

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

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН**

**САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ**

*На правах рукописи*  
**УДК616.24-002.036.11.831.-009.11.053-4**

**Базарова Азиза Кабилджановна**

**МАГИСТРСКИЙ НАУЧНЫЙ ПРОЕКТ НА ТЕМУ:  
ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ОСТРОЙ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ  
ГРУДНОГО ВОЗРАСТА НА ФОНЕ ГИПОКСИЧЕСКИ-  
ИШЕМИЧЕСКУЮ ЭНЦЕФАЛОПАТИЮ.**

**Шифр 5А 720201 по специальности педиатрия**

**Диссертация на соискание академической степени магистра**

**Научный руководитель: к.м.н. доцент Р.Р.Рузиев**

**САМАРКАНД-2010г**

# ОГЛАВЛЕНИЕ

Список условных сокращений-----	4
Введение-----	5
Глава 1. Обзор литературы-----	8
1.1. Современные аспекты этиопатогенеза острой пневмонии у детей перенесших ППЦНС-----	8
1.2. Роль иммунной системы в развитии пневмонии у детей перенесших ППЦНС-----	11
1.3. Клинико-неврологические аспекты пневмонии у детей перенесших ППЦНС-----	14
1.4. Лечение детей с пневмонией на фоне перенесенной гипоксии-----	17
Глава 2. Материалы и методы исследования-----	23
2.1. Клиническая характеристика обследованных больных-----	23
2.2. Оценка нервно-психического развития обследованных детей-----	24
2.3. Клиническая нейросонография -----	25
2.4. Иммунологические исследования-----	25
Глава 3. Клинико-нейрофизиологические особенности обследованных детей-----	27
3.1. Клинико-неврологическая характеристика обследованных детей-----	27
3.2. Основные клинико-нейросонографические показатели обследованных больных-----	28
3.3. Состояние соматического статуса у обследуемых больных-----	31
Глава 4. Динамика показателей клеточного и гуморального иммунитета у обследуемых больных в зависимости от тяжести состояния и методов лечения-----	36
4.1. Изменение клеточного и гуморального иммунитета у детей с пневмонией без поражения и с поражением ЦНС-----	36

4.2 Оценка эффективности лечения детей с пневмонией без поражения ЦНС-----	42
4.3.Оценка эффективности лечения детей с пневмонией с поражением ЦНС-----	47
Заключение -----	56
Выводы-----	65
Практические рекомендации-----	66
Список литературы-----	67

## СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ВЧГ- внутричерепная гипертензия

ВУИ- внутриутробная инфекция

ГИЭ- гипоксико-ишемическая энцефалопатия

ДЦП- детский церебральный паралич

ДГ- доплерография

КТ- компьютерная томография

МРТ- магнитно-резонансная томография

НСГ- нейросонография

ППЦНС- перинатальное поражение центральной нервной системы

ПМР- психомоторное развитие

РКТ- рентгено-компьютерная томография

УГХ- урогенитальный хламидиоз

ФПН- фетоплацентарная недостаточность

ЦНС- центральная нервная система

ЭхоЭГ- Эхо-энцефалография

ЭЭГ- электроэнцефалография

## Введение.

**Актуальность проблемы.** Несмотря на достижение глобальных успехов в изучении патогенеза и совершенствование методов профилактики и терапии пневмонии у детей грудного возраста, до настоящего времени остается важнейшей задачей педиатрии.(1,2,4,5,7,13,14,35,65,66,71,72,73,110).

Согласно современным представлениям течение и исход пневмонии зависит от функционального состояния ЦНС, особенно на фоне перенесенных перинатальных его поражений (ППЦНС) (3,4,7,8,9,15,17,25,26,44).

Основным универсальным фактором в патогенезе пневмонии, как и перинатальных поражений центральной нервной системы (ППЦНС) у детей грудного возраста является гипоксия (3,10,12,34,44,56,57,59,61,72,92,96).

По данным (3,10,12,59,61 ) основная часть перинатальных поражений головного мозга формируется непосредственно под влиянием гипоксии, когда она выступает в качестве причинного фактора.

В настоящее время отсутствуют надежные данные, доказывающие, что изолированная гипоксия может вызвать острое необратимое повреждение головного мозга. Ряд авторов (23,26,33,50) указывают, что в генезе перинатального повреждения головного мозга причиной является не изолированная системная гипоксия, а церебральная ишемия, обусловленная окклюзией артериальных первичных сосудов вызывающих отек и набухание головного мозга.

Следовательно, вопрос генеза отека и набухания головного мозга при гипоксемии остается дискуссионным. Необходимо отметить, что одним из основных методов диагностики гипоксически – ишемических повреждений головного мозга является эхоэнцефалография и нейросонография.

Доказано, что расстройства функции ЦНС – неизменный спутник пневмонии, который значительно отягощает клиническое течение и исход данной патологии.(7,13,25,35,45).

Многие авторы считают, что одной из основных причин неблагоприятного исхода пневмонии у детей грудного возраста с перинатальным поражением ЦНС является поздняя диагностика заболевания, затрудняющая оценку прогноза и эффективности своевременно проводимой терапии.

В настоящее время в литературе имеется достаточно большое число публикаций, (9,10,11,17,37,46,50) посвященных изучению перинатальных повреждений ЦНС у новорожденных, родившихся с осложненным течением беременности и родов.

В доступной литературе отсутствуют данные, посвященные разработке прогностических критериев, позволяющих оценить тяжесть состояния, тактику лечения и исход пневмонии у детей грудного возраста перенесшей гипоксически-ишемическую энцефалопатию.

#### **Цель исследования:**

Анализ диагностики, клинико-лабораторных и функциональных тестов в оценке тяжести состояния и разработка современных методов терапии острой пневмонии у детей, перенесших ППЦНС.

#### **Задачи исследования:**

1. Изучить особенности течения острой пневмонии у детей грудного возраста, перенесших ППЦНС на фоне ГИЭ.

2. Изучить диагностические возможности острой пневмонии у детей грудного возраста, перенесших ГИЭ на основании анамнестических, клинико-инструментальных исследований (ЭХОЭГ, НСГ).

3. Обосновать эффективность влияния Энцефабола и Виферона на показатели Т- и В- лимфоцитов и иммуноглобулинов А, М, G при лечении острой пневмонии, перенесших ГИЭ.

#### **Научная новизна:**

Установлена эффективность применения Энцефабола и Виферона на показатели иммунитета при острой пневмонии перенесших, ГИЭ. Выявленные патологические сдвиги со стороны ЦНС на фоне острой

пневмонии, что является диагностическим критерием в лечение и прогноза пневмонии.

**Практическая значимость результатов исследования:**

Использование научных исследований в практической деятельности врачей ВОП, неврологов, педиатров, позволяет уменьшить процент летальности и инвалидности среди детей данной группы.

**Апробация работы:**

Основные фрагменты диссертационной работы доложены на: Научно-практической конференции молодых ученых (Самарканд 2008-2010), научно-практической конференции «Медико – биологические основы формирования здоровья детей и подростков» (Ташкент 2008), 63-й научной конференции студентов-отличников (Самарканд, 2009), на заседании межкафедрального совещания от 26 апреля 2010 года.

**Опубликованность результатов:**

По материалам диссертации опубликовано 9 научных работ: 3 журнальные статьи и 6 тезисов в зарубежных и республиканских научных журналах и сборниках.

**Структура и объем диссертации:**

Диссертация изложена на 81– страницах компьютерного текста. Состоит из введения, обзора литературы, главы материалы и методы исследования, из 2-х глав результатов собственно исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 110 источников. Диссертация иллюстрирована 6 таблицами, 5 рисунками. Библиографический указатель включает 91 отечественных и 19 зарубежных авторов.

# **Глава 1. Обзор литературы.**

## **I.1. Современные аспекты этиопатогенеза острой пневмонии у детей перенесших ПИЦНС**

В структуре заболеваемости и смертности детей грудного возраста острая пневмония по прежнему занимает одно из первых мест.(1,2,14,35,60,66,110). Несмотря на значительный прогресс в разработке новых и эффективных противомикробных лекарственных средств, вопросы успешной терапии бронхолегочных заболеваний, в частности острой пневмонии продолжают сохранять свою актуальность (2,4,5,35,71,73).

Это связано с высокой частотой развития серьезных бактериальных осложнений отягощенных различными перинатальными поражениями ЦНС.

По данным Зелинской Д.К.,2000 (41) отмечено увеличение частоты заболевания органов дыхания, что составляет 50-60% всей заболеваемости детей грудного возраста. В течение последних 20-30 лет реальная заболеваемость пневмонией у детей грудного возраста существенно не снизилась. При этом отмечена прямая зависимость уровня заболеваемости от социально-экономического положения семьи и страны проживания в целом. Так, в развитых странах частота случаев пневмонии у детей, практически в 3-5 раз меньше (3-4% всего), чем в развивающихся странах (10-20% в году).

В структуре детской инвалидности они составляют около 50%, из них 70-80% случаев обусловлено перинатальными факторами (5,9,12,17). По данным (3,10,19,61) среди многочисленных факторов, повреждающих головной мозг плода и новорожденного особое место занимает гипоксия .

По данным ВОЗ (2006), в мире летальность при осложненных формах тяжелой пневмонии (нейротоксикоз II – III степени) колеблется от 20 до 35% на 1000 детей 1 года жизни.

По литературным данным у нас в Узбекистане при тяжелой бронхопневмонии с осложнениями исходов среди новорожденных и детей первого полугодия жизни составляет около 18-20%, в половом аспекте смертельные исходы у мальчиков наблюдается значительно чаще (54%), чем у девочек (46%) (12,13,14

Некоторые исследователи считают, что пневмония у детей может быть первично-вирусной этиологии.(14,65,66). Свою точку зрения они мотивируют тем, что в 50-60% случаев наличие выделенных бактерий сопутствовало обнаружению вирусов в клетках эпителия носоглотки.

По данным В.К.Таточенко, 1997 (71) вирусная инфекция является причиной пневмонии в 37,1 % случаев. Эти данные подтверждает Л.В.Козлова и соавторы 2005 (46). Следует отметить, что в последнее время увеличилась частота пневмонии, возбудителями которых могут быть различные бактерии и микроорганизмы (стафилококки, стрептококки, протеи, клебсиеллы. хламидии, микоплазмы и т.д.), однако 85-90% пневмонии имеют бактериальную этиологию (46,70).

Необходимо отметить, что у детей до 6 месяцев около 50% пневмоний имеет внутри больничное происхождение, тогда как внебольничные пневмонии относительно редки. У детей от 6 месяцев до 3 лет наиболее чаще возбудителями пневмонии является пневмококк. (5,13,14,66).

В исследованиях М.С.Абдуллаходжаевой и соав. . 2000 (1) установлено, что из 60% случаев острой пневмонии у детей до 1 года вирусная этиология выявлена в 22,5%, вирусно-бактериальная в 42,1%, бактериальной в 35,2%. Причем, возбудителями первичных острых пневмоний вирусно-бактериальной природы были чаще ассоциации респираторных вирусов и грамположительных бактерий ( стафилококк, синегнойная палочка).

Немаловажное значение в этиологической структуре пневмонии приобретают патогенные грибы. По сведениям многих исследователей (7,8) частота грибковых пневмоний возросла с 9,3% до 18,4%.

Следовательно, пневмония у детей является полиэтиологическим заболеванием, течение и тяжесть состояния несомненно зависит от реактивности организма и от ее преморбидного фона и вирулентности микроорганизма. Общеизвестно, что отягощенный преморбидный фон и пограничные состояния способствуют ослаблению иммунного ответа на различные причинные факторы.

В.А.Алимовым и соав. 2004 (3) отмечено атипичное течение пневмонии в раннем неонатальном и грудном периоде, что объясняется воздействием неблагоприятных факторов на внутриутробное развитие плода.

Согласно данным (34,44,57,61,79) литературы, пневмония развивается чаще у детей, перенесших кислородное голодание мозга. Несомненно, перенесенная внутриутробная гипоксия плода является повреждающим фактором на ЦНС, особенно у недоношенных и детей грудного возраста, когда ЦНС еще не сформирована.

Как указывает К.Р.Дильмурадова (2008) гипоксически-ишемические энцефалопатии являются следствием воздействия антенатальных факторов у 69% детей, интернатальных – у 6%, сочетанных – у 25%.Автором обследованы 62 новорожденных с перинатальными повреждениями ЦНС. При этом было отмечено, что причинами ППЦНС были респираторный дистресс синдром у 10 (15%), внутрижелудочковые кровоизлияния у 3 (4,8%), недоношенность у 48 (77,4%), судорожного синдрома у 10 (16%).

Ш.А.Жалилов в соав.2008 (39) наблюдая 85 детей от рождения до 4 лет при комплексном соматическом неврологическом НСГ обследовании установили причинами ППЦНС- патологическое течение беременности-гестоза в 11,7 %, заболевания матери- соматические (анемия, хронический пиелонефрит, хронический тонзиллит, варикозное расширение вен, гипертоническая болезнь) в 38,25%, гинекологические (кольпит, эрозия

шейки матки, эндометриоз) в 6,19%, острые респираторные- в 15,96%, неврологические (церебральный арахноидит, эпилепсия, аномалия сосудов мозга) в 1,7%.

Следует отметить, что врожденные пороки сердца несомненно могут быть причинами развития ППЦНС. Сердечная недостаточность дает грубое нарушение кровообращения головного мозга, приводящего к его гипоксии и нарушению общей и церебральной гемодинамики.

Следовательно, основная часть перинатальных поражений головного мозга формируются непосредственно под влиянием гипоксии, когда она выступает в качестве причинного фактора, что и отягощает течение различных соматических и инфекционных заболеваний, в частности пневмонии у детей грудного возраста.

