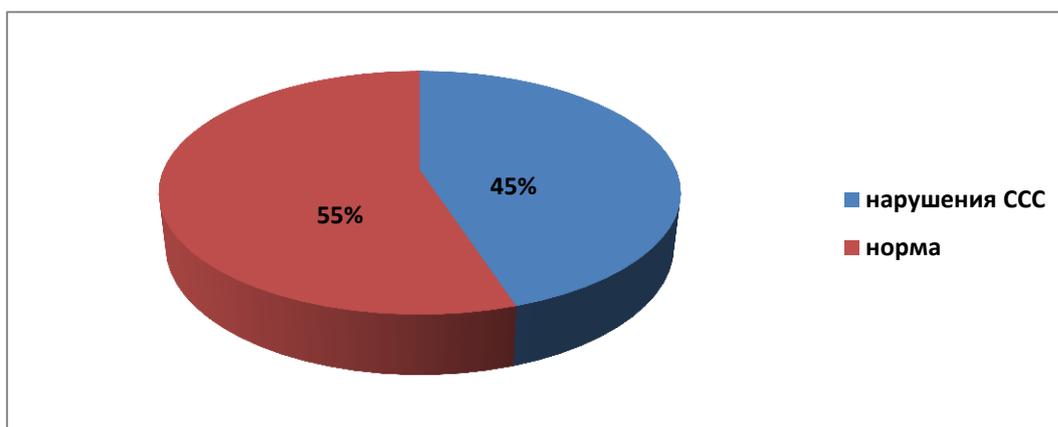
Диаграмма 3.1.

Колебания АД у детей с БОС.



Таким образом, проведенное клинико-инструментальное исследование ССС у 70 больных в острый период БОС, позволило выявить у 45 % детей нарушение адаптации ССС. Нормальная реакция кардиореспираторной системы при БОС определялось у 55% больных.

Диаграмма 3.2. Частота нарушений адаптации ССС у детей с БОС.



3.2. Электрофизиологическими (ЭКГ и ЭхоКГ) изменениями миокарда у в больных с острой бронхообструктивным синдромом

Электрофизиологическое исследование у всех 70 больных в острый период БОС выявлены различные изменения на ЭКГ. У детей с нарушением адаптации ССС чаще определялась изолированная синусовая тахикардия (СТ) (33%), суправентрикулярная тахикардия (1%), предсердная тахикардия(1%), и экстрасистолия(6%), или их сочетание.. Нарушения проводимости были выявлены у 12% больных, нарушение процессов реполяризации в миокарде определялись у 44%. У 3% была выявлена перегрузка правых отделов миокарда (обусловленная ВПС). Только у больных с нарушением адаптации ССС в острый период БОС, были выявлены такие ЭКГ изменения, как инверсия зубца Т, экстрасистолия, суправентрикулярная пароксизмальная тахикардия и предсердный ритм.

Диаграмма 3.3.

Электрофизиологические изменения на ЭКГ у исследованных детей.



Контрольные инструментальные исследования, проведенные в периоде клинического выздоровления (на 7-10 сутки БОС), выявили сохраняющиеся изменения ЭКГ у 89% детей, имевших нарушение адаптации ССС в острый период БОС. В периоде реконвалесценции у 12% больных определялись нарушения ритма и у 10% - проводимости. У 3% сохранялась синусовая тахикардия, у 3% детей тахикардия сменилась брадикардией у 6% сохранялась экстрасистолия, Наиболее часто(8%) определялась неполная блокада правой ножки пучка Гисса, у 2% детей AV блокада 1 степени, В период реконвалесценции в 1,5 раза увеличилось число детей с нарушением процессов реполяризации в миокарде (у 76%), что в 4 раза чаще, чем у детей с БОС без нарушения адаптации ССС.

У 4% больных (3 ребенка до 1 года, 1- в возрасте 1г. 4 мес.) БОС протекал с развитием признаков недостаточности кровообращения(НК) на 3 сутки от начала заболевания. Данные нарушения ССС были расценены нами, как проявления инфекционной кардиомипатии в острый период БОС.

При БОС, протекавшем без нарушения деятельности ССС в 92% случаев изменения ЭКГ носили транзиторный характер и в периоде реконвалесценции только у 8% сохранились изменения на ЭКГ (нарушение процессов реполяризации и неполная блокада правой ножки пучка Гисса).

В настоящее время известно, что дети, имеющие МАРС, относятся к группе высокого риска развития нарушений ритма сердца и проводимости. По данным ряда авторов частота дисплазий соединительной ткани сердца у детей составляет 33,5% (Нестеренко З.В.2000, Дзис М.С., Коровина Н.А., Гаврюшова Л.П.2008, Гнусаев С.Ф.2010, Морозов Д.А.2010).

Проведенные нами ЭХО – кардиологические исследования выявили наличие МАРС у 22% детей, что не превышало популяционные значения. Однако сравнительный анализ частоты МАРС у детей с БОС показал, что последние встречались в 2,5 раза чаще у детей с нарушением адаптации ССС($p < 0,05$).

По данным нашего исследования ПМК с регургитацией 1 степени выявлен только у детей с нарушением адаптации ССС. Открытое овальное

окно со сбросом крови слева направо на уровне предсердий в 2 раза чаще встречалось у детей с нарушением адаптации ССС в острый период БОС..($p<0,05$).

Такие МАРС, как ПТК, асимметрия створок аортального клапана, дилатация синусов Вальсавы др. по частоте встречаемости достоверно не отличались от популяционных значений. Частота выявленных МАРС имела достоверную прямую корреляцию с развитием нарушения адаптации ССС при БОС у детей раннего возраста.($r=0,48,p<0,05$).

Анализ нарушений ритма и проводимости в зависимости от форм и локализации МАРС показал, что нарушение процессов реполяризации в миокарде и неполная блокада правой ножки пучка Гиса были наиболее частыми изменениями ЭКГ у больных БОС, протекающим с нарушением адаптации ССС. При этом нарушение процессов реполяризации наблюдалось у 20% детей при множественных аномалиях развития (трабекулы левого желудочка, хорда левого желудочка). Неполная блокада правой ножки пучка Гиса встречалась у 10% детей с ПМК 1 ст.

При Эхо КГ у всех больных с бронхиальной обструкцией были отмечены различной степени выраженности изменения показателей диастолической функции ЛЖ, которые, у больных с нарушением адаптации ССС, характеризовались увеличением пиковых скоростей в фазу раннего диастолического наполнения (Е). Диастолическая дисфункция ЛЖ у больных с нарушением адаптации ССС в острый период бронхиальной обструкции имела корреляционную зависимость с ЧСС($r=0,65,p<0,05$).

Исследования систолической и диастолической функции левого желудочка, выполненные в периоде реконвалесценции БОС показали, что все анализируемые показатели у 95% обследованных детей соответствовали возрастной норме. Только у 2 детей при БОС с нарушением адаптации ССС было отмечено уменьшение ФИ до 55-60%, при этом пиковая скорость диастолического наполнения (Е) соответствовала нижней границе нормы и составляла 0,78 м/с у одного ребенка и 0,95 м/с у второго, а скорость

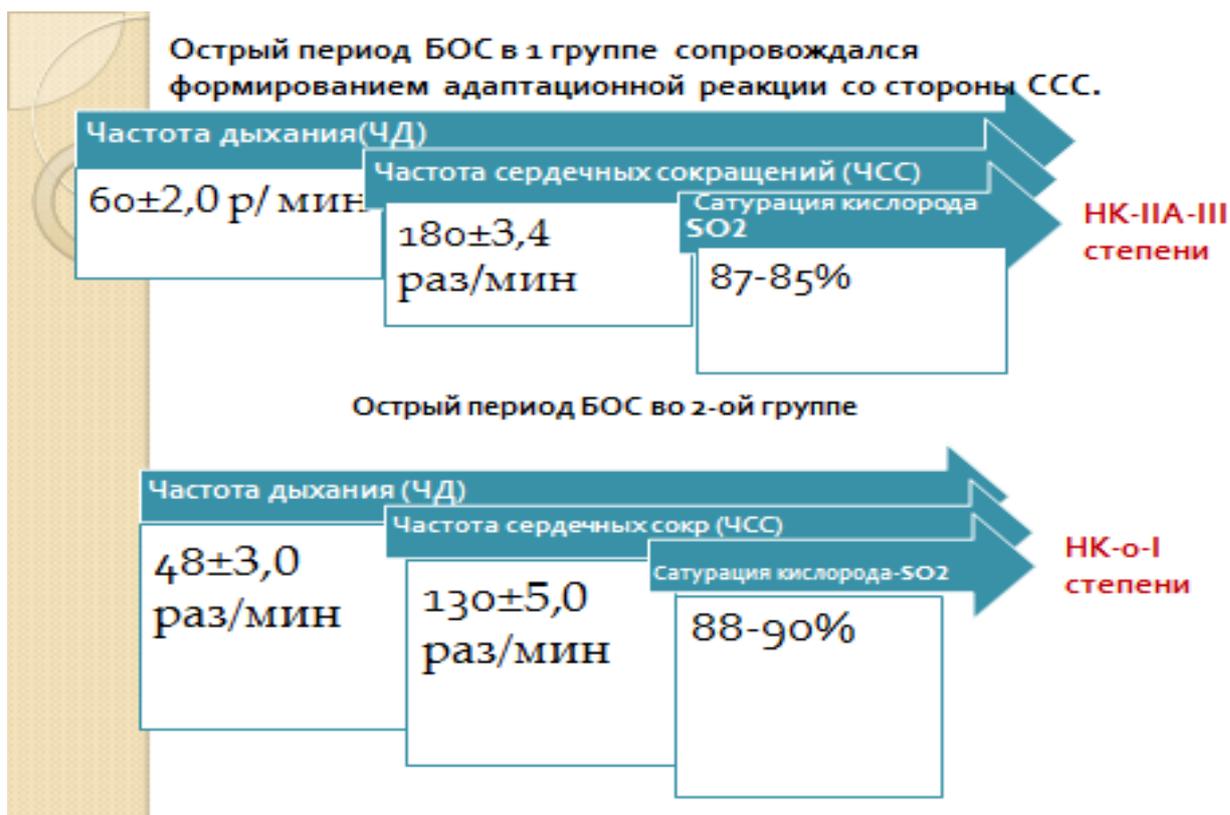
кровотока(A) в фазу систолы была снижена до 0,55 м/с у первого ребенка и 0,6 м/с у второго, что может быть проявлением умеренной дисфункции левого желудочка.

3.3. Состояние кардиоспецифических и неспецифических биохимических показателей при нарушении адаптации сердечно-сосудистой системы у детей с бронхиальной обструкцией.

Для выявления роли гипоксии в генезе нарушения адаптации ССС в острый период БОС нами проводилось определение сатурации кислорода и оценка концентрации тропонина Т в сыворотке крови. На основании проведенного исследования было установлено, что различная степень снижения сатурации кислорода(So₂) наблюдалась у всех детей с БОС.

Рисунок 3.1.

Адаптационные реакции со стороны ССС при БОС.



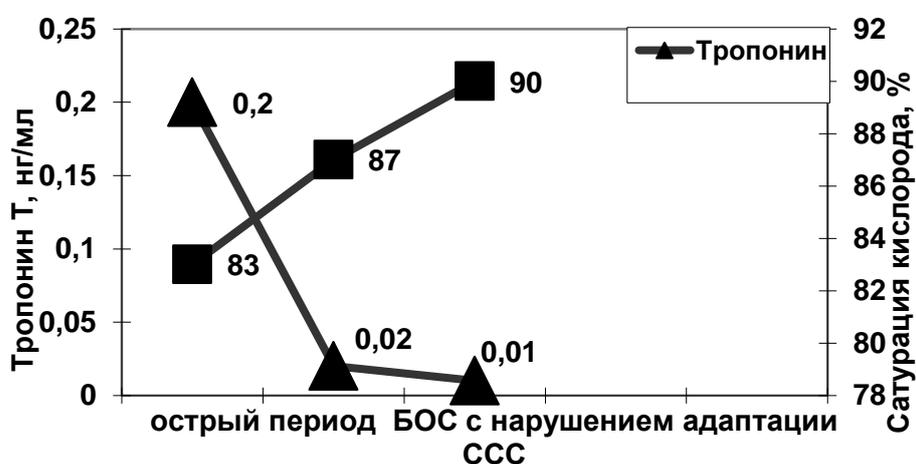
При БОС, протекавшим без нарушения адаптации ССС, ее значения составляли от 90% до 95%. У 67% больных с нарушением адаптации - So₂

составляла от 88 до 90%, у 20% ее значения колебались от 85 до 87% и у 13% больных она была максимально снижена (от 80 до 84%).

У 67% больных при сатурации кислорода от 88 до 90 % не было выявлено повышения уровня тропонина Т в сыворотке крови, который составлял менее 0,01 нг/мл, что является порогом аналитической чувствительности теста.

Повышение концентрации тропонина Т в крови выше порогового значения было обнаружено у 33% больных с БОС с нарушением адаптации ССС. У 20% при сатурации кислорода 85-87% диапазон значений тропонина Т составлял от 0,02 до 0,065 нг/мл, что соответствует малому риску поражения миокарда (Шибает А.Н., 2004), у 13% больных, при So_2 82-84% колебания уровня тропонина Т в крови составляли от 0,07 до 0,22 нг/мл. ($p < 0,05$), что соответствует высокому риску поражения миокарда. Данные изменения были характерны для детей первого года жизни с тяжелым течением бронхиальной обструкции, находившихся на искусственной вентиляции легких. По нашим данным уровень тропонина Т в сыворотке крови имел высокую обратную корреляционную зависимость с показателями сатурации кислорода ($r = -0,60$, при $p < 0,02$). При сатурации кислорода 88-95%, концентрация тропонина Т у всех пациентов составляла менее 0,01 нг/мл, что свидетельствует об отсутствии некроза сердечной мышцы у данных больных.

Рис. 3.2. Уровень сатурации кислорода и концентрация тропонина Т в сыворотке крови.



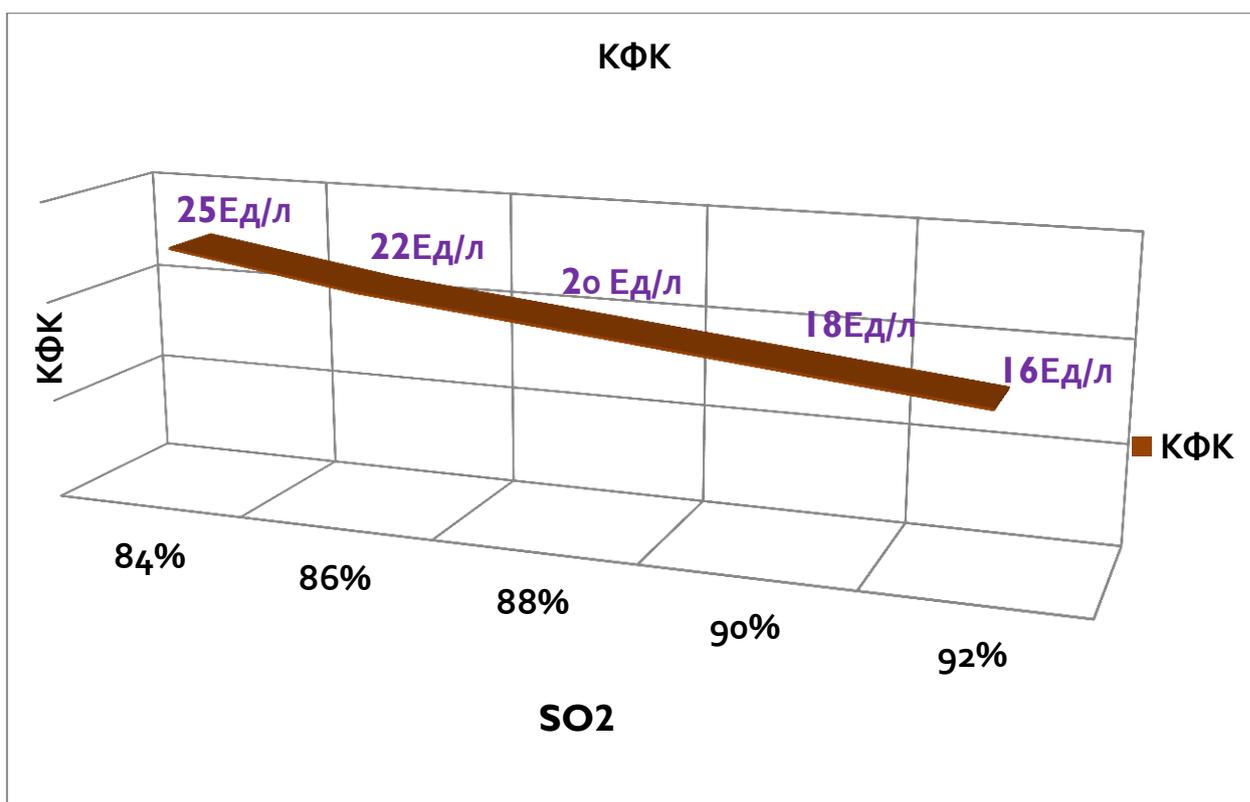
Однако отсутствие некроза не исключает наличие нарушения стабильности цитомембран кардиомиоцитов.