Под влиянием гипоксии возникают гемодинамические нарушения прежде всего микроциркуляторном русле. Сосуды утрачивают тонус и переполняются кровью, повышаются их проницаемость. Жидкая часть крови выходит в окружающие ткани, развиваются отёк и дистрофические изменения в клетках всех органов и систем.

## **1.2. Роль иммунной системы в развитии пневмонии у детей перенесших ППЦНС.**

Известно, что дети из группы часто болеющих, представляют собой контингент с «поздним стартом иммунной системы». Так, если в норме постнатальная перестройка структуры иммунитета в единую функциональную систему заканчивается к году –полтора, то, среди часто болеющих детей, этот феномен может иметь место к 3 и более годам(Стефан Д.В.2007) т.е. часто болеющие дети характеризуются состоянием напряженной адаптации или дезадаптации со стороны системы иммунитета (Маткаримова А.А.2001). Наряду с этим получило четкое обоснование положение о том, что ведущим функциональную активность иммунной

системы, является нервной система. Соответственно дети с пораженной нервной системой за счёт гипоксии имеют низкий нормы устойчивости организма к инфекционным агентам.

Изучение морфофункционального состояния иммунной системы при пневмониях у детей первого года жизни показало, что в ответ на внедрение патогенных микроорганизмов происходит мобилизация адаптационных сил организма и в первую очередь повышение функции гипофиза и коры надпочечников. В ответ на это усиливается миграция иммунокомпетентных клеток из органов иммуногенеза, в конечном итоге приводящая к их атрофии. Имеются мнения и о том, что высокий уровень глюкокортикоидов, по всей вероятности, нарушает кооперативный ответ Т- и В- клеток. Это проявляется слабой реакцией бласттрансформации, нарушением созревания лимфоцитов, сопровождается увеличением в периферической крови незрелых форм Т-клеток и снижением тималинообразующей функции тимуса.

В связи с этим, тяжелые формы острых пневмоний у детей следует рассматривать как маркер несостоятельности Т- и В –звеньев иммунитета, вспомогательных клеточных и гуморальных механизмов.

По данным Т.Н.Самаль, 2004 (68) достоверного снижения уровня Ig G, Ig A, Ig M у детей с острой и затяжной пневмонией не выявлено, что свидетельствовало о слабой функциональной активности В-лимфоцитов у этой категории больных.

Другие авторы (76,77,80) у больных с не осложненной формой пневмонии наблюдали повышение содержания сывороточных иммуноглобулинов Ig G, Ig A, Ig M, что расценивалось как способность организма ребенка осуществлять гуморальную защиту в ответ на антигенное воздействие, каковым является возбудитель вирусной или бактериальной природы, причем указанные сдвиги выраженные были у детей старшей возрастной группы. Это в значительной мере подтверждает положение о том, что состояние иммунологической реактивности ребенка в известной степени определяется уровнем иммунокомпетентных клеток лимфоидного

аппарата. Особенностью состояния гуморального звена иммунитета у больных осложненной формой пневмонии явилось его более вялая реакция на острый воспалительный процесс в бронхиальной системе, чем при не осложненном течении заболевания.

В последние годы выполнены исследования реакций иммунитета при пневмонии, учитывающих влияние таких факторов как сезонность, тяжесть заболевания, преморбидный фон.

Течение и исход пневмонии определяются компенсаторно-приспособительными реакциями организма, которые представлены образованием функциональной системы, куда в качестве структурных элементов входят первичный воспалительный очаг, лимфоидные органы и эндокринные железы. В основе образующейся функциональной системы лежит установление взаимодействия между воспалительным очагом, лимфоидными и эндокринными органами, что проявляется возникновением между ними многочисленных корреляционных связей.(47,66,77,80).

Системное исследование морфологии иммунных и эндокринных органов при инфекционном процессе (9,11), показало, что развитие гнойно-воспалительного процесса сопровождается выраженными изменениями лимфоидных и эндокринных органах. Они проявляются в повышении макрофагальной активности синусов лимфатических узлов, селезенки, накоплении иммуноглобулин синтезирующих плазматических клеток, бласттрансформации лимфоцитов, усилении процессов миграции лимфоцитов. В эндокринных железах наблюдаются дегрануляция хромофильных и особенно хромофобных клеток аденогипофиза, делипоидизация и дистрофически-некротические изменения коры надпочечников. В щитовидной железе могут развиваться признаки стимуляции активности с увеличением высоты фолликулярного эпителия ( при локальных воспалительных процессах), так и угнетение его функции ( при сепсисе).

Корреляционный анализ морфометрических показателей выявил, что все описанные изменения изученных органов иммунно-эндокринного комплекса протекают сопряжено друг с другом. При этом выявляются многочисленные внутри- и межорганные связи, что свидетельствует о системной интеграции компенсаторных процессов в лимфоидной ткани и эндокринных железах при инфекционном процессе.

Г.Г.Латипова и соав. 2008 (47) изучая состояние иммунного статуса у 28 детей с бронхопневмонией на фоне перинатального поражения ЦНС, выявили увеличение Ig G, Ig A и тенденцию к снижению Т-хелперов, Т-супрессоров и Ig M. Течение пневмонии оказалось тяжелым с развитием дыхательной недостаточности I - II степени у 44%, с ССН I степени у 21%, обструктивного синдрома у 46%, кардиореспираторного синдрома у 26%. Аналогичные данные указывает Б.Т. Холматова, 2006 (78).

Таким образом, анализ литературных данных показал важность изучения состояния взаимосвязи нервных и иммунных систем при пневмониях у детей, что позволит не только углубить наши представления о патогенезе, но и получить ценную информацию в плане дифференциальной диагностики, тактики лечения и прогноза пневмонии. Вместе с тем, в литературе недостаточно освещается вопрос изучения перинатальных поражений ЦНС и иммунный статус детей, больных пневмонией.

### **1.3. Клинико-неврологические аспекты пневмонии у детей перенесших ППЦНС.**

Проблема перинатальных повреждений ЦНС представляет особый интерес в связи с высоким удельным весом этой патологии в структуре не только неврологических, но и тяжелых последствиях соматических заболеваний (7,9,10,12,86,87). Частота перинатальных патологии в общей популяции составляет от 27 до 70% (16,17,19,26,33,34).

Существует большое количество факторов, влияющих на возникновение перинатальных поражений ЦНС, включая неблагоприятную экологическую обстановку, осложнения беременности и родов. Одним из ведущих антенатальных факторов, вызывающих ППЦНС плода, является фетоплацентарная недостаточность (9,44,67,80,84,107).

Следует отметить, что среди причин поражений головного мозга, приводящих к развитию неврологических осложнений, инвалидности или к летальному исходу, основное место занимает цереброваскулярная патология.

Х.Т.Мухамедова с соав 2004 (50) изучая состояние неврологического статуса у 90 доношенных новорожденных с использованием основных неврологических синдромов, характерных для острого периода перинатального поражения головного мозга выявила преобладания синдрома угнетения у 48 (44,4%) детей, причем он в 2,7 раза чаще встречался у новорожденных, перенесших хроническую внутриутробную гипоксию плода (у 57,1%), чем при острой асфиксии (у 21,1%). Судорожный синдром диагностирован у 22,2% детей перенесших сочетанную перинатальную гипоксию. Автор считает, что тяжесть неврологической картины определяется характером перенесенной перинатальной гипоксии.

Аналогичные данные были получены М.М.Асатуллаевым и соав. 2001 (6). Так, авторами были обследованы 57 новорожденных детей на этапах постнатального развития. У всех обследуемых изучали антенатальный фон беременности по специально разработанному вопроснику, оценивали неврологический статус новорожденных и детей грудного возраста в динамике по показателям НСГ и ЭЭГ. При этом авторами установлен синдром двигательных нарушений и задержка психомоторного и речевого развития которые обнаружены у 8 (22,9%) детей, эпилептиформный синдром у 7 (20%), гипертензионно-гидроцефальный синдром у 10 (28,5%) детей и был обусловлен наружной и внутренней гидроцефалией.

Исходя из результатов своих исследований, авторы констатировали динамичность синдромов острого периода перинатальной гипоксически-

ишемической энцефалопатии с развитием гипертензионно-гидроцефального и судорожного синдрома на более поздних этапах онтогенеза.

Некоторые ученые (54,55,58,82,108) указывают о необходимости клинико-параклинических обследований детей грудного возраста НСГ и ЭЭГ в диагностике ВЧГ. Так проведение НСГ выявлено значительное расширение желудочковой системы головного мозга, увеличение мозговых цистерн, субарахноидальных пространств и пороки развития.

Основываясь на полученных результатах исследований у 226 детей в возрасте до 6 месяцев А.И.Пономарцев с соав.1998(59)утверждают, что данные нейросонографии позволяют прогнозировать особенности к профилактике не только неврологической, но и соматической инвалидности.

Как указывает Л.И.Ильенко с соав.2003 (44) обследованных 85 новорожденных в возрасте от 3 недель до 1,5 лет испытавших хроническую внутриутробную гипоксию и острую гипоксию в родах комплексное УЗИ с применением ДГ (доплерографии) НСГ сосудов головного мозга у новорожденных значительно расширяют возможности ранней диагностики перинатальных поражений ЦНС.

Д.К.Расуловой в соав. 2006 (61) проведено клинико-неврологическое и нейросонографическое обследование 99 детей в возрасте от 5 суток до 2 лет жизни в остром до 1 мес., раннем восстановительном до 4 мес., позднем восстановительном периодах ГИЭ 6 мес.,9мес., 1 год.

Для прогнозирования психомоторного развития (ПМР) обследуемых детей по данным нейросонографии авторами предложено оценивать параметры НСГ по критическим балльным оценкам. Сумма баллов в каждой оцениваемый период указывает на тяжесть патологического периода. Данный анализ модифицированных таблиц по всем параметрам с клинико-неврологическим обследованием позволяет прогнозировать ПМР и исход ГИЭ..

Джурабековой А.Т. и соав 2006 (22,36) изучено поражение ЦНС у детей с внутриутробной хламидийной инфекцией- у 93 детей рожденных от матерей с урогенитальным хламидиозом (УГХ). По данным авторов метод ультразвукового сканирования головного мозга у детей, рожденных от матерей с УГХ, указывает о преобладании у 61,96% переходящих гипоксически-ишемических изменений в виде умеренного неоднородного повышения эхогенности перивентрикулярных зон головного мозга.

Перинатальное поражение ЦНС у 30% новорожденных при внутриутробных инфекциях (клебсиеллы, стафилококки, цитомегаловирусы) отметили (63). Проведенная в динамике НСГ – обнаружила множественные глубокие, грубые поражения мозговой ткани врожденного характера. У обследованных наряду с гипоксически-ишемическими изменениями были выявлены внутрижелудочковые кровоизлияния, перивентрикулярная лейкомаляция, прогрессирующая гидроцефалия, поражение подкорковых структур и вторичная субатрофия левого полушария.

Подытоживая результаты литературных данных по диагностике перинатальных повреждений ЦНС и ее последствий имеется весьма достаточно работ, и они посвящены в основном внутриутробным повреждениям плода, родившимся недоношенными (с учетом гестации) и новорожденных. Работы, посвященные изучению повреждений ЦНС у детей с пневмонией перенесших ГИЭ крайне редки.

#### **1.4.Лечение детей с пневмонией на фоне перенесенной гипоксии.**

В последние годы в связи со значительной распространенностью и неуклонным ростом приобретает особую актуальность проблема лечения гипоксических повреждений головного мозга и их последствий не только у недоношенных новорожденных, но и детей разных возрастов в последующем реабилитационном периоде.

По данным Американской академии педиатров, при тяжелой гипоксически-ишемической энцефалопатии летальность превышает 50%, при этом более половины детей умирают в первом месяце жизни, часть детей с тяжелыми неврологическими нарушениями в младенческом возрасте от интеркуррентных заболеваний (пневмония, сепсис, ОКИ и т.д.).

В республике Узбекистан 38% детская смертность приходится на перинатальный период (37). В связи с активным внедрением в клиническую практику новых медицинских нейровизуализирующих технологий (КТ, МРТ, ЭЭГ, Нейросонография и т.д.) дало возможность прижизненно диагностировать различные структурные повреждения ЦНС плода и новорожденного и определить их прогностическую значимость для дальнейшего нервно-психического развития и при наложении интеркуррентных заболеваний.

Фармаконейропротекция и обеспечение метаболической защиты нейронов с гипоксическими поражениями ЦНС в процессе становления гемостаза, предъявляет особые требования к выбору соответствующих лекарственных препаратов.

Необходимо учесть, что действие применяемых при лечении гипоксически-ишемических энцефалопатий препаратов должно быть направлено на усиление метаболизма нервной клетки. Вместе с тем в детском возрасте крайне нежелательно полипрогматизма, поскольку каждый назначаемый препарат нередко вызывает побочный эффект.

В литературе имеется ряд работ, посвященных различным методам лечения ППЦНС и их последствий. В связи со своеобразием развивающегося организма ребенка в процессе его реабилитации обеспечивается не только восстановление, но и дальнейшее возрастное развитие всех органов и функциональных систем. Основные методологические принципы реабилитации несомненно является раннее начало, индивидуальный подход к ребенку, комплексность и преемственность при проведении реабилитации.(15). Определение второго этапа выхаживания первый этап

реабилитации недоношенных детей, на котором очень важны комплексный подход, разнообразие способов реабилитации, что обусловлено сочетанным характером патологии у детей, родившихся ППЦНС на фоне незрелости основных функциональных систем, часто в сочетании с инфекционно-воспалительными заболеваниями и аномалиями развития. Лечение детей сочетающий нервной и соматической системы должно быть компетентным и включать дифференцированное назначение этиотропных препаратов, мембраностабилизирующих средств, иммуномодуляторов, витаминных препаратов и микроэлементов, дието-, физио-, фитотерапии, оксигенотерапию, дегидратацию и т.д.