Для определения влияния гипоксии на миокард в острый период БОС нами был проведен анализ уровня кардиоспецифических ферментов (КФК МВ и ЛДГ1) в зависимости от уровня сатурации кислорода, при котором было установлено, что значительное повышение ферментов КФК МВ (до 25 ЕД/л) и ЛДГ1 (до 500 ЕД/л) наблюдалось у 7% больных при сатурации кислорода 87%. Незначительное увеличение КФК МВ (до 22 ЕД/л) и ЛДГ1 (до 400 ЕД/л) в сыворотке крови отмечалось при сатурации кислорода 88-89%. Повышение уровня маркеров повреждения миокарда (КФК МВ и ЛДГ1), наряду с тропонином Т в крови, в острый период БОС, свидетельствует о нарушении стабильности цитомембран кардиомиоцитов, что может определять формирование нарушений адаптации ССС в острый период БОС.

Сопоставляя полученные результаты КФК МВ, ЛДГ 1 со значениями тропонина Т в сыворотке крови в острый период, была выявлена достоверная корреляционная взаимосвязь уровня тропонина Т с содержанием в сыворотке крови традиционных маркеров повреждения миокарда - КФК МВ и ЛДГ 1 ($r=0,58$, $p<0,005$ и $r=0,50$, $p<0,005$ соответственно). Это позволило сделать вывод о том, что КФК МВ и ЛДГ1 являются информативными маркерами повреждения миокарда у детей раннего возраста при БОС и могут быть использованы с диагностической целью для оценки степени повреждения миокарда.

Диаграмма 3.4.

Взаимосвязь показателей концентрации КФК в сыворотке крови с сатурацией кислорода в 1 группе исследования.



Вирусная или бактериальная инфекции, нарушая антигенную структуру миокарда, могут вызывать образование антител к миокарду и их последующую фиксацию в миокарде, сопровождающуюся внутриклеточными реакциями повреждения. В острый период БОС нами проводилось определение антикардиальных антител (к эндотелию сосудов, к кардиомиоцитам, проводящей системе и гладкой мускулатуре).

Таблица 3

Содержание антикардиальных антител в сыворотке крови при острой бронхиальной обструкции у детей раннего возраста.

Группа	1 (n=20)		2 (n=20)		Всего	
	норма	↑	норма	↑	норма	↑
	n	n	n	n	n	n
	%	%	%	%	%	%
Эндотелию сосудов	5 75**	25 15	5 25	15 75*	10 25	30 75
Кардиомиоцитам	5	15	10	10	15 37	25

	25 **	75	50	50*		63
Гладкой мускулатуре	10 50 **	10 50	10 50	10 50*	20 50	20 50
Волокнам проводящей системы	0 100**	0 20	6 30	14 70*	6 15	34 85

1- с нарушением адаптации ССС,

2- без нарушения адаптации ССС

↑ - увеличение

p* - по сравнению с группой контроля

p**- по сравнению с группой сравнения

Анализ результатов проведенного исследования антикардиальных антител показал, что у больных ОРЗ, протекающим с БОС, антитела к эндотелию сосудов в титре 1: 40 определялись у 25% больных (что по нашим данным соответствует норме). В тоже время у 75% детей отмечалось повышение его до титра 1:80.

Повышение антител к кардиомиоцитам в титре 1:80 выявлено у 63% больных. Степень повышения титра антител к кардиомиоцитам была различной в зависимости от характера адаптационных нарушений ССС. У больных с нарушением адаптации ССС он был достоверно более высоким (75%), чем при нормальной адаптации ССС. Отмечено, что у 50 % детей уровень антител к кардиомиоцитам составил выше 1:160.

Повышение титра антител к гладкой мускулатуре сердечной мышцы определялось у половины детей (до 1:80) и наблюдалось одинаково часто, как у больных с нарушением адаптации ССС, так и при нормальной деятельности ССС. Следует отметить, что наиболее часто (85%) повышение уровня антител к волокнам проводящей системы определялось в титре от 1:80 до 1:160.

Диаграмма 3.4.

Уровень антикардиальных антител у детей раннего возраста в острый период бронхиальной обструкции



При нарушении адаптации ССС уровень антител был повышенными у всех наблюдаемых больных, причем у 50% из них его значения были выше 1:160. У больных с БОС и нормальной адаптационной способностью ССС повышение титра антител волокам проводящей системы определялось у 70% детей, при этом его значения не превышали 1:80.

Проведенное исследование показало, что частота выявления антител к различным структурам миокарда была различной. Однако наличие высоких титров антител к эндотелию кардиальных сосудов, кардиомиоцитам, гладкой мускулатуре и проводящей системе миокарда свидетельствует о течении иммунопатологического процесса более чем у 85% больных БОС.

Исследование антикардиальных антител в периоде клинической ремиссии БОС показало, что изменения, выявленные в острый период заболевания в большинстве случаев являются транзиторными, даже в тех

случаях, когда первоначально выявлялись высокие титры антител (1:320 и 1:160). В динамике (через 14 дней) наблюдалась тенденция к их снижению. Однако у 20% больных сохранялись высокие титры (1:160) к проводящей системе, что свидетельствует о течении иммунопатологического процесса в миокарде в периоде клинического выздоровления, что требует исключения воспалительной кардиомиопатии.

Нами получена высокая степень корреляционной зависимости ($r=0,85$) ($p<0,005$) между нарушениями ритма и проводимости по данным ЭКГ и повышением титров антител к проводящей системе миокарда. В острый период БОС, протекающей с нарушением адаптации ССС, у 40% больных СТ сочеталась с депрессией сегмента ST, у 2% - с инверсией зубца T, у 2% - с экстрасистолией, у 1% с предсердным ритмом, титр антител к проводящей системе миокарда был повышен от 1:160 до 1:320.

Среди больных, обследованных через 3 года уменьшилось количество детей, имеющих возрастную норму ЭКГ (до 39%), при этом нарушение ритма было выявлено у 20% детей, нарушение проводимости у 23%, нарушение процессов реполяризации у 18%.

Данные ЭКГ, выполненной через 3 года после перенесенного БОС с нарушением адаптации показали, что у 20% детей определялись нарушения ритма (СТ- 6%, СБ- 6%, ПР-2%, ЭС-6%) и у 19% нарушения проводимости (AV блокада 1 ст-3%, удлинение интервала P-Q-5%, НБПНПГ-11%). Нарушение процессов реполяризации было выявлено у 18%. Некоторые электрофизиологические нарушения на ЭКГ значительно превышают популяционные (СБ, миграция водителя ритма, удлинение P-Q, AV блокада 1 ст). Выявленные изменения ЭКГ во всех случаях не сопровождались жалобами со стороны наблюдаемых детей.

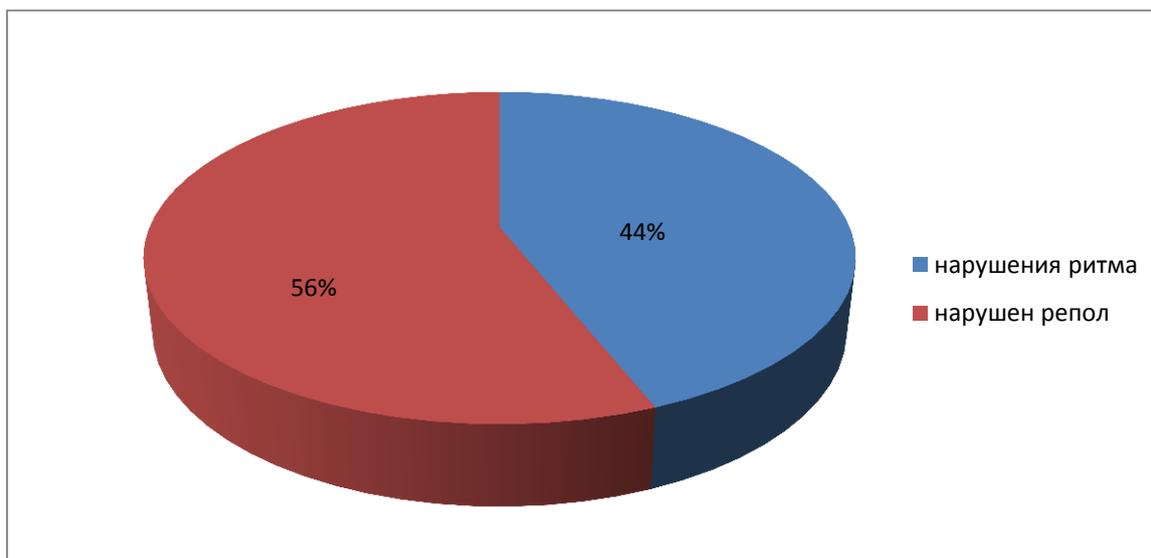
Причина изменения электрофизиологических параметров, при наблюдении детей в катамнезе после БОС с нарушением адаптации ССС, может быть связана с повреждающим действием на миокард гипоксии в острый период

БОС, повторными респираторными заболеваниями у 63% и имеющимися хроническими очагами инфекции у 40 %.

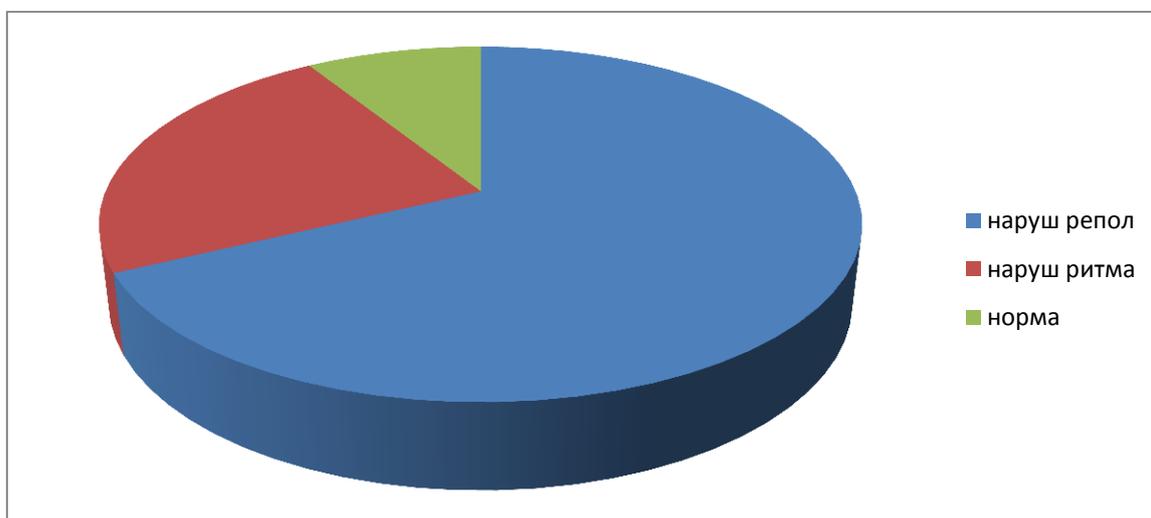
Диаграмма 3.5.

Динамика изменений ССС при БОС у детей

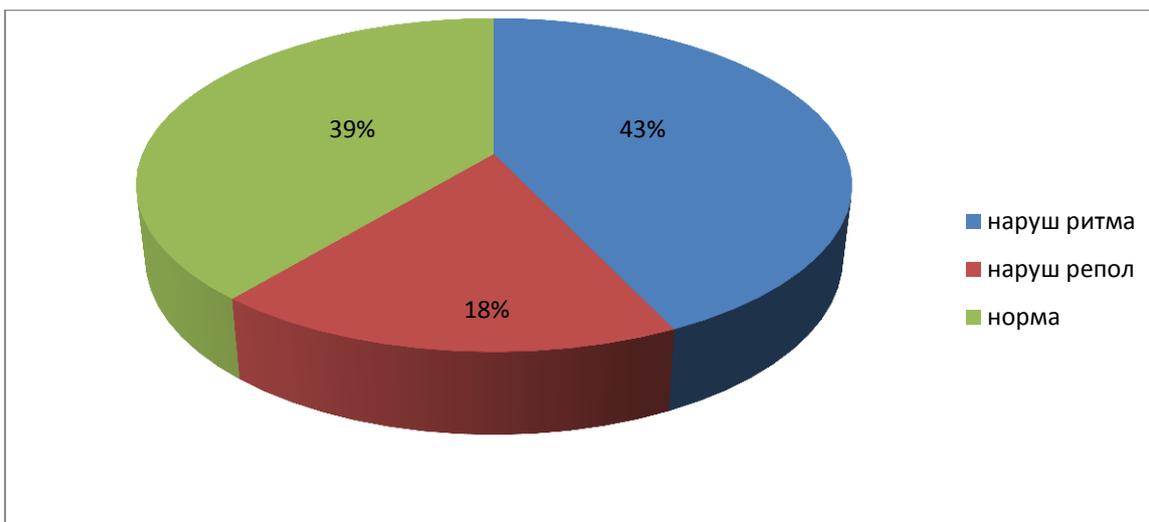
1. Острый период БОС.



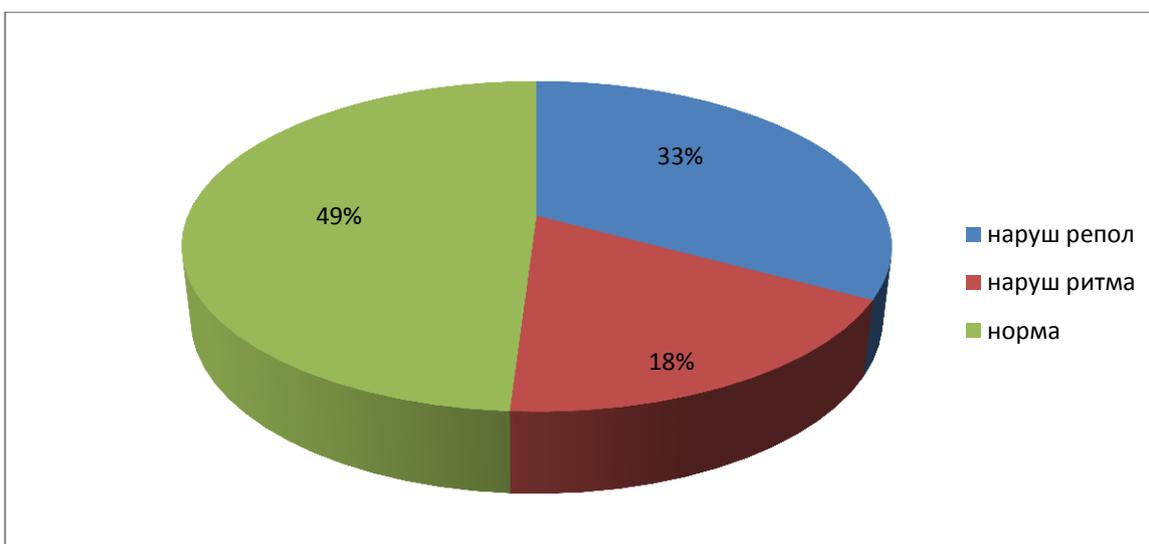
2. Период реконвалесценции.



3. Наблюдение через год



4. Наблюдение через 3 года.



3.4. Факторы риска, частоты формирования и характер сердечно-сосудистой патологии у детей, перенесших на первом году жизни острый обструктивный синдром инфекционного генеза.

Проведенные нами исследования позволили установить факторы риска и степень нарушения адаптации ССС у детей раннего возраста при острых респираторных заболеваниях, протекающих с бронхиальной обструкцией.

Выраженная гипоксия, метаболические, иммунологические и электролитные нарушения при БОС, могут быть причинами формирования

морфологических изменений в миокарде, сопровождающихся изменениями ЭКГ (нарушение ритма и проводимости, нарушение процессов реполяризации), которые длительно сохраняются после выздоровления детей.. Транзиторные изменения в миокарде, возникающие в острый период БОС и исчезающие по мере выздоровления, позволяют рассматривать их как нарушение адаптации ССС в условиях острой гипоксии. В периоде клинического выздоровления, при сохраняющихся изменениях на ЭКГ, видимо, правомочен диагноз инфекционной кардиомиопатии. Длительно, в течении, 6-12 месяцев, сохраняющиеся изменения на ЭКГ, выявленные в острый период БОС, требуют исключения миокардиодистрофии и воспалительной кардиомиопатии. Характер выявленных функциональных, метаболических, иммунологических и кардиоспецифических нарушений у детей с острым БОС определяют выбор дифференцированной терапии и длительность наблюдения детей в катамнезе. Согласно данным проведенного исследования нарушение деятельности ССС в острый период БОС следует ожидать у больных с выраженной тахикардией, дыхательной недостаточностью, с нарушением проводимости по данным ЭКГ, имеющих отягощенный, по заболеваниям ССС и респираторной системы, перинатальный анамнез и др.

Современной особенностью терапии БОС инфекционного генеза является патогенетически обоснованная ингаляционная бронхолитическая и кортикостероидная терапия, которая устраняет воспалительный процесс, способствует ликвидации бронхоспазма и быстрому устранению гипоксии. [Авдеев С.Н.2007.,Зайцева О.В.2005].