Выбор иммуномодулирующих средств требует соблюдения ряда правил, среди которых важнейшими являются иммунологический мониторинг и «селективность» назначения. Предпочтительное назначение препарата «Виферон», в состав которого входят человеческий рекомбинантный интерферон альфа-2 и мембраностабилизирующие средства (токоферола ацетат, аскорбиновая кислота).

Необходимо учитывать, что лечение детей с перинатальным поражением ЦНС по возможности должно быть этиопатогенетическим. Для этого назначают препараты, способствующие активации репаративных процессов ЦНС, поддержки уровня нейропластичности мозга ребенка на первом году жизни. В этой связи различные авторы рекомендуют нейрометаболические препараты.

Так, В.В.Шпрах и соав. 2000 (87) рекомендует на основе клинко-лабораторных исследований танакан (фирма бофур- ипсен, Франция) у 30 детей от 2 до 7мес. жизни с гипоксически-ишемической энцефалопатией в дозе 0,25 мл стандартизированного раствора 2 раза в день ( утром и в обед) в течении 2-х месяцев получен положительный эффект при ГИЭ у детей грудного возраста. Отмечено достоверное повышение уровня мозгового кровотока, снижение внутричерепного давления, тем самым оказывает положительное воздействие на двигательные функции и психоэмоциональную

сферу. Авторы считают, что данный препарат весьма эффективен и рекомендуют его для широкого применения у детей с перинатальными повреждениями ЦНС гипоксически-ишемического генеза. Несомненно, танакан как мягко действующий ноотропный препарат, обладает антиагрегационным, антикоагуляционным свойством, улучшает реологические свойства крови и препятствует тромбообразованию (93,97).

Танакан увеличивает резистентность стенок капилляров и снижает их повышенную проницаемость и защищает ткани от отека. Следовательно, танакан не только улучшает кровоснабжение ишемизированных участков головного мозга, но и оказывает выраженное противоотечное действие (92).

А.В.Алимовым и соав. (2006) (3) проведены наблюдения и специальные исследования 100 новорожденных с пневмонией получавших «солкосерил» в дозе 0,2-0,3 мл/кг, «эссенциале» в дозе 0,5 мл/кг массы тела в течении 5-7 дней. При этом выявлен достаточный уровень эффективности, тестируемых по различным аспектам гомеостаза препаратов с антиоксидантным эффектом «солкосерил», мембраностабилизаторов «эссенциале» в комплексе лечебных мероприятий у новорожденных пневмонией с перинатальным поражением ЦНС в более короткие сроки купированию основных проявлений эндотоксикоза.

Е.В.Серкина и соав.2008 (67) изучены нейропротекторные действия препарата церебролизин в иммунологическом аспекте с антиоксидантной защитой у 20 детей 1 месяца жизни с перинатальными гипоксически-ишемическими поражениями ЦНС средней степени тяжести. Диагноз ставился на основании клинического исследования и результатов нейросонографии.

Церебролизин назначался из расчета по 0,1 мл/кг массы тела внутримышечно через день, 10 инъекций на курс в динамике до и после лечения. Применение церебролизина оказывало нормализующее действие на состояние Т-лимфоцитов ( $p < 0,001$ ) и активировало антиоксидантную защиту через увеличение уровня м РНК металлотioneгена 1. Авторы

считают нормализация аутоиммунитета способствует снятию отека и улучшению кровообращения в пораженных ишемических участках мозга.

Изучена клиническая эффективность кортексина у 62 новорожденных с ППЦНС (37). Их них 32 –новорожденные получавшие кортексин 0,5-1,0 мг/кг массы тела в сутки внутримышечно в течение 10 дней с момента постановки диагноза (2-3 сутки жизни). На фоне лечения у всех новорожденных автором выявлены положительная динамика неврологического статуса в течении всего периода наблюдения (76%). Полностью нормализовалась двигательная активность при сохраняющемся умеренном гипертонусе нижних конечностей и повышении коленного рефлекса, а к концу неонатального периода у детей этой группы отмечено полное восстановление патологических рефлексов. Отмечено значительное улучшение и данных нейросонографии, т.е. нормализовалась экзогенность в перивентрикулярных областях, уменьшение размеров очагов перивентрикулярной лейкомаляции и внутрижелудочковых кровоизлияний.

Автор считает, что при ППЦНС у новорожденных обосновано применение кортексина в составе комплексной терапии или в виде монотерапии в связи с хорошей переносимостью и отсутствием побочных явлений в качестве средства, нормализующего и стимулирующего обмена веществ в головном мозге.

Следует отметить, что ноотропные препараты в настоящее время занимают одно из ведущих мест практически во всех схемах и методах медикаментозного воздействия, не только при перенатальных поражениях ЦНС, но и ряде психиатрической патологии. В этой связи заслуживает внимание как новые, активно внедряемые в практику представители данной группы, так и достаточно известные и популярные препараты, продемонстрировавшие эффективность и безопасность в ходе многочисленных клинических испытаний и в повседневной практике является энцефабол. Он относится к препаратам смешанного типа (нейропротекторам) и включен в подгруппу антиоксидантов.

Активное действующее вещество Энцефабола- пиритинол. По химической структуре он близок к пиридоксину ( витамину В<sub>6</sub>), являясь по сути его удвоенной молекулой, но обладает отличными от пиридоксина фармакологическими эффектами (48). Несомненным достоинством энцефабола и существенным отличием его от большинства препаратов, вызывающих нейрометаболический эффект является то, что он выпускается не только в таблетках, но и в виде суспензии, что особенно важно в педиатрической практике. На клеточном уровне энцефабол усиливает транспорт глюкозы в нейроны и ее утилизацию(28,38,40,100,103).

Ряд авторов (21,38,103) действие препаратов связывают с повышением синтеза АТФ и креатинфосфата и ускорением метаболического оборота АТФ. При этом одновременно происходит снижение патологически увеличенного в условиях ишемии уровня лактата.

Влияет на реологические свойства крови, повышает пластичность эритроцитов с помощью увеличения содержания АТФ в их мембране, тем самым улучшая кровоток. Улучшая кровоток увеличивает снабжение кислорода, повышает общей глюкозы в первично ишемизированных участках мозга. Восстанавливается нарушение обменного процесса в нервной ткани, что способствует полноценному функционированию ее клеток.

Завершая обзор литературы, следует отметить, что недостаточное соотношение вопросов гипоксической (перинатальной) энцефалопатии и пневмонии у детей на этом фоне, определяет своевременность и актуальность проводимых в этом направлении исследований.

## **Глава II. Материалы и методы исследования.**

### **2.1. Клиническая характеристика обследованных больных.**

Для решения поставленных задач период с 2007 по 2009 гг. на базе детского отделения клинической больницы СамМИ обследовано детей 83 ребенка (36 мальчиков, 27 девочек) с острой пневмонией в возрасте от 2 месяцев до 1 года. 20 детей контрольная группа здоровых. Диагноз пневмонии основывался в соответствии с классификацией клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей, принятой в Москве на симпозиуме «Неспецифические болезни легких у детей грудного возраста» (4 ноября 1995г.) Из 63 больных детей грудного возраста у 78% диагностирована внебольничная, у 22% внутрибольничная пневмония. Состояние детей при поступлении было тяжелым, зачастую с глубокими неврологическими нарушениями.

Диагноз ставился на основании анамнеза (акушерский анамнез), клинических, лабораторных, рентгенологических обследований. Из 63 детей с пневмонией, отягощенным акушерским анамнезом, перенесших гипоксически-ишемическую энцефалопатию (ГИЭ) было 30 и у 33 детей пневмонией без перинатальных поражений ЦНС (ППЦНС), проведен анализ значимости анамнестических факторов риска, соматических, клиничко-неврологических признаков, результаты нейросонографии и иммунологического исследования

Впоследствии в процессе лечения больные были разделены на группы получавшие этиопатогенетическую терапию с включением Энцефабола и Виферона, и другие без этих препаратов.

Анализ акушерско-гинекологического анамнеза матерей больных детей выявил отягощенное течение настоящей беременности у 68 % женщин, которое проявлялось угрозой прерывания беременности на ранних сроках

(28%), токсикозы беременных (60%), гестозы (64%), длительным безводным периодом (16%), острое инфекционное заболевание во время беременности (38%), патологические роды (46%), задержка внутриутробного развития плода (28%). Наличие TORCH инфекции у матери отмечены в 2-х случаях (9,7%).

На грудном вскармливании в исследуемой группе в момент заболевания находилось только 42% детей, 36% дети вскармливались грудью лишь в периоде новорожденности, в настоящее время у них имело место искусственное вскармливание. 22% обследованных получали различные молочные смеси с первых дней жизни.

При объективном осмотре и клиническом обследовании почти у всех детей отмечены выраженные признаки преморбидного фона, как гипотрофия I - II степени у 23(64%), рахит I - II степени у 29 (80%), анемия I- II степени у 32(89%), наличие аллергического диатеза у 22 (63%)

Из анамнеза каждый ребенок за свой гестационный возраст болели от 3 до 8 раз различными соматическими и инфекционными (ОРЗ, ОКИ, пневмонии) заболеваниями. По сезонам большинство больных поступали в зимнем и весеннем (48% и 23%) периоде года.

Общее состояние детей было тяжелым у 46 (72,8%), среднетяжелым у 17 (27,2%).

## **2.2. Оценка нервно-психического развития обследованных детей**

Клиническая оценка проводимых в соответствии с рекомендациями ВОЗ. Осмотры были стандартизированы т.е. проводились по схеме, с использованием одних и тем же специалистом. Клиническая характеристика проводилась регулярно. Состояние зрелости мозговых механизмов оценивали по методике Л.Т.Журбы и Е.М.Мастюковой(1981). Учитывалось физиологическая зрелость ЦНС, степень активности, мышечный тонус,

функции ЧМН, условные и безусловные рефлексы, патологические признаки, проводимый коэффициент нервно-психического развития за текущий и истекший срок развития.

### **2.3. Клиническая нейросонография.**

Обследуемым детям проводили НСГ головного мозга при поступлении и после проведенного лечения(контрольную, при необходимости). НСГ проводили в реальном масштабе времени при помощи диагностической установки US-134A (JAPAN) в течение 5-10 минут. Исследование выполняли через большой родничок или диастазы швов, в трёх стандартных плоскостях: коронарной, сагиттальной и парасагиттальной. Регистрировали импульсы 3-желудочка, толщину мозгового плаща, прозрачную перегородку, площадь большой цистерны.

### **2.4. Иммунологические исследования.**

Иммунная система изучалась по следующим показателям в соответствии с рекомендацией ВОЗ.

Были исследованы тесты первого и второго уровня: выделение лимфоцитов по Воит (1974) на градиенте фиккола-верографина с плотностью 1,077 г/см. Количество циркулирующих Т-лимфоцитов оценивали методом спонтанного розеткообразования по Londal et. all., (1972). Определение иммунорегуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов, Т-субрессоров, Т-хелперов и В-розеткообразующих лимфоцитов (в реакции с эритроцитами мышей) проводили по И.В. Понякинов и К.А. Лебедеву.

Содержание основных классов иммуноглобулинов А.М.Г в сыворотке крови методом радиальной диффузии агаре по Manchini et al (1965).

Оценка результатов проводилась методом вариационной статистики на персональном компьютере с вычислением средних показателей (М),

среднеквадратического отклонения ( $\sigma$ ), ошибки средней арифметической величины ( $m$ ). Достоверность различий количественных данных устанавливалась с помощью критериев Стьюдента.

## **Глава 3 Клинико-нейрофизиологические особенности обследованных детей.**

Патологический процесс обусловленный перинатальной гипоксией ЦНС, после рождения ребенка продолжается, проявляясь различной симптоматикой. Для диагностики задержки ННР важное значение имеет оценка сопутствующих задержек неврологических симптомов, представляющих между собой симптомов. Возрастная незрелость нервной системы ребенка первого года жизни определяет фрагментарность и недеференцированность наблюдаемых у него синдромов.

### **3.1. Клиника неврологическая характеристика обследованных детей**

Нами было обследовано 83 детей, из них 20 детей практически здоровых, основная группа 63 детей была разделена на группы; одна из которой дети с пневмонией на фоне перинатальных энцефалопатии, вторая без нарушения нервной системы. В данной главе, мы даём описания детям I-группы.

Неврологическая симптоматика у детей этой группы представляла сочетание общемозговых и очаговых симптомов. Так прежде всего нами проверялась зрительная реакция рефлекс Пейпера (при попытке поднести яркую лампу к глазам усиливалось смыкание век). В данной группе он проявился в 51,6% детей, в контрольной группе 5%.

Наиболее частым симптомом было наличие сходящегося (29%) и расходящегося (18%) косоглазий. Непостоянный и не редко выраженный симптом Грефе у 16% детей. Нистагм в 72% детей. Ассиметрия лица в 17% случаях, ребенок не плотно захватывает сосок, ослаблен поисковый рефлекс.

Сравнительная характеристика спинальных двигательных автоматизмов показал в 27% случаях отсутствовали защитный рефлекс, в 73% имели место различные установки стоп, 36% отсутствовали рефлекс ползания Бауэра, у 20% изменения характера рефлексов Галанта и Переза.

Исследование двигательной сферы показало повышение мышечного тонуса у 86%, и у 3% детей степень флексорной гипертонии в руках с правой на трапецию. В данной группе преобладал мышечный тонус в различной конечностях; в 5 % случаях повышении тонуса было симметричным.

Характеризуя спонтанные движения у детей контрольной группы следует отметить наличие «Физиологического тремора» при рождении у 20% детей. В группе детей обследованных Тремор сохранялся больше старшем возрастном периоде и рассматривался как патологический симптом указывающий на повышение процессов возбудимости ЦНС в 49% случаях. При исследовании сухожильных рефлексов у детей была 48% гипорефлексия, в 40% случаях рефлексы оживлены.