Для определения характера адаптации ССС при острых респираторных заболеваниях, протекающих с бронхиальной обструкцией целесообразно использовать соотношение ЧСС/ЧД (у детей до 1 года <3,5, у детей старше 1 года <4,0), степень выраженности тахикардии, динамики артериального давления, звучности сердечных тонов, границ относительной сердечной

тупости, наличие гепатолиенального синдрома, данные Эхо КГ и рентгенологическое исследование сердца.

Степень выраженности нарушения адаптации ССС при остром обструктивном бронхите у детей раннего возраста зависит от выраженности гипоксии (сатурация кислорода < 90%) и уровня кардиоспецифических ферментов (КФК МВ, ЛДГ1), что требует их исследования в динамике заболевания

Проведенное исследование показало, что частота выявления антител к различным структурам миокарда была различной. Однако наличие высоких титров антител к эндотелию кардиальных сосудов, кардиомиоцитам, гладкой мускулатуре и проводящей системе миокарда свидетельствует о течении иммунопатологического процесса более чем у 85% больных БОС.

Поздняя диагностика заболеваний сердечно-сосудистой системы и неадекватная оценка их прогноза у детей лежат в основе высокой заболеваемости и смертности в старших возрастных группах, а успех профилактических мероприятий напрямую зависит от их ранней реализации. Состояние сердечно-сосудистой системы у детей раннего возраста, страдающих острыми респираторными заболеваниями, протекающими с бронхиальной обструкцией, практически не изучено, что определяет необходимость определения характера и распространенности изменений сердечно-сосудистой системы у детей раннего возраста с целью разработки тактики лечения и определения направленности профилактических программ.

ВЫВОДЫ К ГЛАВЕ III.

Таким образом, можно предположить, что гипоксия, обусловленная БОС в раннем возрасте, может повышать восприимчивость кардиомиоцитов к любому воспалительному процессу, протекающему в организме, сопровождаясь повреждением кардиомиоцитов с интенсификацией процессов апоптоза. Эти дети требуют дальнейшего наблюдения и обследования для уточнения характера повреждения миокарда.

Проведенные нами исследования позволили установить факторы риска и степень нарушения адаптации ССС у детей раннего возраста при острых респираторных заболеваниях, протекающих с бронхиальной обструкцией. Выраженная гипоксия, метаболические, иммунологические и электролитные нарушения при БОС, могут быть причинами формирования морфологических изменений в миокарде, сопровождающихся изменениями ЭКГ (нарушение ритма и проводимости, нарушение процессов реполяризации), которые длительно сохраняются после выздоровления детей.

Вирусная или бактериальная инфекции, нарушая антигенную структуру миокарда, могут вызывать образование антител к миокарду и их последующую фиксацию в миокарде, сопровождающуюся внутриклеточными реакциями повреждения. В острый период БОС нами проводилось определение антикардиальных антител (к эндотелию сосудов, к кардиомиоцитам, проводящей системе и гладкой мускулатуре).

В периоде клинического выздоровления, при сохраняющихся изменениях на ЭКГ, видимо, правомочен диагноз инфекционной кардиомиопатии. Длительно, в течении, 6-12 месяцев, сохраняющиеся изменения на ЭКГ, выявленные в острый период БОС, требуют исключения миокардиодистрофии и воспалительной кардиомиопатии. Характер выявленных функциональных, метаболических, иммунологических и кардиоспецифических нарушений у детей с острым БОС определяют выбор дифференцированной терапии и длительность наблюдения детей в катамнезе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Острый бронхообструктивный синдром (БОС) вирусной или вирусно-бактериальной этиологии имеет наибольшую частоту в детском возрасте. (Зайцева О.В.2005, Таточенко В.К.2000, Rylander E., Ericson M. 2007).

По данным Таточенко В.К. (2000) у каждого четвертого ребенка в процесс вовлекаются бронхи с продолжительным бронхообструктивным синдромом. Дыхательные расстройства при остром обструктивном бронхите могут быть разной степени тяжести и сопровождаться гипотонией и метаболическим ацидозом (Gassibba R.2004).

В работах отечественных и зарубежных исследователей было показано, что именно сочетание вирусной инфекции (Чебуркин А.В. 2000, Panitch NB 2003, Jhawar S 2003), вегетативных нарушений (Вейн 1999, Шиляев В.В 2009, Fairweather D.2001) и острой гипоксии (Кондратьев В.А.2000, Dakhama A.2005), возникающих при бронхиальной обструкции у детей раннего возраста, оказывают патологическое воздействие на многие органы и системы ребенка, в том числе и на сердечно-сосудистую систему (Bourlet T.,2000, Fu Y.C., Chi C.S. 2004).

Состояние сердечно-сосудистой системы у детей раннего возраста, страдающих острыми респираторными заболеваниями, протекающими с бронхиальной обструкцией, практически не изучено, что определяет необходимость определения характера и распространенности изменений сердечно-сосудистой системы у детей раннего возраста с целью разработки тактики лечения и определения направленности профилактических программ. Поздняя диагностика заболеваний сердечно-сосудистой системы и неадекватная оценка их прогноза у детей лежат в основе высокой заболеваемости и смертности в старших возрастных группах, а успех профилактических мероприятий напрямую зависит от их ранней реализации.

Данная работа выполнена в пульмонологическом и кардиоревматологическом отделениях клиники ТашПМИ являющейся клинической базой кафедры Госпитальной педиатрии N2.

В соответствии с поставленными задачами нами проанализированы результаты обследования, лечения и длительного (в течение 3 лет) катamnестического наблюдения 70 детей в возрасте от 6 месяцев ($7,8 \pm 0,8$) до 6 лет ($4,6 \pm 0,7$) с респираторной патологией, из них 36 девочек, 34 мальчиков.

Диагностика указанных заболеваний была основана на данных анамнеза, результатах клинического осмотра и данных общепринятых лабораторных и инструментальных методов исследования.

Вирусологические исследования проводились методом РИФ (иммунофлуоресценции).

Функциональные исследования проводились в отделении ультразвуковой диагностики клиники ТашПМИ. Электрокардиограмма регистрировалась в 12 общепринятых стандартных отведениях на электрокардиографе ЭК 12Т-01-“РД” (Россия).

Эхокардиография проводилась с использованием ультразвуковых диагностических приборов «SSD-600 Aloka» (Япония) в М и В режимах.

На основании измеряемых величин рассчитывались показатели конечно-диастолического и конечно-систолического объема левого желудочка (КДО и КСО ЛЖ, мл) по формуле L.Teichhols, ударный объем (УО): КДО-КСО (мл), минутный объем кровообращения (МОК): УОХЧСС (л/мин), фракция выброса УО:КДО (%).

Наиболее частыми причинами развития БОС у детей первых трех лет жизни являются респираторные инфекции и аллергия. В общей популяции детей, по данным О.И. Ласицы (2004) с использованием международной методики исследования ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood), бронхиальная обструкция встречается почти у 30% детей. Респираторные инфекции являются самой частой причиной развития БОС у детей раннего возраста. Практически у каждого второго ребенка с ОРВИ в клинической картине имеет место та или иная степень выраженности бронхиальной обструкции. В то же время течение БОС на фоне ОРВИ может

маскировать проявления основного заболевания. Ведущая роль в этиологии обструктивного бронхита при остром респираторном заболевании принадлежит аденовирусу (21%), риносинцитиальному вирусу (24%), сочетанию аденовирусы и риносинцитиальной инфекции (17%). У 9 % детей первого года жизни обструктивный бронхит обусловлен микоплазменной и хламидийной инфекцией (6%). Острые респираторные заболевания, протекающие с бронхиальной обструкцией, у детей раннего возраста характеризуются тяжелым течением с выраженной дыхательной недостаточностью, гипоксией и нарушением адаптации сердечно-сосудистой системы.

У всех больных острый бронхообструктивный синдром сопровождается электрофизиологическими изменениями миокарда, характеризующимися нарушением ритма (62%) и проводимости (3%), процессов реполяризации в миокарде(35%), которые у 57% детей носят транзиторный характер. У 92% больных с нарушением адаптации ССС изменения на ЭКГ сохраняются и в периоде реконвалесценции: нарушения ритма -13%, проводимости -3%, нарушения процессов реполяризации в миокарде -76%.

Вирусная или бактериальная инфекции, нарушая антигенную структуру миокарда, могут вызывать образование антител к миокарду и их последующую фиксацию в миокарде, сопровождающуюся внутриклеточными реакциями повреждения. В острый период БОС нами проводилось определение антикардиальных антител (к эндотелию сосудов, к кардиомиоцитам, проводящей системе и гладкой мускулатуре).

Проведенное исследование показало, что частота выявления антител к различным структурам миокарда была различной. Однако наличие высоких титров антител к эндотелию кардиальных сосудов, кардиомиоцитам, гладкой мускулатуре и проводящей системе миокарда свидетельствует о течении иммунопатологического процесса более чем у 85% больных БОС.

Исследование антикардиальных антител в периоде клинической ремиссии БОС показало, что изменения, выявленные в острый период заболевания в большинстве случаев являются транзиторными, даже в тех случаях, когда первоначально выявлялись высокие титры антител (1:320 и 1:160). В динамике (через 14 дней) наблюдалась тенденция к их снижению. Однако у 20% больных сохранялись высокие титры (1:160) к проводящей системе, что свидетельствует о течении иммунопатологического процесса в миокарде в периоде клинического выздоровления, что требует исключения воспалительной кардиомиопатии.

Применение многофакторного анализа, включающего оценку перинатального анамнеза, малых аномалий развития, этиологии и тяжести течения бронхиальной обструкции, степени выраженности гипоксии в острый период заболевания, нарушений ритма и проводимости с высокой достоверностью позволяет определить риск развития нарушений адаптации сердечно-сосудистой системы при бронхиальной обструкции у детей.

Проведенные нами исследования позволили установить факторы риска и степень нарушения адаптации ССС у детей раннего возраста при острых респираторных заболеваниях, протекающих с бронхиальной обструкцией.

Выраженная гипоксия, метаболические, иммунологические и электролитные нарушения при БОС, могут быть причинами формирования морфологических изменений в миокарде, сопровождающихся изменениями ЭКГ (нарушение ритма и проводимости, нарушение процессов реполяризации), которые длительно сохраняются после выздоровления детей. Транзиторные изменения в миокарде, возникающие в острый период БОС и исчезающие по мере выздоровления, позволяют рассматривать их как нарушение адаптации ССС в условиях острой гипоксии. В периоде клинического выздоровления, при сохраняющихся изменениях на ЭКГ, видимо, правомочен диагноз инфекционной кардиомиопатии. Длительно, в течении, 6-12 месяцев, сохраняющиеся изменения на ЭКГ, выявленные в

острый период БОС, требуют исключения миокардиодистрофии и воспалительной кардиомиопатии.

ВЫВОДЫ

1. Ведущая роль в этиологии обструктивного бронхита при остром респираторном заболевании принадлежит аденовирусу, риносинцитиальному вирусу или их сочетанию как в 1 группе исследования в 35% и во 2-ой группе исследования в 45% случаях. У 25 % детей раннего возраста в 1 –ой группе исследования обструктивный бронхит обусловлен микоплазменной инфекцией в отличие от 5% 2-ой группы исследования.
2. Острый период бронхиальной обструкции инфекционного генеза у всех детей раннего возраста характеризуется вовлечением в патологический процесс сердечно-сосудистой системы и у 35% детей протекает со снижением ФВ <45% и формированием стойких нарушений сердечно-сосудистой деятельности.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

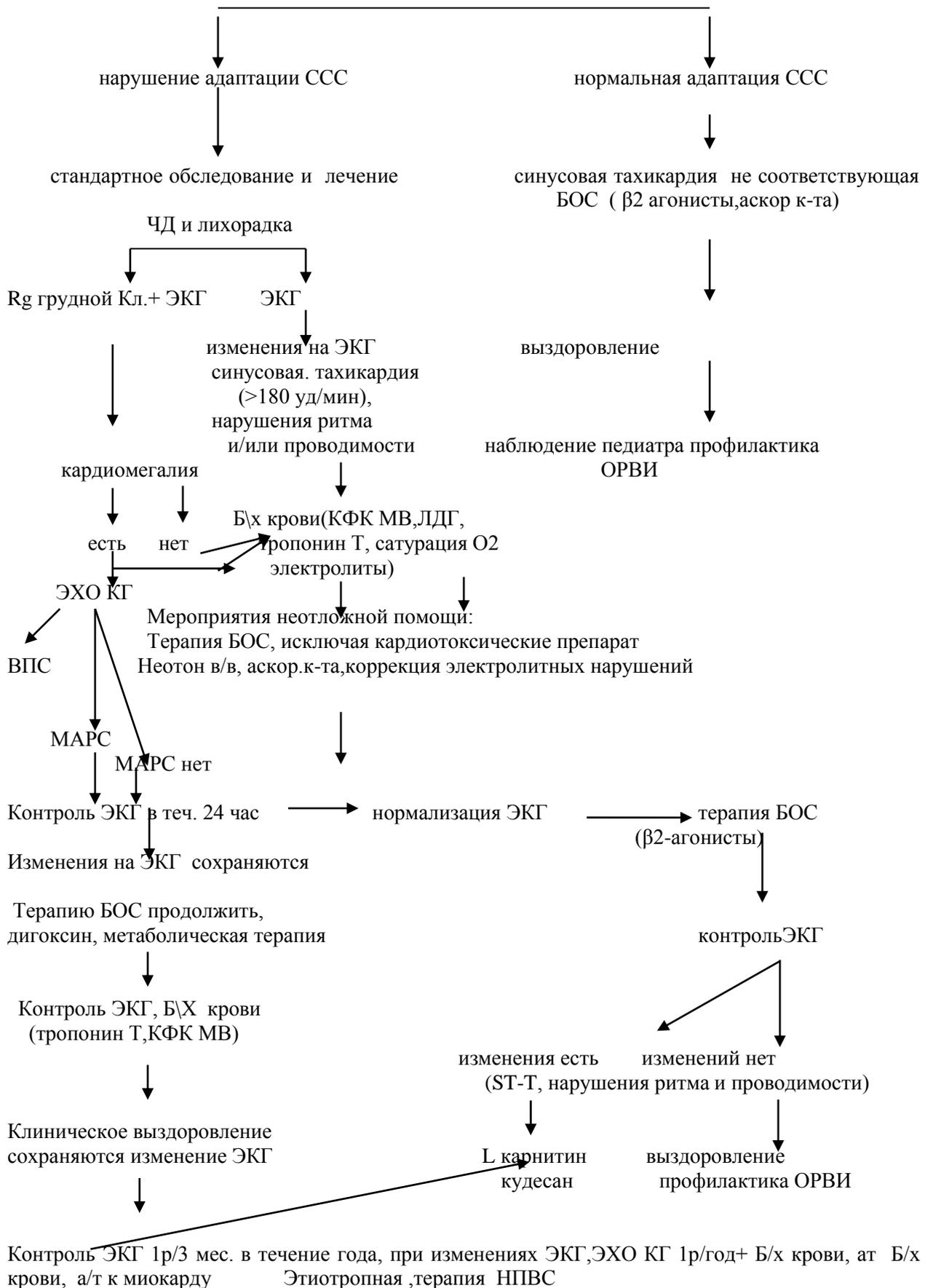
В остром периоде бронхиальной обструкции целесообразно проведение серологического и вирусологического обследования, что позволит на ранних этапах заболевания определить вероятность развития сердечно-сосудистых изменений.

Доказана необходимость оценки состояния сердечно-сосудистой системы при БОС инфекционного генеза у детей раннего возраста, которая предусматривает определение характера адаптации сердечно-сосудистой системы в зависимости от степени острой гипоксии.

Выявленные нарушения ритма и проводимости, процессов реполяризации в миокарде в острый период бронхиальной обструкции, диктуют необходимость проведения ЭКГ мониторинга в периоде реконвалесценции и в катамнезе, кратность которого определяется характером электрофизиологических нарушений в острый период заболевания.

Предложена методика прогнозирования характера развития нарушений деятельности сердечно-сосудистой системы при острой бронхиальной обструкции инфекционного генеза у детей раннего возраста, основанная на особенностях перинатального анамнеза, анамнестических данных, этиологии, клинической картине, лабораторных и электрофизиологических показателях. Стойкие электрофизиологические нарушения в миокарде после перенесенного острого респираторного заболевания с обструктивным бронхитом, наличие признаков нарушения адаптации сердечно-сосудистой системы в острый период бронхиальной обструкции являются основанием для исследования антикардиальных антител с целью определения дифференцированной терапии.

АЛГОРИТМ ДЕЙСТВИЙ ПРИ ОСТРОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ ОБСТРУКЦИИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА



ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

Произведения Президента Республики Узбекистан.

Основная литература.