Согласно результатам отмечено наличия синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости, проявляющейся усилением спонтанной двигательной активностью, беспокойством, поверхностным сном, в 26% случаев. Синдром угнетения проявляющейся вялостью, гиподинамией, гипорефлексией у 21% детей

Таким образом, для детей с перинатальных энцефалопатией характерны различные виды патологии сенсорных реакций. Это свидетельствует об изменениях нервных системы и представляет собой сочетания очаговых и общемозговых симптомов, развивающихся в результате хронической внутриутробной гипоксии плода как фетоплацентарной недостаточности, а также как следствие нейроинтоксикации присоединившиеся пневмонии.

### **3.2. Основные клинико-нейросонографические показатели обследованных больных.**

НСГ исследование головного мозга не только имеет важное значение в диагностике заболевания, но и позволяет осуществлять наблюдения за развитием патологического процесса и своевременно выявить осложнения.

В группе обследованных детей (дети с пневмонией перенёсших ГИЭ ) отмечалось умеренное неоднородное повышение эхогенности перивентрикулярных зон головного мозга и неоднородного диффузного повышения эхогенности субкортикальных отделов головного мозга и базальных ганглиев. У 14% детей выявлена вентрикуломегалия различной степени выраженности, проявляющаяся как транзиторное парциальное расширение боковых желудочков как правило в области передних рогов и тел, ишемия субкортикальных отделов головного мозга, проявляющегося в виде стойкого значительного диффузного повышения эхогенности.

У 14% больных получена картина отека – набухания головного мозга, повышение эхогенности паренхимы, нечеткостью структур, снижение пульсации головного мозга, уменьшение субарахноидальных пространств. Эхографически значимой структурой является большая цистерна именно место её увеличением у 7% детей выше средних размеров, составило в среднем 6,15 мм. Полость верги не определялась ни в одном случае исследования.

Кровообращение в средней мозговой артерии исследовали в коронарной плоскости сканирования. Артерии визуализировались в виде пульсирующей структуры, расположенной в Сильвиевой борозде. Передняя мозговая артерия визуализировалась в виде огибающей мозолистое тело пульсирующей структуры, ограниченной линейными ЭХО сигналами. У 24% детей средней мозговой артерии и у 13 % отмечено снижении пульсации как средней, так и передней мозговой артерии.

Важное значение имеет и определение размера межполушарной щели. Уменьшении её ниже 2мм свидетельствует о наличии гемодинамических нарушений в головном мозге является отек – набухание головного мозга. Увеличение выше 3 мм отмечено у 17 обследованных детей (таб 3.2.).

Анализируя результаты НСГ головного мозга больных детей с пневмонией перенесших гипоксическо-ишемическую энцефалопатию,

следует отметить что характер патологических изменений у детей отмечается большой полиморфностью в виде : поражение белого вещества со снижением его плотности, наличием очагов не завершенной миелинизации и лейкомаляции, расширения желудочковой системы, её деформация, отражающих нарушении ликвородинамики.

**Таб 3.2. Основные анатомические параметры  
головного мозга у обследуемых детей I- группы.**

Анатомическое образование	I – группа из основной	Контрольная группа
Боковой желудочек, мм <sup>2</sup>	27,95±0,9	26,21±0,3
Большая затылочная цистерна, мм	47,58±1,3	45,42±0,5
Мозговой плащ, мм	31,06±0,7	29,63±0,31
III желудочек, мм	3,19±0,46	3,28±0,58
Полость прозрачной перегородки, мм	3,97±1,2	2,45±0,53
Передний рог, мм	2,03±1,1	1,78±0,7
Глубина тела бокового желудочка, мм	3,71±2,2	3,09±0,3
Большая цистерна, мм	6,15±1,2	5,28±0,7
Межполушарная щель, мм	2,26±0,6	2,44±0,5

**Таб. 3.2. Клинико-нейросонографические нарушения у  
детей обследуемых в I-группе**

Группа	Переход изменения	ПВП	Суб. Кортик. Ишемия	Отек базальных ядер	Парасог. некроз	Отек мозга	Суб. Кровоиз

I-группа из основной (33)	7	8	2	10	1	4	1
(20) контрольной группы	4	-	-	-	-	-	-

### **3.3. Состояние соматического статуса у обследуемых больных.**

Следует отметить, что из соматических признаков у обследуемых детей имели место: разлитой цианоз кожных покровов в покое 80,5%, серо-землистый оттенок кожных покровов у 19,5%, одышка- учащение частоты дыхания до 56-60 в минуту отмечена у 88,9%, уменьшение частоты дыхания менее 30-24 в минуту у 12,1% детей.

При аускультации легких у всех (100%) детей выслушивались влажные, крепитирующие хрипы. Выраженная тахикардия отмечена (91,7%), брадиаритмия (8,3%) на фоне приглушенности тонов сердца. Систолический шум на верхушке зарегистрирован больных(47,2%), гепатоспленомегалия (63,9%) детей. У 88% обследованных отмечены дисфункция желудочно-кишечного тракта (рвота, диарея).

Со стороны лабораторных исследований (66,7%) детей наблюдались лейкоцитоз более  $20-25 \times 10^6$  г/л, лейкопения менее  $4-5 \times 10^6$  г/л (33,3%). Снижение гемоглобина ниже 90 г/л отмечено (88,9%) детей. Ускоренное СОЭ до 20-25 мм/час наблюдалось у всех обследованных больных. Гематурия с протеинурией в той или иной степени (80,6%) детей.

На основании клинико-соматических, неврологических и лабораторных исследований, нами выявлено, что пневмония в подострый ранний (2-4 мес) и поздний (12мес) восстановительный периодах на фоне перинатальной гипоксически-ишемической энцефалопатии протекает атипично, с преобладанием судорожного и гипертензионно-гидроцефального

синдрома (83%). У 7 (35%) детей в возрасте от 1,5 до 3-х месяцев отмечена синдром «угнетения», вялость, адинамия, глубокое угнетение сосательного, глотательного и других врожденных рефлексов, снижение мышечного тонуса и сухожильных рефлексов.

На основании комплексных исследований разработана схема прогнозирования и исхода пневмонии с отягощённым преморбидным фоном.

Таблица 2.1. 1.

**Прогностические признаки оценки тяжести состояния и исхода пневмонии у детей грудного возраста в %.**

Признаки	Пневмония	
	Без поражения ЦНС	С поражением ЦНС
	N=30	N=33
I. Акушерский анамнез:		
1. Медицинские аборты	12,7	24
2. Угроза прерывания беременности	14	38
3. Токсикозы беременных	-	60
4. Гестоз беременных	7	64
5. Длительный безводный период	-	16
6. Острые инфекционные заболевания во время беременности	-	38
7. Патологические роды	10	46
8. Задержка внутриутробного развития	15	28
9. Наличие TORCH-инфекции у матери	-	9,7
II. Соматические признаки		
1. Температура:		
А) высокая	84	100
Б) субфебрильная	14	-
2. Кожные покровы:		
а) цианоз при нагрузке	18	20
б) в покое	42	85
3. Частота дыхания:		
а) тахипноэ	78	82
б) брадипноэ	-	12
4. Тип дыхания:		
а) усиленное	-	-

б) ослабленное	21	22,5
в) жёсткое	14	-
г) влажные хрипы	100	100
5. Сердцебиение:		
а) тахикардия	13,7	78
б) брадикардия	-	8,3
в) аритмия	-	8,3
г) шумы	13	34,2
6. Живот:		
а) вздут	30	70
б) мягкий		
в) гепатоспленомегалия	14,9	49
7. Стул		
а) жёлтый	76	45
б) жёлто-зеленоватый со слизью	35	49
в) с примесью крови	14	23
8. Рвота		
а) срыгивание	48	52
б) рвота молоком		
в) рвота желчью	16	28
III. Неврологические признаки:		
1. Голосовые реакции:		
а) слабый	36	64
б) раздражительный	68	38
в) стонущий	88	100
г) гнусавый	-	-
2. Двигательная активность:		
а) тремор в покое	10	62
б) вздрагивание	10	-
в) судороги	-	72
3. Мышечный тонус		
а) гипертонус	28	50
б) гипотония	20	58
в) ригидность затылочных мышц	14	78
4. Физиологические рефлексы		
а) спонтанные	14	67
б) слабые	-	4
в) угнетённые	-	8,8
5. Очаговая глазная симптоматика:		
а) нистагм	8	58
б) симптом «Грефе»	10	32
в) симптом «Заходящего солнца»	8	26
IV. Лабораторные данные:		

1.Кровь		
а) Нв> 90 г/л	19	69,9
б) лейкоцитоз	12	21,3
в) лейкопения	88	100
2. Моча:		
а) протеинурия>0,033‰	16	64,6
б) лейкоцитурия>20	21	27
в) дрожжевые грибы	14	22
г) гематурия	13	40
3 Копрология		
а) слизь, прожилками	28	31
б) лейкоциты>20	-	28
в) эритроциты>10		
г) дрожжевые грибы	22	36
V. НСГ		
1. Кора-рисунок борозд:		
а) субкортикальная лейкомаляция	25	35
б) сдавлен, сглажен	-	21
в) соответствует возрасту	75	-
2. Боковые желудочки:		
а) контуры чёткие	-	-
б) сдавлен, нечёткие	32	36
в) деформирован	16	84
3. Ширина 3-желудочка:		
а) не расширен		
б) расширен	14	98
VI. Клеточные звенья иммунитета:		
1.СД <sub>3</sub> <sup>+</sup>		
а) повышен	-	-
б) понижен	62,5	80
2.СД <sub>4</sub> <sup>+</sup>		
а) повышен	-	-
б) понижен	43,2	54
3.СД <sub>8</sub> <sup>+</sup>		
а) повышен	-	-
б) понижен	88	100
1.СД <sub>20</sub> <sup>+</sup>		
а) повышен	-	-
б) понижен	44	80
VII. Гуморальные звенья иммунитета		
1.Ig A		
а) повышен	62	80
б) понижен	14	12

2. Ig G		
а) повышен	26	96
б) понижен	21	9
3. Ig M		
а) повышен	28	40
б) понижен	68	100

Из данной таблицы видно, что в группе больных без поражения ЦНС наиболее чаще в прогнозировании тяжести пневмонии имели соматические признаки. Тогда, как при пневмонии с поражением ЦНС преобладали акушерские, неврологические, лабораторно-иммунологические признаки и показатели функциональных методов исследования. (НСГ, ЭхоЭГ и др).

Таким образом, тяжесть течения и прогноз острой пневмонии у детей грудного возраста зависит от тяжести перенесенной перинатальной гипоксически-ишемической энцефалопатии. Несомненно, отягощенный акушерский анамнез, выраженные соматические, неврологические признаки нередко в сочетании двух и более синдромов у одного ребенка указывает о тяжелом поражении ЦНС, которые отягощают тяжелое течение пневмонии у детей грудного возраста. Следовательно, при своевременном комплексном обследовании и поэтапном наблюдении за состоянием здоровья детей грудного возраста с перинатальными гипоксически-ишемическими энцефалопатиями являются критерием профилактики и предотвращения развития грубых органических поражений ЦНС. Прогноз острой пневмонии коррелирует с учетом этиологических факторов вызывающими ГИЭ. Необходимо учесть весомую роль своевременной диагностики и патогенетической терапии.

## **Глава 4. Динамика показателей клеточного и гуморального иммунитета у обследуемых больных в зависимости от тяжести состояния и методов лечения.**

### **4.1.Изменение клеточного и гуморального иммунитета у детей с пневмонией без поражения и с поражением ЦНС.**

В основе современных представлений о патогенезе бронхолегочных заболеваний в частности пневмонии значимое место занимает состояние иммунной системы (13,14,47,75).

Несомненно, иммунная система играет важную роль в интегрированной деятельности организма, иммунобиологические механизмы защиты являются хорошим биоиндикатором влияния различных факторов на макроорганизм.

По данным (26,34) иммунологическая, функциональная и анатомическая незрелость организма ребенка грудного возраста и широкий диапазон возможных возбудителей способствуют сохранению довольно высокой частоты пневмоний среди инфекционных заболеваний респираторного тракта. Кроме того, перенесенная внутриутробная гипоксия также влияет на формирование иммунитета и становление иммунологической защиты.

Следует отметить, что вопросы изучения иммунологических нарушений при заболеваниях органов дыхания в литературе достаточно много работ (13,14,75). Однако данные, посвященные изучению иммунных показателей у детей при острой пневмонии, перенесших пренатальные поражения ЦНС в литературе имеются единичные работы. Согласно данным течение и исход пневмонии зависит не только от ППЦНС- способствующим развитию гипоксии, но и от иммунологической реактивности организма ребенка. Для оценки иммунного статуса обследованы нами больные (36)

были распределены на 2-группы. 1-группа- 30 детей с среднетяжёлой пневмонией без перинатального поражения ЦНС. 2-группа -33 детей с тяжёлой пневмонией, перенесших гипоксически-ишемической энцефалопатию. В качестве нормативных показателей (здоровые аналогичного возраста) был использован данные Т.А.Бобомуратова (2002).

Исследование клеточного и гуморального иммунитета нами проведены до лечения и при выписке из стационара (на 15-20 день).

Статистический анализ результатов исследований показал, что в обеих группах детей с пневмонией отмечалась тенденция к снижению некоторых относительных показателей клеточного и гуморального иммунитета CD<sub>3</sub> лимфоциты, CD<sub>8</sub> супрессоры и Ig M.

Таблица.3.1.2.

**Изменения клеточного и гуморального иммунитета  
у детей при острой пневмонии без поражения и с поражением  
ЦНС(ГИЭ) M±m.**

Показатели	Здоровые Дети Бобомуратов Т.А (2002)	I группа n-30		II группа n-33	
		При поступлении	P <sub>1</sub>	При поступлении	P <sub>2</sub>
CD <sub>3</sub> <sup>+</sup> Т-лимфоциты %	55,2 ± 2,3	32,8 ± 1,6	<0,001	30,8 ± 1,9	<0,05
CD <sub>4</sub> <sup>+</sup> Т- хелперы %	44,5 ± 2,7	27,4 ± 1,7	<0,001	26,9 ± 1,7	>0,05
CD <sub>8</sub> <sup>+</sup> Т-супрессоры %	8,9 ± 0,36	5,36 ± 0,25	<0,01	5,0 ± 0,35	>0,05
CD <sub>20</sub> <sup>+</sup> лимфоциты %	15,8 ± 0,4	9,3 ± 0,4	<0,001	9,0 ± 0,5	>0,05

Ig A г/л	0,8 ± 0,03	1,6 ± 0,05	<0,001	1,8 ± 0,04	>0,05
Ig M г/л	0,9 ± 0,03	0,6 ± 0,18	<0,01	0,5 ± 0,2	>0,05
Ig G г/л	8,0 ± 0,42	9,8 ± 0,4	<0,01	10,1 ± 0,5	>0,05

$P_1$  – достоверность здоровыми и при поступлении I гр

$P_2$  – достоверность различия между I и II- группами при поступлении

Наши исследования показали, что иммунологическая реактивность у обследуемых больных значительно отличалась от таковых у здоровых детей. Так, в обеих группах в остром периоде пневмонии выявлено значительное снижение относительного числа CD<sub>3</sub> лимфоцитов у 10 ( 62,5%) I группы и у 16 (80%) II группы больных соответственно  $32,8 \pm 1,6 \%$  и  $30,8 \pm 1,9 \%$  при норме  $55,2 \pm 2,3 \%$ . Степень различия достоверны ( $p < 0,001$ ).

Аналогичное достоверное снижение ( $p < 0,001$ ) выявлено в отношении CD<sub>4</sub> хелперов  $27,4 \pm 1,7 \%$  и  $26,9 \pm 1,7 \%$  по сравнению со здоровыми  $44,5 \pm 2,7 \%$ , CD<sub>8</sub> супрессоров  $5,36 \pm 0,25 \%$  и  $5,0 \pm 0,35 \%$  при норме  $8,9 \pm 0,36 \%$  ( $p < 0,01$  и  $p < 0,05$ )

Также отмечено достоверное снижение CD<sub>20</sub> В-лимфоцитов. В обследованных группах резкое снижение CD<sub>20</sub> В лимфоцитов отмечено у 18 и у 9 больных соответственно  $9,3 \pm 0,4 \%$  и  $9,0 \pm 0,5 \%$  ( $15,8 \pm 0,4 \%$  - у здоровых детей)  $P < 0,001$ . Отмеченные сдвиги на уровне клеточного иммунитета наиболее выраженным оказались в группе больных с тяжелой пневмонией с пренатальным ГИЭ, что связано с действием патологических агентов на органы, ответственные за иммуногенез, которые приводят либо к повышенному выбросу в кровь недифференцированных в иммунологическом отношении лимфоцитов, либо к потере иммунологической компетенции частью CD<sub>3</sub> клеток, что влечет за собой развитие вторичного дефицита иммунной системы, выражающихся в дисфункции CD<sub>3</sub> –лимфоцитов.

Изучение количества сывороточных иммуноглобулинов показало, что у детей I группы значимым оказалось увеличение Ig A. Так, у 10 (62 %) I группы и у 16 ( 80% ) II группы концентрация иммуноглобулинов был

резко повышенной  $1,6 \pm 0,05$  г/л и  $1,8 \pm 0,04$  г/л, против  $0,8 \pm 0,03$  г/л в группе здоровых детей,  $P < 0,001$ , Ig G  $9,8 \pm 0,4$  г/л и  $10,1 \pm 0,5$ , против  $8,0 \pm 0,42$  г/л в группе контроля.  $P < 0,01$  и  $P < 0,02$ .

Напротив, с повышением Ig A, Ig G наблюдалось снижение Ig M соответственно  $0,6 \pm 0,18$  ( $P < 0,01$ ) и  $0,5 \pm 0,2$  ( $P < 0,05$ ) по сравнению с данными контрольной группы.

Сравнительное изучение результатов в I и II группе оказалось недостоверным ( $P > 0,05$ ), за исключением CD<sub>3</sub> лимфоцитов ( $P < 0,05$ ).

Следовательно, выявленные иммунологические изменения у детей с пневмонией при перинатальной ГИЭ – снижение CD<sub>4</sub><sup>+</sup> хелперов, CD<sub>8</sub><sup>+</sup> супрессоров, CD<sub>20</sub><sup>+</sup> В – лимфоцитов, Ig M и увеличение активационных маркеров Ig A и Ig G свидетельствует об активации клеточного и гуморального звена иммунитета. Для примера приводим выдержку из истории болезни №1616/105.

**Больная Тураева Фарангиз 8 мес** поступила в клинику СамМИ 19/01/2008г с жалобами матери на одышку, кашель сухого характера, затруднение при вдохе и выдохе, повышение температуры до 39 С, рвоту, общую слабость, нарушение сна, беспокойство, капризность, снижение аппетита; на 2-день болезни на фоне гипертермии появились судороги клонико-тонического характера. Ребёнок от 2 беременности и 2 родов. Беременность протекала с токсикозом в 1 половине беременности, в период беременности мать перенесла гепатит А. Питание матери во время беременности и после родов полноценное, охотно употребляла все виды продуктов до болезни, после болезни находилась на диете. Ребёнок недоношенный, масса при рождении 2200гр, длина тела 47 см. Отмечено раннее отхождение вод. По шкале Апгар 6-7 баллов. К груди приложили через 5 часов, грудь брала и сосала вяло. На 8 день была переведена в отделение патологии новорождённых. Остаток пуповины отпал на 10 день, пупочная рана зажила без нагноения. Голову начала держать с 5 месяцев. С 1

мес у ребёнка были признаки ЭКД в виде гнейси на волосистой части головы, опрелости в естественных складках, поредение бровей, географического языка, молочных струпов на щеках, увеличение периферических лимфоузлов, ночных криков. С 7 месяцев ввели прикорм в виде манной каши, соки введены с 4 месяцев (яблочный, морковный, айвовый). После чего у ребёнка нарастала клиника ЭКД. В возрасте 1,5 мес и 7 мес получал амбулаторное лечение. У матери имеется вторичный пиелонефрит. Наследственная нефропатия по типу гипероксалурии. Дедушка по линии матери страдает ревматоидным артритом.

Ребёнок заболел 3 дня назад, отмечался сухой кашель, однократная рвота, повышение температуры до 39 С, судороги; появилось учащённое дыхание, периоральный цианоз, раздувание крыльев носа, участие в акте дыхания вспомогательных дыхательных мышц. Обращались к врачу и были направлены на стационарное лечение и через день ребёнок был доставлен в детское отделение клиники СамМИ.

Состояние при поступлении тяжёлое, выражение лица печальное, сознание несколько заторможенное, вяло реагирует на окружающих. Отмечается периоральный цианоз, губы и слизистые полости рта ярко красные, сухие, крик монотонный. Кожа сухая с сероватым оттенком, горячая отмечается покраснение в паховых и подмышечных складках, жёлтая корочка на волосистой части головы и бровях, молочные струпы на щёках.

Мышцы развиты умеренно, тонус их сохранён. Периферические лимфатические узлы увеличены: затылочные, шейные, подчелюстные, подмышечные- единичные, мягкие, размером до среднего гороха, подвижные, безболезненные. Большой родничок размером 0,3x0,3см, края плотные, ровные. Выражена одышка смешанного характера (62-68 дыхательных движений в мин) с участием вспомогательной мускулатуры. Дыхание поверхностное, стонущее. При пальпации болезненность грудной клетки и усиление голосового дрожания справа в межлопаточном пространстве. При перкуссии укорочение перкуторного звука в

межлопаточной области справа. При аускультации там же выслушивается крепитирующие влажные хрипы на фоне ослабленного дыхания. Область сердца без особого отклонения, верхушечный толчок пальпаторно определяется в пятом межреберье, 1,5 см к наружи от левой сосковой линии, слабый. Сердечные тоны значительно приглушены, пульс 161 ударов в мин, ритмичен, слабого наполнения и напряжения. Язык географический, обложен беловатым налётом, зев гиперимирован, миндалины отёчны. Живот овальной формы, симметричен, участвует в акте дыхания, безболезнен при пальпации. Печень при пальпации по сосковой парастеральной линии выступает из под правой реберной дуги на 3,5-4,0см, мягковатой консистенции, с гладкой поверхностью. Селезёнка выступает из под края левой реберной дуги на 2,5-3,0 см, мягкая с гладкой поверхностью. Стул 4-6 раз в сутки, полужидкий с незначительной примесью слизи.

Произведён общий анализ крови: эрит  $2,9 \times 10^{10}/л$ , гемог-78г/л, ц.п-0,8, лейко- $11,0 \times 10^9/л$ , п/я-2%, с/я-38%, лимф-44%, эоз-2%, мон-5%, СОЭ-34мм/ч. Общий анализ кала и мочи без патологии.

Иммунологические исследования: СД-3 лимфоциты 28,4%, СД<sub>4</sub><sup>+</sup> - 26,2%, СД<sub>8</sub><sup>+</sup> -4,8%, СД<sub>20</sub><sup>+</sup> В-7,6%. Ig A 1,9г/л, Ig M-0,45г/л, Ig G-11,0г/л.

НСГ-гемодинамические и явления отёка-набухания головного мозга, межполушарный размер изменения 3,2мм. 3-желудочек-3,6мм, боковой желудочек-34мм.

ЭхоКГ-синусовая тахикардия, перегрузка правого желудочка.

Осмотр окулиста-отёк дисков зрительных нервов.

При рентгенологическом исследовании обнаружены сегментарные уплотнения справа в нижней доле лёгкого на фоне усиленного интерстициального рисунка. Корни легких расширены, уплотнены, сердечная тень смещена в поперечном размере.

Клинический диагноз: Внебольничная сегментарная бронхопневмония, острое течение. Нейротоксикоз, ДН 2ст.

Сопутствующие: ГИЭ, ЖДА-2ст, Дистрофия по типу гипотрофии 2ст.

Следовательно, на основании анамнеза, клинико-соматических, неврологических, инструментальных (НСГ, ЭхоКГ) данных и показателей клеточного и гуморального иммунитета у данного ребёнка выявлено, что пневмония в подострый ранний период перинатальной-ишемических энцефалопатиях протекает тяжело с нейротоксикозом, что указывает о необходимости неотложной реанимационной терапии.

На основании полученных результатов можно найти прямую зависимость состояния иммунологической реактивности и тяжести пневмонии у детей грудного возраста от наличия перинатального поражения ЦНС. Данное положение диктует необходимость последующей разработки диагностических критериев пневмонии, биологических маркеров воспаления и поражения ЦНС в зависимости от наличия патологии в перинатальном периоде у детей. Наши данные соответствуют литературным данным (14,75) объясняются недостаточной функцией вилочковой железы

## **4.2. Оценка эффективности лечения детей с пневмонией без поражения ЦНС**

Обследуемые дети из группы с пневмонией без поражения ЦНС были разделены на две группы по 15 детей, получавших комплексную терапию с включением Виферона и дети получавшие Виферон и Энцефабол. Базисное лечение включало: дегидратационную терапию, антибиотикотерапию, симптоматическое лечение. Виферон назначался в 2 раза в день с интервалом в течение 12 часов в течение 10 дней, Энцефабол по 1мл на каждую неделю достигнув 5 мл.

С целью наиболее точной оценки эффективности лечения использовали не только клинико-соматоневрологические показатели, но и иммунологические показатели.

При этом необходимо отметить, что исходный клинический статус и возраст больных в каждой из групп был идентичным. В обеих обследованных группах изучено состояние клеточного звена иммунитета

(CD<sub>3</sub>- Т-лимфоциты, CD<sub>4</sub>-Т-хелперы, CD<sub>8</sub>-Т-супрессоры, CD<sub>20</sub>-В-лимфоциты) и гуморального ( Ig A, M, G) иммунитета в динамике до лечения и после лечения. При сравнении результатов в двух группах удалось установить, что назначение в комплексе Виферона и Энцефабола способствовало быстрому улучшению самочувствия детей и тенденция к нормализации клинико-соматических признаков.

Так, температура тела нормализовалась в течении первых 3-х дней у половины обследованных больных. По мере того как улучшилось самочувствие ребенка, исчезали симптомы дыхательной недостаточности и интоксикации, причем в группе детей получавших Виферон с энцефаболом у 1/3 больных (33%) данные симптомы исчезали на 10-12 день после госпитализации. Положительная динамика физикальных данных в легких наблюдалась лишь на 18-19 день госпитализации. Разрешение пневмонии за этот срок отмечено только у 20 больных (59%).

Таблица.3.2.3.