1. Авдеев С. Н. Дыхательная недостаточность: определение, классификация, подходы к диагностике и терапии. Респираторная медицина. Под ред. А.Г. Чучалина. М.: ГЭОТАРМедиа, 2017, 2: 658-668.
2. Овсянников Д.Ю., Дегтярев Д.Н., Корсунский А.А. и др. Респираторно-синцитиальный вирусный бронхолит у недоношенных детей в клинической практике. Педиатрия, 2014, 93 (3): 34-40.
3. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» М.: Оригинал-макет, 2017: 184.
4. Castro-Rodriguez JA et al. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. Am J Respir Crit Care Med, 2015, 162: 1403-1406.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА.

5. Авдеев С.Н., Авдеева О.Е. Бронхиолиты.-В кн.: Респираторная медицина. Под ред.А.Г.Чучалина.-М.:ГЭОТАР-Медиа.2007.-Т.1.-С.749-758.
6. Аронов Д.М.,Лупанов В.П. Функциональные пробы в кардиологии. МЕД-пресс-информ.-2003.-295с.
7. Анцупова Е.С., Егоров Д.Ф., Воронцов И.М. Клинико-морфологические аспекты А-В блокад у детей // Вестник аритмологии. 2012.-№25.-С.104.
8. Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Чирейкин Л.В. и др
9. П.Белова Н.Р.Нарушение ритма и проводимости при дилатации сердца у детей Автореф. дисс.д.м.н.- Москва.,2005,-48с.
10. Белова Н.Р., Шиляев Р.Р.Нарушения ритма сердца./В кн. «Избранные лекции по педиатрии» под ред. Баранова А.А.-М.: Издательский дом «Династия»,2005.-С.218-227.
11. Классификация клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей. М.: РРО, 2009: 18.

12. Блохин Д.Ю. Программированная гибель клеток: путь от индукции до исполнения. //Патогенез,-2003-,N2,-С.25-33.
13. Бобин А.Н. Инфекционный миокардит: основы клинической и морфологической диагностики // Военно-медицинский журнал.2001.-№4-С.39-43.
14. Бойцов С.А., Дерюгин М.В. Современные возможности диагностики неревматических миокардитов. //Consilium mtdicum. 2002.-Т.4,№3 С. 117124.
15. Бойцова Е.В. Облитерирующие бронхиолиты у детей. В кн.: Хроническая обструктивная патология легких у взрослых и детей. Руководство для врачей. Под редакцией проф. А.Н.Кокосова.-СПб.:Спец.Лит., 2004.-с.285-302.
16. Бронхиты у детей. Под ред.В.К. Таточенко.-М., 2004,-94с.
17. Булгакова В.А., Сенцова Т.Б., Балаболкин И. И. Роль респираторно -вирусных инфекций в развитии воспаления дыхательных путей при бронхиальной астме у детей. //Материалы IX Съезда педиатров России, М.-2001-С. 515-6.
18. Вейн А.М. Вегетативные расстройства. Клиника, диагностика, лечение. -М.Медицина,- 1998. С.452.
19. Вельтищев Ю.Е. Становление и развитие иммунной системы у детей, иммунная недостаточность. Иммунодиатезы. // Приложение к журналу Российский вестник перинатологии и педиатрии. Лекция для врачей -1998.-№21. -79с.
20. Воронин С.В. Особенности ммуновоспалительного синдрома у больных неревматическими миокардитами при наличии у них внутриклеточных инфекционных патогенов: Автореф.дис.канд.мед.наук - Сп.б.2003-.21с.
21. Воронцов И.М. Пропедевтика детских болезней. Учебное пособие -М,Медицина.- 2000.-248с.

22. Гавалов С.М. Гиперреактивность бронхов как один из ведущих патофизиологических механизмов в возникновении рецидивов бронхолегочных заболеваний у детей, перенесших пневмонию или ОРВИ. //Детский доктор -1999-, С. 19.
23. Гавалов С.М., Сондюрина Е.П., Елкина Т.Н. Клинико-эпидемиологические параллели и вопросы гиподиагностики БА у детей. //Аллергология-1999-, №2, -С.8-13.
24. Гаврюшова Л.П. Пароксизмальная тахикардия у детей .Пособие для врачей,- М.-1999.- 18 с.
25. Гаращенко М.В. Новые технологии в медикаментозной профилактике острых респираторных заболеваний у детей школьного возраста в условиях мегаполиса. Автореферат дисс. к.м.н. -Москва 2007.-23с.
26. Геппе Н.А., Ревякина В.А. Новые международные рекомендации по бронхиальной астме у детей PRACTAIL. //Атмосфера. Пульмонология и аллергология.-2008.-№1 .-С.60-68.
27. Гнусаев С.Ф. Значение малых аномалий сердца у здоровых детей и при сердечно-сосудистой патологии по данным клинико-эхокардиографических исследований: Автореф. Дисс. докт. мед. наук.- Москва 1996.-53с.
28. Гурьева Л. Л Эффективность метаболической терапии Миокардиодистрофии у детей с сердечно-сосудистой патологией на фоне заболеваний органов дыхания. //Материалы VI Всероссийского конгресса кардиолога.-М.-2010-С.396.
29. Дзис М.С. Клинико-функциональные аспекты малых аномалий развития сердца у детей с вегетативной дистонией. Автореф. дисс.к.м.н.- Москва, 2006.-23с.
30. Демин В.Ф., Ключников С.О., Котлукова Н.П., Щербакова М.Ю. Лекции по педиатрии.- РГМУ, Москва-2004- 416с.
31. Дерюгин М.В., Бойцов С.А. // Хронические миокардиты -СПб, Сотис. 2005-286с.

32. Домницкая Т.М., Сидоренко Б.А. Результаты патологоанатомического исследования аномально расположенных хорд левого желудочка сердца // Кardiология, - М., Медицина 1997- № 10. С.45-48.
33. Дондурей Е.А., Осидак Л.В., Головачева Е.Г. и др. Эффективность Анаферона детского при смешанных инфекциях у детей // Детские инфекции 2006.- №1 - С.55-60.
34. Дюжаков А.А. Влияние внутриутробного инфицирования на формирование врожденной патологии сердечно-сосудистой системы у детей. // Материалы VI Всероссийского конгресса кардиолога.-М.-2010. С.438.
35. Духанин А.С., Лукьянов С.В., Середа Е.В., Лукина О.Ф. Оптимизация показаний к терапии препаратами теофиллина у детей с бронхообструктивным синдромом. // Фарматека. -2001- ; № 6-С.30-34.
36. Зайцева М.Л. Особенности клиники, диагноз и некоторые аспекты лечения бронхообструктивного синдрома у детей раннего возраста. Дисс. д-ра мед наук, Москва-1998-, с.270.
37. Зайцева О.В. Бронхообструктивный синдром у детей. Вопросы патогенеза, диагностики и лечения. Пособие для врачей. М.-2005- 45с.
38. Ивановская Т.Е, Зайратьянц О.В., Леонова Л.В., Волощук И.Н. Патология тимуса у детей. С-Пб, -1996-, 242с.
39. Иванов В. А. Состояние здоровья часто болеющих детей и дифференцированный выбор методов их оздоровления в условиях специализированного санатория. Автореферат дис. к.м.н., -Москва.2007-23 с.
40. Каганов С.Ю. Бронхиальная астма у детей и ее классификация. В кн.: Бронхиальная астма у детей (под ред. С.Ю. Каганова). М.- 1999.-С. 1226.
41. Кадагидзе З.Г. Цитокины Практическая онкология, -2003-т.4, №3, -с. 131138.

42. Кадымов Н.А. Клинико-ультразвуковая характеристика сердечнососудистой системы при бронхиальной астмы у детей. Автореф. дисс.к.м.н. Москва.2009.-24с.
43. Кактурский Л.В. Внезапная сердечная смерть (клиническаяморфология)-М.Медицина.-2000-127с.
44. Кантермирова М.Г., Дегтярева Е.А. Состояние сердечно-сосудистой системы и спектр гетерофильных антикардиальных антител у детей с соматическими заболеваниями на фоне хламидийной и микоплазменной инфекций.//Педиатрия -2008. Том 87 ,№2 - С.41-46.
45. Капелько В.И. Активные формы кислорода, антиоксиданты и профилактика заболеваний сердца.// Русский медицинский журнал -2003. - Т.11, №21 -С.1185-1188.
46. Кельмансон И.А., Образцова Г.И. Особенности роста и функции сердца у детей первого года жизни, родившихся с малой массой тела. Перинатологические грани репродуктологии и детской гинекологии. Под ред.Ю.А.Гуркина.-С-Пб.,-1997-, С.51-53.
47. Ким Дьюс-0 , Мюллер И.У. Факторный. Дискрименантный и кластерный анализ Перевод с англ.М.,- Финансы и статистика -1989- С.78-137.
48. Климова С.В., Пинегин Б.В., Кулаков А.В., Комарова И.А. Особенности гуморального иммунитета у часто и длительно болеющих людей.// Иммунология. 1997, -№3. - С.50-52.
49. Ключникова С.О., Болдырев С.В. Часто болеющие дети.
50. Лекции по педиатрии. Болезни органов дыхания.- Т.5.Под ред. В.Ф.Демина,С.О.Ключниковой., Г.А. Самсыгиной,, О.В. Зайцевой.-2005.1. С.250-269.
51. Коган А.Х., Кудрин А.Н., Лосев Н.И., Кактурский Л.В. Свободнорадикальные перекисные механизмы патогенеза ишемии миокарда и их фармакологическая регуляция.// Патологическая физиология и экспериментальная терапия.-2002-Ж-С.15-17.