**Показатели клеточного и гуморального иммунитета у больных получавших базисную терапию и Виферон. (1 группа) M±m**

Показатели	Здоровые дети Бобомуратов Т.А. (2002)	I группа		I группа	
		До лечения	P <sub>1</sub>	После лечения	P <sub>2</sub>
CD <sub>3</sub> <sup>+</sup> - лимфоциты %	55,2 ± 2,3	32,8 ± 1,6	<0,001	48,4 ± 1,9	<0,001
CD <sub>4</sub> <sup>+</sup> хелперы %	44,5 ± 2,7	27,4 ± 1,7	<0,001	39,4 ± 1,8	<0,001

CD <sub>8</sub> <sup>+</sup> Супрессоры %	8,9 ± 0,36	5,36 ± 0,25	<0,01	7,2 ± 0,19	<0,02
CD <sub>20</sub> <sup>+</sup> В лимфоциты %	15,8 ± 0,4	9,3 ± 0,4	<0,001	12,4 ± 0,5	<0,001
Ig А г/л	0,8 ± 0,03	1,6 ± 0,05	<0,001	1,0 ± 0,06	<0,001
Ig М г/л	0,9 ± 0,03	0,6 ± 0,18	<0,01	0,8 ± 0,16	>0,05
Ig G г/л	8,0 ± 0,42	9,8 ± 0,4	<0,01	8,8 ± 0,5	>0,05

P<sub>1</sub> - достоверность контрольных групп до лечения

P<sub>2</sub> - достоверность различие до и после лечения

Результаты исследования клеточного иммунитета у обследуемой I группы (15 детей), получавших базисную терапию и Виферон отмечена тенденция к повышению нарушенных звеньев клеточного и гуморального иммунитета. Так, из 15 детей данной группы у 10 (64%) CD<sub>3</sub> –лимфоциты были повышенными, у 6(36%) они находились на уровне нижней границы нормальных показателей соответственно 48,4 ± 1,9 % после терапии, при 32,8 ± 1,6 до лечения ( P< 0,001). Уровень CD<sub>4</sub>- хелперов у 11 (78,6%) детей, CD<sub>8</sub>-Т супрессоров у 9 (57%) детей повысились на фоне проводимой 39,4 ± 1,8 % и 7,2 ± 0,19% по сравнению исходным данным 27,4 ± 1,7 и 5,36 ± 0,25( P<0,001 и P<0,02). У большинства детей (80%) на 15-18 день болезни отмечено достоверное нарастание уровня CD<sub>20</sub>В- лимфоцитов 12,4 ± 0,5% по сравнению с исходными данными 9,3 ± 0,4% (P<0,001).

В свете современных данных следует считать, что уровень и функциональные свойства CD<sub>4</sub><sup>+</sup> субпопуляции Т-лимфоцитов являются высокоинформативными параметрами, отражающими функционирование иммунной системы в норме и при различных патологических состояниях (13,14,37,76).

Изучение показателей гуморального иммунитета после лечения в данной обследуемой группе выявило заметное повышение уровня Ig А и

Ig G и снижение Ig M. Так, у 6 больных (37 %) из 15 детей I группы уровень Ig A оставался повышенным у 10 (%), снижался в пределах нижней границы исходных данных  $0,6 \pm 0,06$  г/л и  $1,6 \pm 0,03$  г/л ( $<0,001$ ). Ig M у 7 (50%) детей нормализовалось, у остальных оставалось пониженным, соответственно  $0,8 \pm 0,16$  г/л и  $0,6 \pm 0,18$  г/л ( $<0,05$ ). Следовательно, у детей I группы (16) после лечения отмечено усиление активности CD<sub>3</sub> и CD<sub>20</sub> лимфоцитов, снижение уровня Ig A, Ig G ( $P >0,05$ ) и достоверное повышение Ig M ( $P <0,05$ ). Однако, изучаемые показатели не доходили до уровня контрольной группы, что указывает о депрессии иммунной системы. В качестве примера эффективности применения Виферона приводим следующее клиническое наблюдение из истории болезни №4714/86.

**Ребенок Абдусалимов Асилбек**, 10 месяцев поступил на стационарное лечение 05/05/2008г на 3-й день заболевания с жалобами матери на повышение температуры тела, влажный кашель, слизистые выделения из носа и снижение аппетита. Данное заболевание мать связывает с посещением родственника, который на ногах перенес катар верхних дыхательных путей. На следующий день после контакта у ребёнка появились кашель, чиханье, температура повысилась до  $37,1^{\circ}$  С.

Ребёнок от молодых здоровых родителей, от 1 беременности, которая протекала благоприятно. Роды своевременные, масса тела при рождении 3600гр, рост 50см, крик громкий. Первое прикладывание к груди через 12 ч, сосание активное. Остаток пуповины отпал на 7 день после рождения. Выписан на 9-й день с восстановленной массой.

Ребёнок вскармливался грудью по часам. Фруктовые соки и витамин Д давали регулярно с месячного возраста. В возрасте 5 месяцев стал получать овощное пюре, затем последовательно были введены манная каша, яичный желток, овощной суп, сухари, творог, кефир, молотое мясо. В возрасте 10 месяцев грудь сосал 2 раза в сутки, всё остальное питание состояло из прикорма. Систематически бывал на свежем воздухе. В возрасте 4,5 мес масса тела увеличилась в 2 раза, в 10 мес масса тела была 9500гр. В 1,5 мес

хорошо удерживал голову, в 5 мес стал самостоятельно сидеть, в 7 мес стоять, в 9 мес переступать, держась за спинку кровати. Первые зубы прорезались в 6 мес, вторые в 8 мес. Произносит отдельные слоги и слова. Все физиологические отправления нормальные.

Из заболеваний в 2 месячном возрасте перенёс диспепсию. Все профилактические прививки сделаны соответственно возрасту. Уход за ребёнком осуществляет мать. Материально-бытовые условия семьи хорошие. При поступлении состояние средней тяжести. Температура тела 38,2 °С. Выражена одышка с участием крыльев носа. При плаче, крике появляется цианоз носогубного треугольника. Частый влажный кашель. Телосложение правильное, питание хорошее, мышечный тонус достаточный. Пальпируются единичные шейные, подмышечные лимфатические узлы, подвижные. Большой родничок размером 0,5x0,5 см. Зубов четыре. Кожа обычной окраски, эластичность её сохранена. Передние отделы грудной клетки несколько напряжены. Перкуторный звук с лёгким тимпаническим оттенком. При аускультации на фоне жёсткого дыхания в задне-нижних отделах и в подмышечных областях обилие мелких влажных хрипов, в передних отделах преобладают среднепузырчатые влажные хрипы. Имеется втяжение межреберных промежутков. Дыхание ритмичное, 28-32 в минуту. Из носа слизистые выделения. В зеве умеренная гиперемия, миндалины среднего размера. Верхушечный толчок пальпаторно определяется в 4 межреберье. Границы сердца соответствуют возрастной норме. Тоны отчётливые, акцент 2 тона легочной артерии, ритм правильный. Пульс 110 ударов в минуту, живот умеренно вздут, безболезнен при пальпации. Печень на 2 см выступает из-под реберной дуги, край закругленный, плотный. Селезёнка не пальпируется. Стул нормальный. Аппетит сохранён, но снижен. Сознание ясное, улыбается, хорошо вступает в контакт, интересуется игрушками.

Анализ крови: гемоглобин-92г/л, эритро- $3,2 \times 10^{12}$ /л, лейко- $11,2 \times 10^9$ /л, СОЭ-24мм/ч.

Иммунологические исследования: СД<sub>3</sub><sup>+</sup> Т-лимфоциты 34,8%,

CD<sub>4</sub><sup>+</sup>30,3%, CD<sub>8</sub>6,1%, CD<sub>20</sub><sup>+</sup> В-9,8%. Ig А 1,2г/л, Ig М-0,66г/л, Ig G-9,4г/л.

Общий анализ мочи и кала без патологии. ЭхоЭГ – отёк и набухание мозга.

Реакция Пирке – отрицательная. Рентгеноскопия органов грудной клетки: уплотнение интерстициальной основы лёгкого в виде сетчатой структуры. Расширение корней с усилением прикорневого рисунка. Синусы свободны. Сердце в пределах нормы.

ЭхоКГ – гиперкинезия желудочков сердца.

На фоне проведённой базисной терапии отмечено тенденция к нормализации клинико-гематологических показателей у данных обследованных больных. Так, показатели клеточного иммунитета CD<sub>3</sub><sup>+</sup> Т-лимф повысился до 46,8%, CD<sub>4</sub><sup>+</sup> до 36,9%, CD<sub>8</sub>7,3%, CD<sub>20</sub>13,2%, Ig А 0,6г/л, Ig М-0,8г/л, Ig G-8,4г/л

Таким образом, у данных больных, находившихся на базисной терапии, получавших Виферон, наблюдались более значительные на 7-8-й день нормализация изучаемых показателей.

### **4.3. Оценка эффективности лечения детей пневмонией с поражением ЦНС.**

В данную группу вошли 33 детей до 1 года острой осложненной внебольничной пневмонией с отягощенным акушерским анамнезом, перенесших пренатальное поражение ЦНС (гипоксически-ишемической энцефалопатию). По тяжести состояния все больные поступали в реанимационное отделение клиники (гипертензионно-гидроцефальным судорожно-коматозным синдромом, отека мозга, нейротоксикоз II-III степени, инфекционно-токсический шок). Госпитализированные больные были консультированы детским невропатологом, окулистом, нейрохирургом и другими специалистами. Диагноз обоснован путем проведения клинико-лабораторных, рентгенологических, НСГ исследований. В динамике

проведены иммунологические исследования после лечения Вифероном и Энцефаболом. Суточная и курсовая доза Виферона и Энцефабола аналогична на как при I группе обследованных больных. Исходные данные изменения показателей клеточного звена иммунитета у детей пневмонией с ГИЭ до лечения, как видно из таблицы были следующими: достоверное снижение относительного количества  $CD_3^+$  -Т- лимфоцитов снижалось по сравнению с данными у здоровых детей на 24,4%,  $CD_4$  хелперов на 17,6%,  $CD_8$ -Т супрессоров на 3,9%,  $CD_{20}B$  лимфоцитов на 6,8% против нормы. Тогда как, показатели основных классов иммуноглобулинов Ig A и Ig G у всех обследованных детей были высокими в 1,5-2 раза по сравнению с данными контрольной группы. Уровень Ig M с учетом тяжести состояния и наличия преморбидного фона с пренатальным поражением ЦНС был снижен в 1,8-2 раза против нормы. Патологические отклонения в системе исследуемых показателей были достоверны ( $P < 0,001$ ), что свидетельствует об активации клеточного и гуморального звена иммунитета и депрессии функции вилочковой железы. При включении в арсенал терапевтических мероприятий иммуномодулятора Виферона с Энцефаболом были получены следующие результаты (таблица №4).

Таблица 3.3.4.

**Показатели клеточного и гуморального звена иммунитета у детей пневмонией с ГИЭ получавших Виферон с Энцефаболом ( $M \pm m$ ).**

Показатели	Контрольная Группа Бобомуратов Т.А (2002)	II группа			
		До лечения (исходный уровень)	После лечения	P	$P_1$
$CD_3$ Т лимфоциты %	$55,2 \pm 2,3$	$30,8 \pm 8,9$	$37,6 \pm 2,0$	$<0,001$	$<0,01$
$CD_4^+$ -Т хелперы %	$44,5 \pm 2,7$	$26,9 \pm 1,7$	$28,6 \pm 1,7$	$>0,05$	$<0,05$

CD <sub>8</sub> <sup>+</sup> -T супрессоры %	8,9 ± 0,36	5,0 ± 0,35	6,8 ± 0,21	<0,02	<0,05
CD <sub>20</sub> В лимфоциты %	15,8 ± 0,4	9,0 ± 0,5	11,3 ± 0,6	<0,01	<0,02
Ig А г/л	0,8 ± 0,03	1,8 ± 0,04	1,6 ± 0,04	>0,05	<0,001
Ig М г/л	0,9 ± 0,03	0,5 ± 0,2	0,7 ± 0,19	>0,05	<0,05
Ig G г/л	8,0 ± 0,42	10,1 ± 0,5	9,3 ± 0,6	>0,05	<0,05

достоверность P- после лечения

достоверность P<sub>1</sub> - контрольной гр. и после лечения

Как видно из таблицы №4, из 15 обследованных нами больных на фоне проведенной терапии накануне выписки отмечено повышение CD<sub>3</sub> Т-лимфоцитов у 12 (66,7%), у 6(33,3%) низкие, соответственно  $37,6 \pm 2,0$  (<0,001) по отношению исходного уровня  $30,8 \pm 8,9$ . При сопоставлении с данными контрольной группы ( $55,2 \pm 2,3$ ) оставался низким в 1,5 раза.

CD<sub>4</sub><sup>+</sup> -Т- хелперы так же оставались достоверно сниженными (P<0,05) по сравнению с контрольной группой ( $28,6 \pm 1,7$ ), а по сравнению с исходными данными повышение его было недостоверным (P>0,05).

CD<sub>8</sub><sup>+</sup> -(Т- супрессоры /цитотоксические клетки) на фоне проводимой терапии повысились заметно по сравнению до лечения ( $6,8 \pm 0,21\%$  и  $5,0 \pm 0,35\%$ ) исходных показателей (P<0,02), однако не достигал уровня здоровых детей.

Заметное увеличение CD<sub>8</sub><sup>+</sup> -Т- супрессоров у детей данной группы, очевидно, говорит об активации цитотоксических лимфоцитов, направленных против антигенов воздействующих на организм. По нашему мнению, недостаточное повышение данной субпопуляции лимфоцитов в острый период заболевания у детей с ППЦНС (ГИЭ), в сочетании со сниженными значениями CD<sub>4</sub><sup>+</sup> -Т- хелперов, способствует более тяжелому

течению болезни. Изучение функциональной активности В-лимфоцитов ( $CD_{20}^{+}$ ) у детей с пневмонией на фоне ГИЭ показало его значительное повышение ( $11,3 \pm 0,6\%$ ) по отношению к исходным данным ( $P < 0,01$ ).

Несмотря на проведенную нами активную терапию показатели основных классов иммуноглобулинов Ig A, Ig G, Ig M у всех обследованных детей оставались нарушенными по сравнению с исходными данными, так и показателями контрольной группы. Так уровень Ig A и Ig G оставались высоким по сравнению контрольной группы. соответственно:

$1,6 \pm 0,04$  г/л после лечения и  $1,8 \pm 0,04$  г/л до лечения ( $P > 0,05$ ). Ig G -  $9,3 \pm 0,6$  г/л после лечения и  $10,1 \pm 0,5$  г/л в период разгара болезни ( $P > 0,05$ ).

Приводим наблюдение из истории болезни, характеризующее эффективность использования виферона и энцефабола при ГИЭ.

### **Больная Холматова А 7 мес, ист бол. №2010/506**

поступила 17/12-08г в детскую реанимацию клиники СамМИ с диагнозом: Внебольничная бронхопневмония, острое течение, очагово-сливная форма с нейротоксическим синдромом, гипоксически-ишемическая энцефалопатия. ДН 1ст.

Жалобы со слов матери на повышение температуры на  $38,5-39$  С, кашель, сонливость, беспокойство, снижение аппетита, одышку, неоднократные судороги и вялость.

В анамнезе со слов матери ребёнок болен в течении 1 недели, после консультации участкового педиатра назначено соответствующее лечение, в том числе и антибиотик Ампициллин по  $300 \times 3$  раза в/м в день. При повышении температуры давала парацетамол  $0,2$  по  $1/2$  таб, аскорбиновую кислоту по  $1$  ч.лх $3$  раза в день. Состояние незначительно улучшилось, но в последние 2 дня у ребёнка появилась одышка и температура резко повысилась до  $39$  С. На фоне температуры отмечались судороги, в экстренном порядке доставлен в детскую реанимацию клиники СамМИ.

Из анамнеза жизни: ребёнок от 2 беременности и 2 родов, родился в срок 39-40 недель, вес 3500 гр, длина тела 54см. Из анамнеза ребёнок

родился в асфиксии. Беременность матери протекала с тяжёлыми токсикозами. В период новорожденности ребёнок был беспокойным, часто вздрагивал во сне. После осмотра детского невропатолога был взят на учёт с диагнозом ГИЭ. Из перенесённых заболеваний со слов матери, ребёнок несколько раз переболел ОРВИ.

При поступлении в стационар общее состояние тяжёлое. Сознание soporозное, реакция зрачков на свет вялая, зрачки D=S одинаковые, точечные. Кожа бледно-синюшного цвета, эластичность снижена. Подкожно жировая клетчатка слабо развита. Гипертонус мышц конечностей, гипорефлексия, БР 2,0-1,5см края ровные, выбухание и пульсация большого родничка, конечности холодные, грудная клетка цилиндрической формы. Дыхание частое 60 раз в мин, выраженное раздувание крыльев носа, цианоз носогубного треугольника, выраженная одышка. Дыхание смешанное с участием вспомогательных мышц. Перкуторно коробочный звук. Аускультативно на фоне жёсткого дыхания крепитирующие хрипы. Тоны сердца приглушены, систолический шум на верхушке сердца. Пульс до 200 раз в мин. Язык суховат, чистый, зев спокойный. Живот вздут, перистальтика вялая. Печень выступает из-под края реберной дуги на 4см. Селезёнка в норме. Отмечалась олигоурия, стул был после клизмы. Менингеальный симптом положительный (ригидность затылочных мышц). Симптом Кернига слабо выражен, симптом Грефе-положителен.

Из анализов крови:гемоглобин-78г/л, эритро- $2,9 \times 10^{10}$ /л, лейко- $10,5 \times 10^9$ /л, п/я-2%,с/я-38%,лимф-44%,эоз-2%, мон-5%, СОЭ-45мм/ч, Са-2,1ммоль/л, Р-1,5ммоль/л. Иммунологические исследования: CD<sub>3</sub><sup>+</sup> Т-лимфоциты 33,4%, CD<sub>4</sub><sup>+</sup>25,8%, CD<sub>8</sub>4,9%, CD<sub>20</sub><sup>+</sup>В-8,3%. Ig A 1,6г/л, Ig M-0,5г/л, Ig G-9,9г/л.

Общий анализ мочи и кала без патологии. ЭхоЭГ: ВЖК-7,5мм, НСГ-явления отёка мозга, увеличение размеров 3-го и боковых желудочков.

ЭхоКГ-синусовая тахикардия, перегрузка правого желудочка.

Рентгенография грудной клетки: очагово-сливные тени на фоне усиленного рисунка легких. Осмотр окулиста: отёк дисков зрительных

нервов. Установлен клинический диагноз: Внебольничная очагово-сливная бронхопневмония, острое течение. Нейротоксикоз 2 фаза, ДН 2ст.

Сопутствующие: ГИЭ, ЖДА-2ст, Рахит подострое течение.

На фоне проведённой комплексной терапии (антибиотикотерапия, противосудорожная, витаминотерапия) с включением Виферона 150000 МЕ по 1 суппозиторию 2 раза в сутки в течение 5 дней и Энцефабола в дозе по 1 чайной ложке 1 раз в утром в течение 1 –го месяца. Состояние ребёнка значительно улучшилось, соматико-клинические, неврологические признаки исчезли на 7-8-день болезни. Однако иммунологические показатели оставались значительно нарушенными по сравнению с исходными данными. Следует отметить, что на фоне проведенной терапии имелась тенденция к нормализации показателей клеточного и гуморального иммунитета, но все же достоверно оставались не достигая до уровня контрольной группы, что указывает о необходимости длительной этиопатогенетической терапии и реабилитации больных.

Таблица 3.4.5.

**Сравнительное изучение показателей клеточного и гуморального иммунитета в зависимости от методов лечения. (M±m).**

Показатели	Контрольная группа Бобомуратов Т.А. (2002)	I под группа Виферон и Базисную терапию (n=16)		II под группа базисная терапия Виферон и Энцефабол (n=18)		
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	P
CD3 T  лимфоциты %	55,2 ± 2,3	32,8 ± 1,6	48,4 ± 1,9	30,8 ± 8,9	37,6 ± 2,0	<0,05

CD4 <sup>+</sup> -Т хелперы %	44,5 ± 2,7	27,4 ± 1,7	39,4 ± 1,8	26,9 ± 1,7	28,6 ± 1,7	<0,05
CD8 <sup>+</sup> -Т супрессоры %	8,9 ± 0,36	5,36 ± 0,25	7,2 ± 0,19	5,0 ± 0,35	6,8 ± 0,21	>0,05
CD20 В лимфоциты %	15,8 ± 0,4	9,3 ± 0,4	12,4 ± 0,5	9,0 ± 0,5	11,3 ± 0,6	>0,05
Ig А г/л	0,8 ±0,03	1,6 ± 0,05	1,0 ± 0,06	1,8 ± 0,04	1,6 ± 0,04	<0,02
Ig М г/л	0,9 ±0,03	0,6 ± 0,18	0,8 ± 0,16	0,5 ± 0,2	0,7 ± 0,19	>0,05
Ig G г/л	8,0 ±0,42	9,8 ±< 0,4	8,8 ± 0,5	10,1 ± 0,5	9,3 ± 0,6	>0,05

P- достоверность между I и II группами после терапии.

Расстройства функции ЦНС вследствие гипоксии способствует развитию вторичного иммунодефицита, что влияет на тяжесть течения и прогноз заболевания.

Все вышеперечисленные модифицирующие факторы могут приводить к нарушению в иммунной системе ребенка и способствовать возникновению пневмонии, определить характер течения патологического процесса и его исходы.

Подтверждением влияний перинатальных поражений ЦНС на тяжелое течение пневмонии и развитие осложнений являются показатели вторичной иммунодепрессии. Следует отметить, что действие патологических агентов на органы ответственные за иммуногенез, приводит либо к повышенному выбросу в кровь недифференцированных в иммунологическом отношении лимфоцитов, либо к потерям

иммунологической компетенции части Т-клеток, что влечет за собой развитие вторичного дефицита иммунной системы, выражающиеся в дисфункции не только клеточного звена, но и гуморального иммунитета.

Следует отметить, наиболее частые из изучаемых признаков отмечены (97%) у II группы детей пневмонией с поражением ЦНС. При этом преобладали неврологические признаки и неблагоприятный акушерский анамнез. Тогда как, у больных I группы преобладали данные соматических признаков.

Анализ результатов иммунологического исследования показал (таблица №5), что в обеих группах детей с пневмонией без перинатального поражения ЦНС и с ППЦНС отмечено достоверное снижение ( $P < 0,001$ ) показателей как клеточного ( $CD_3^+$ ,  $CD_4^+$ ,  $CD_8^+$ ,  $CD_{20}^+$ ), так и гуморального Ig M и повышение показателей Ig A и Ig G в 1,5-2 раза по сравнению с данными контрольной группы.

Клиническая эффективность препаратов в I группе составила 87,6%, во II группе 64,8%. Изучение иммунограммы после лечения выявило, что у детей I группы показатели  $CD_3^+$ ,  $CD_4^+$ , Ig A достоверно имели тенденции к уровням контрольной группы ( $P < 0,05$ ,  $P < 0,02$ ), чем II группы.

У детей I группы после лечения отмечено усиление активности  $CD_{20}^+$  В лимфоцитов, понижение уровня Ig A на 37% ( $P < 0,02$ ), Ig G на 10% ( $P > 0,05$ ), а уровень Ig M повысилась на 33% в сравнении с исходным данным ( $P > 0,05$ ). Во второй группе детей с ГИЭ после лечения отмечено повышение  $CD_3^+$  лимфоцитов на 20% ( $P < 0,001$ ),  $CD_4^+$  хелперов на 6,4% ( $P > 0,05$ ),  $CD_8^+$  - супрессоров на 36% ( $P < 0,02$ ),  $CD_{20}^+$  В лимфоцитов на 26% ( $P < 0,02$ ) по сравнению показателями исходных данных. Снижение уровня Ig A на 11%, Ig G на 8%, повышении Ig M на 8% по сравнению с данными до лечения ( $P > 0,05$ ).

При сопоставлении показателей иммунограммы после лечения в обследованных группах выявило наибольшую активацию изучаемых

показателей у I-й группы детей. Так, показатели  $CD_3^+$  Т-лимфоцитов-повысился достоверно ( $P < 0,01$ ) на 29%,  $CD_4^+$  на 30% ( $P < 0,01$ ),  $CD_8^+$  на 6% ( $P > 0,05$ ),  $CD_{20}$  В лимфоцитов на 9% в I группе по сравнению со II группой ( $P > 0,05$ ).

У больных I группы содержание иммуноглобулинов Ig A снизилось на 37% ( $P < 0,02$ ), Ig G на 5,2 % ( $P > 0,05$ ), а повышение Ig M на 14,3% по сравнению со второй группой.

Итак, у детей II группы содержание иммуноглобулинов Ig A и Ig G было более высоким, чем у обследованных детей I группы.

Данный факт указывает на то, что у детей II группы на фоне ППЦНС (ГИЭ) при комплексном лечении (Виферон + Энцефабол) в период ремиссии пневмонии иммунная система остается в напряженном состоянии, что говорит об активном участии клеточного звена иммунитета в патогенезе заболевания и о сохраняющейся его высокой активности даже в период ремиссии.

## Заключение

В структуре заболеваемости и смертности детей грудного возраста пневмония находится на одном из первых мест. Причем до 2 летнего возраста она составляет свыше 80% всех заболеваний бронхолегочных заболеваний (2,4,35,71).

Согласно современным представлениям течение и исход пневмонии во многом зависят от функционального состояния ЦНС, особенно на фоне или перенесенных перинатальных поражений её (3,4,8,9,17,44).

В литературе доказано (3,10,12,56,57), что основным универсальным фактором в патогенезе пневмонии как и ППЦНС у детей грудного возраста является-гипоксия. Несомненно, что расстройство функции ЦНС-неизменный спутник пневмонии, который значительно отяжелеет клиническое течение и исход данной патологии.

По данным ряда авторов (23,26,50), которые считают одной из основных причин неблагоприятного исхода пневмонии у детей грудного возраста с ППЦНС является поздняя диагностика заболевания, что затрудняет в ряде случаев оценить прогноз и эффективность своевременной проводимой терапии.

Анализируя данные литературы необходимо отметить, что острая пневмония наиболее распространенное полиэтиологическое заболевание с полиморфизмом клинического течения его в диагностики и терапии, представляет особую актуальность у детей ППЦНС.

Известно, что между нервной и иммунной системами существуют множественные связи, обеспечивающие физиологическую иммунорегуляцию. Нарушение их взаимодействия приводит к развитию целого ряда заболеваний (13,14,75,76).

Несомненно, нарушение взаимной регуляции нервной и иммунной систем приводят к перинатальным поражениям ЦНС., которые зачастую являются причиной детской инвалидности (10,26,34) и нередко гибели ребенка вследствие наслонившейся тяжелой пневмонии.

Изучение морфофункционального состояния иммунной системы при пневмониях у детей первого года жизни показала, что в ответ на внедрение патогенных микроорганизмов происходит мобилизация адаптационных сил организма, и в первую очередь повышение функции гипофиза-надпочечников. В ответ на это усиливается миграция иммунокомпетентных клеток из органов иммуногенеза, в конечном итоге приводят к их атрофии.

В литературе недостаточно освещен вопрос изучению ППЦНС и иммунный статус детей больных пневмонией.

Изучение особенностей пневмонии на фоне перинатальной патологии в частности гипоксически-ишемической энцефалопатии у детей грудного возраста во взаимосвязи с гуморальным иммунитетом и разработка методов коррекции выявленных нарушений позволяет повысить эффективность лечения пневмонии у детей и способствует снижению летальности и предотвращению инвалидности.

В связи с этим нами была поставлена **цель:** анализ диагностики, клинико-лабораторных и функциональных тестов в оценке состояния и разработка современных методов терапии острой пневмонии у детей перенесших ЦНС, наметить пути рациональной иммунной коррекции Виферона и разработать патогенетическую обоснованной терапии - Энцефаболом.