52. Колобухина Я.М. Вирусные инфекции дыхательных путей.//РМЖ,-2005-т.8,- № 4-С.205-208.
53. Кондратьев В.А.Нарушение адаптации сердечно-сосудистой системы у детей с хроническим бронхитом,// Педиатрия, -2000-,№4,-С.31-33..
54. 56. 1. Коровина Н.А., Чебуркин А.В., Овсянникова Е.М. Использование β 2 агонистов короткого действия при бронхообструктивно синдроме у детей раннего возраста//Материалы III конгресса педиатров. – М.,– 1999. –С. 80-81.
55. Коровина Н.А.,Захарова И.Н. Анемия у детей: современные подходы к коррекции // Руководство для врачей М.-2004- С.60-70.
56. Коровина Н.А. Тарасова А.А., Творогова Т.М., Гаврюшова Л.П. Клиническое значение малых аномалий развития сердца у детей. // Лечащий врач, -2005-№4.- С.57-60.
57. Котлукова Н.П. Неонатальная кардиология (под ред.Белозерова Н.М.)-М.-1999-120с.
58. Кравцова Л.А., Школьников М.А., Калинин Л.А. Антиоксиданты в практике детского кардиолога-аритмолога //МНИИ Педиатрии и детской хирургии-М -2008-22с.
59. Кривелевич Н.Б. Нарушения ритма сердца у детей школьного возраста с пролапсом митрального клапана и аномально расположенными трабекулами левого желудочка. Автореф дисс.к.м.н.- Оренбург. 2001.-35с.
60. Куличенко Т.В., Климанская Е.В., Лукина О.Ф., Балыдина Г.Н. Дифференциальная диагностика бронхиальной астмы у детей раннего возраста.// Русский вестник перинатологии и педиатрии, -2000- т. 45 -№ 6,- С.25-30.
61. Кузьменок О.И., Беляков И.М., Ярилин А.А., Клетки стромы тимуса. Тимусное микроокружение, // Институт иммунологии М.З. России. М. -1992.

62. Куприна Н.П., Кокорева С.П., Семенченко Л.В. и др. Клинико-лабораторная эффективность препарата «Анаферон детский» в комплексном лечении часто болеющих детей. // Детские инфекции 2005. -№3 - С.54-57.
63. Кушаковский М.С. Метаболические болезни сердца (миокардии, миокардозы, миокардиодистрофии, кардиомиопатии) -СПб, -2000-,С. 127.
64. Кушаковский М. С. Фибрилляция предсердий (причины, механизмы, клинические формы, лечение и профилактика). СПб.: ИКФ «Фолиант», 1999.- 176 с.
65. Кушнир С.М., Антонова Л.К. Вегетативная дисфункция и вегетативная дистония.-Тверь.-2007.
66. Леонтьева И.В., Сухоруков В.С., Ключников С.О. Митохондриальная дисфункция при кардиопатиях у детей. В книге Лекции по педиатрии,кардиология,т.4, М.-2004.-С.399-413.
67. Леонтьева И.В., Лебедькова С.В.Миокардиодистрофия у детей и подростков -М.- Медицина-2005.113 с.
68. Шабалов Н.П. Неонатология., Сп-б,-2000-180 с.
69. Шабалов Н.П. Детские болезни.-Т.1-СПб:Питер.-2008.-С.365-395.
70. Шиляев В.В. Синдром вегето-висцеральных дисфункций у младенцев и его влияние на течение бронхообструктивного синдрома.// Российский педиатрический журнал-1999.- №1.С.11-16.
71. Школьникова М.А., Кравцова Л.А. Физиология и патология сердечнососудистой системы у детей первого года жизни.-М.-2002- 160с.
72. Школьникова М.А. Жизнеугрожающие аритмии у детей-М.-1999-250с.
73. Школьникова М.А. Сердечно-сосудистые заболевания детского возраста на рубеже XXI века.// Consilium Medicum 1999.-Том 1-№ 6.
74. Шматкова Ю.В. Клиническое значение динамики содержания тропонина I, миоглобина и цитокинов при хронической сердечной недостаточности у детей. Автореф.дисс.к.м.н.-Москва,-2006-,24с.

75. Щеплягина Л.А, Маслова О.И., Римарчук Г.В. с соавт. Витамины и минералы для роста и развития детей.// Consilium medicum.Педиатрия, приложение -2005-№2.-С.68.

76. Шульдякова О.Г., Романцов М.Г. Экстренная профилактика гриппа и ОРЗ. Информация для врачей, Сп-б. -2005. -С.13-15.

77. Ярилин А.А. Апоптоз: природа феномена и его роль в норме и патологии//Актуальные проблемы патофизиологии. Под ред.Б.Б. Морозова-М:Медицина , -2001 .-С 13.

ЗАРУБЕЖНАЯ ЛИТЕРАТУРА.

78. Crawford M.H., Bernstein S.J., Drrdwanian P.C. et al ACC/AHA guidelines for ambulatory electrocardiography: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Assotiation Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the Guidelines for ambulatory electrocardiography). // J.Am. Cardiol., 1999.34:912^48.

79. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task force of European society of Cardiology and the North American Sociaty.// Circulation, 1996. V,93№5.P.1043.

80. Keck E.W., Erode P., Bruns H. A. et al Padiatrische Kardiologie. Leipzig: Earth, 1997.-298 S.

81. Khan M.G. Быстрый анализ ЭКГ. Пер. с англ. СПб. М.: "Невский Диалект" "Издательство БИНОМ", 2000. 286 с ил.

82. Lange L.G., Schrener G.F. Immun mechanisms of cardiac disease. N Engl J Med 1994; 330:1129-35.

83. Mason J.W., OConnell J.B., Herskowitz A., Rose N.R., McManus B.M., Billingham M.E., Moon Th.E. A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis N. Engl. J. Med. 1995. Vol. 333. P. 296-725.

84. Mirkinson L. The diagnosis of rheumatic fever PEDIATR. Re v. 1998. V. 19,№9.-P. 310-1.

85. Muller A., Geissler W. Virusmyocarditis Eine Ubersicht. L. Klin. Med. 1990. Bd. 45, 2. S. 103-106.

86. Nakagawa M., Sato A., Okagawa H., Kondo M., Okuno M., Taramatsu T. Detection and evaluation of asymptomatic myocarditis in schoolchildren: report of four cases *Chet.* 1999. Vol. 116. P. 340-345.
87. Olinde K.D., O'Connell J.B. Inflammatory heart disease: pathogenesis, clinical manifestations, and treatment of myocarditis. *Annu Rev Med* 1994; 331:1564-75.
88. Pinamonti B., Alberti E., Cigalotto A., Dreas L., Salvi A., Silvestri P., Camerini F. Echocardiographic findings in myocarditis. *Amer. J. Cardiol.* 1988, 62 4 P
89. Schmaltz A.A., Demel K.P., Kallenberg R., Neudorf U., Kandolf R., Klingel K., Boltmann. Immunosuppressive therapy of chronic myocarditis in children: three cases and the design of a randomized prospective trial of therapy *Pediatr. Cardiol.* 1998. Vol. 19. P. 235-239.
90. Schwartz P.J., Moss A.J.: Diagnostic criteria for the long QT syndrome. An update//*Circulation.* 1993.-Vol. 88 P 782.
91. Stastny B., Leonhardt-Horti H., Hagel K.J., Schranz D. Fulminant diphtheria myocarditis in an unvaccinated preschool child *Klein. Pediatr.* 1
92. Stiller B., Dohnert I., Wenig Y.G., Henning E., Hetzer R., Lange P.E. Children may survive severe myocarditis with prolonged use of biventricular assist devices *Heart.* 1999. Vol. 82. P. 237-240.
93. Task Force of the European Society of Cardiology and North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart Rate Variability. Standards of Measurements, Physiological Interpretation, and Clinical Use. *Circulation.* 1996.-V.93.-№5.-p. 1043-1065.