Для решения поставленной задачи нами обследованы 63 ребенка острой пневмонией в возрасте от 2 мес до 1 года. Из них у 72% больных диагностирована внебольничная, у 28% внутрибольничная пневмония.

Состояние детей при поступлении были тяжелыми, зачастую с глубокими неврологическими нарушениями. Диагноз ставился на основании анамнеза (акушерский, постнатальный), клинико-соматических, лабораторно-иммунологических, рентгенологических, НСГ исследований и т.д.

Обследованные нами больные основная группа (63) были разделены на 2 группы. 1 группа 30 детей с пневмонией без перинатального поражения

ЦНС. 2 группа 33 детей с пневмонией, перенесших гипоксически-ишемическую энцефалопатию. При проведении клинико-неврологического осмотра при оценки ПМР были следующие показатели: уровень активности, мышечный тонус, двигательная активность, функции ЧМН, сухожильные рефлексы и безусловные рефлексы, патологические знаки, состояние зрелости мозговых механизмов оценивали по методике Л.Т.Журбы и Е.М.Мастюковой.

Отмечалось неблагоприятные течение анте- и интранатального периодов в виде патологического течения беременности и родов 83%, рождении ранним сроком 23% или перенесенных 7%.

Частые симптоматики нарушения ЦНС отмечалось косоглазие, нистагм, повышении тонуса 72% в 94% диагностированы рефлексы орального автоматизма. Проведенный анализ НСГ показал, что глубина тела бокового желудочка превышает норму, большая цистерна у 72% детей. Изучено состояние клеточного ( $CD_3^+$ ,  $CD_4^+$ ,  $CD_8^+$ ,  $CD_{20}^+$ ) и гуморального иммунитета (Ig A,M,G). В качестве нормативных показателей (здоровые аналогичного возраста) был использован данные Т.А.Бобомуратова (2002).

Исследование клеточного и гуморального иммунитета были проведены нами до лечения и при выписке из стационара (на 15-й-20-й день)

Статистический анализ результатов исследований показал, что в обеих группах детей с пневмонией отмечалось тенденция к снижению некоторых относительных показателей клеточного и гуморального иммунитета  $CD_3^+$  лимфоциты,  $CD_8^+$  супрессоры и Ig M.

Иммунологическая реактивность у обследованных больных значительно отличалась от таковых у здоровых детей. Так, в обеих группах, в остром периоде пневмонии выявлено значительное снижение относительное числа  $CD_3^+$  лимфоцитов у 10 (62,5%) детей 1-группы и у 16 детей (80%) 2-группы больных. Соответственно  $32,8 \pm 1,6\%$  и  $30,81,9\%$ , при норме  $55,22,3\%$  ( $P < 0,001$ ). Аналогичное достоверное снижение ( $P < 0,001$ ) выявлены в отношении  $CD_4$ хелперов  $27,4 \pm 1,7\%$  и  $26,91,7\%$  по

сравнению со здоровыми 44,52,7%,  $CD_8^+$  супрессоров 5,360,25% и 5,00,35% при норме 8,90,36 ( $P < 0,01$  и  $P < 0,05$ ).

Также отмечено достоверное снижение  $CD_{20}^+$  В-лимфоцитов. В обследованных группах резкое снижение  $CD_{20}^+$  В-лимфоцитов отмечен у 9 (1 группы) и у 18 (2 группы) детей. Соответственно 9,30,4 и 9,00,5% по сравнению с контрольной группы.  $P < 0,001$ .

Отмеченные сдвиги на уровне клинического звена иммунитета наиболее выраженными оказались у больных с тяжелой пневмонией на фоне ППЦНС, что связано с действием патологических агентов на органы, ответственные за иммуногенез, которые приводят либо к повышенному выбросу в кровь не дифференцированных в иммунологическом отношении лимфоцитов, либо к потере иммунологической компетенции частью  $CD_3^+$  клеток, что влечет за собой развитие вторичного дефицита иммунной системы, выражающихся в дисфункции  $CD_3^+$  -лимфоцитов.

Изучение количества сывороточных иммуноглобулинов, показало, что у детей 1 группы значимым оказались увеличение Ig A. Так у 68% больных 1 группы и 86% 2-группы концентрация иммуноглобулинов достоверно повышенным ( $P < 0,001$ ) по сравнению с контрольной группой. Ig G также были повышенными по сравнению с нормой. Напротив с повышением Ig A, Ig G наблюдался снижение Ig M, соответственно 0,60,18 и 0,50,2 ( $P < 0,05$ ) по сравнению с данными контрольной группы. Сравнительное изучение результатов иммунограммы между 1 и 2 группы оказались недостоверными ( $P > 0,05$ ), за исключение  $CD_3^+$  Т-лимфоцитов ( $P < 0,05$ )

Следовательно, выявленные иммунологические изменения у детей с пневмонией с ППЦНС, т.е. снижение  $CD_4^+$  -Т-хелперов,  $CD_8^+$  Т-супрессоров,  $CD_{20}^+$  В-лимфоцитов, Ig M и увеличение активационных маркеров Ig A и Ig G, свидетельствует об активации клеточного и гуморального звеньев иммунитета.

В последние годы многие учёные обращают внимание на снижение эффективности традиционной терапии при бронхолегочных заболеваниях у

детей с фоновыми нарушениями, при которых выявляется дисбаланс в системе иммунитета.

Как показали результаты наших исследований, заболеваемость детей грудного возраста пневмонией характеризуется значительными нарушениями иммунного статуса, особенно в группе больных отягощённых ГИЭ, что требует совершенствования методов этиопатогенетической терапии.

Следовательно, с учётом вышеизложенного, нами обследованы больные основной группы в зависимости от проводимого лечения были разделены на 2-группы: 1 группа 30 дети с пневмонией без поражения ЦНС(разделены на 2 подгруппы) , находящиеся на общем стандартном лечении и получавшие Виферон, 2-группа 33 дети с пневмонией и поражением ЦНС (разделены на 2 подгруппы) получавшие базисную терапию, Виферон и Энцефабол. В данную группу входили дети с пневмонией, перенесших гипоксически-ишемическую энцефалопатию.

При этом необходимо отметить, что исходный клинический статус и возраст больных в каждой группе были идентичными. В обеих группах изучено состояние показателей клеточного и гуморального звена иммунитета в динамике до лечения (2-3 дня поступления) и после.

Эффективность проводимой терапии оценены по состоянию нормализации клинико-соматических, неврологических, инструментальных признаков и лабораторно-иммунологических показателей.

Так, у обследованных 1-подгруппы (15 детей) без поражения ЦНС, получавших базисную терапию и Виферон отмечена тенденция к повышению нарушенных звеньев клеточного и гуморального иммунитета. Так, из 15 детей данной группы у 10 (64%)  $CD_3^+$  Т-лимфоциты заметно повысились, у 6 (36%) они доходили до уровня нижней границы нормальных показателей. Соответственно 48,41,9% после терапии и 32,81,6% до лечения. Достоверность различия по сравнению с исходными данными ( $P < 0,001$ ). Уровень  $CD_4^+$  Т-хелперов у 11 (78,6%),  $CD_8^+$  Т-супрессоров у 8 (57%) больных достоверно повышались по сравнению с исходными данными

( $P < 0,02$ ). У большинства детей (80%) на 15-18 день болезни отмечена тенденция к нормализации уровня  $CD_{20}^+$  В-лимфоцитов по сравнению с данными до лечения 9,30,4%, после лечения 12,40,5% ( $P < 0,01$ ). Изучение показателей гуморального иммунитета после лечения в данной обследуемой группе выявило заметное повышение уровня Ig A и Ig G и снижение Ig M. Так, у 7 больных (42,9%) из 15 детей 1 группы уровень Ig A был повышенным, у 9 (57,1%) находились в пределах верхних границ исходных данных 1,00,06г/л и 1,60,3г/л ( $P < 0,05$ ). Ig M у 7 (50%) детей нормализовались, а у остальных пониженными, соответственно 0,80,16г/л и 0,60,18г/л ( $P < 0,05$ ). Следовательно, у детей 1 группы после лечения отмечено усиление активности  $CD_3^+$  и  $CD_{20}^+$  -лимфоцитов, снижение уровня Ig A, Ig G ( $P > 0,05$ ) и достоверное повышение Ig M ( $P < 0,05$ ). Однако, изучаемые показатели не доходили до уровня контрольной группы, что указывает на депрессию иммунной системы.

Во 2-подгруппу острой осложнённой внебольничной пневмонией с отягощённым акушерским анамнезом, перенесённым перинатальным поражением ЦНС (гипоксически-ишемическую энцефалопатию) получавшие идентичное лечение. Исходные показатели клеточного звена иммунитета у детей пневмонией с ГИЭ до лечения были значительно сниженным.  $CD_3^+$  Т-лимфоцитов на 24,4%,  $CD_4$ Т-хелперов на 17,6%,  $CD_8$ Т-супрессоров на 3,9%,  $CD_{20}^+$  -В-лимфоцитов на 6,8% против нормы. Тогда, как показатели основных классов иммуноглобулинов Ig A и Ig G у всех обследованных больных были высоким в 1,5-2 раза по сравнению с данными контрольной группы. Уровень Ig M с учётом тяжести состояния и наличия преморбидного фона с пренатальным поражением ЦНС был снижен в 1,8-2 раза против нормы. Патологические отклонения в системе исследуемых показателей были достоверны ( $P < 0,001$ ), что свидетельствует об активации клеточного и гуморального звена иммунитета и депрессии функции вилочковой железы. Включение в арсенал терапевтических мероприятий-иммуномодулятора Виферона с Энцефаболом получены следующие результаты: из 18

обследованных нами больных данной групп на фоне проводимой терапии накануне выписки (17-20 день) отмечено повышение  $CD_3^+$  -Т-лимфоцитов у 12 (66,7%), у 6 (33,3%) низким, соответственно 37,62,0% ( $P < 0,001$ ) по отношению исходного уровня 30,81,9%. При сопоставлении с данными контрольной группы (55,22,3%) оставался низким в 1,5 раза.

$CD_4$ Т-хелперы также оставались достоверно ( $P < 0,05$ ) сниженными по сравнению с контрольной группы (28,61,7%), а по сравнению с исходными данными повышение его было недостоверным ( $P > 0,05$ ).

$CD_8^+$  Т-супрессоры цитотоксические клетки на фоне проводимой терапии повысились заметно по сравнению до лечения 6,80,21% и 5.00,35% исходных показателей ( $P < 0,02$ ), однако не достигал до уровня здоровых детей.

Заметные увеличение  $CD_8$ Т-супрессоры у детей данной группы, очевидно, говорит об активации цитотоксических лимфоцитов, направленных против антигенов, воздействующих на организм. По нашему мнению, недостаточное повышение данной субпопуляции лимфоцитов в острый период заболевания у детей с ППЦНС (ГИЭ), в сочетании со сниженными значениями  $CD_4^+$  лимфоцитов, способствует более тяжелому течению болезни.

Изучение функциональной активности В-лимфоцитов ( $CD_{20}^+$ ) у детей с пневмонией на фоне ГИЭ показало его значительные повышение 11,30,6% по отношению к исходным данным ( $P < 0,01$ ).

Несмотря на проведённую нами активную терапию, показатели основных классов иммуноглобулинов Ig A, M, G у всех обследованных детей оставались нарушенными по сравнению, с исходными данными, так и с показателями контрольной группы. Так уровень Ig A и Ig G оставались высокими по сравнению с контрольной группой, соответственно 1,60,04г/л после лечения и 1,80,04г/л до лечения ( $P > 0,05$ )

Ig G 9,30,6г/л после лечения и 10,10,5г/л в период разгара болезни ( $P > 0,05$ )

Следует отметить, что на фоне проводимого лечения имелась тенденция к нормализации показателей клеточного и гуморального иммунитета, но все же достоверно оставались сниженными не достигая уровня контрольной группы, что указывает о необходимости длительной этиопатогенетической терапии и реабилитации больных.

Сравнение эффективности лечения по койко-дням проведенным в стационаре не дало достоверных различий, так как оно является субъективным показателем, который не даёт объективной информации из-за того, что некоторые врачи дольше держат больных, таким образом, перестраховываясь, а другие выписывают ребёнка сразу после улучшения состояния в целях избегания внутрибольничной инфекции. Однако, клиническое улучшение на фоне данной терапии происходило на 5-6-й день госпитализации в 1 группе, на 8-9-й день во 2 группе. Длительность койко-дней до выписки в среднем составил 16-17 при 1 группе, а во 2 группе от 20 до 24 дней.

Клиническая эффективность препаратов в 1 группе составила 87,6%, во 2 группе 64,8%. Изучение иммунограмм после лечения выявило, что у детей 1 группы показатели  $CD_3^+$ ,  $CD_4^+$ , Ig A -достоверно имели тенденцию к уровням контрольной группы ( $P < 0,05$ ,  $P < 0,02$ ), чем 2 группы.

У детей 1 группы после лечения отмечено усиление активности  $CD_{20}^+$  В-лимфоцитов, понижение уровня Ig A на 10% ( $P > 0,05$ ), а уровень Ig M повысился на 33% по сравнению с исходными данными ( $P > 0,05$ ).

Во 2 группе детей с ГИЭ после лечения отмечено повышение  $CD_3^+$  лимфоцитов на 20%, ( $P < 0,05$ ),  $CD_4^+$  хелперы на 6,4% ( $P > 0,05$ ),  $CD_8^+$  супрессоры на 36% ( $P < 0,02$ ),  $CD_{20}^+$  В-лимфоцитов на 26% ( $P < 0,02$ ) по сравнению с показателями исходных данных. Снижение уровня Ig G на 8% и повышение Ig M на 8% по сравнению с данными дл лечения ( $P > 0,05$ ).

При сопоставлении показателей иммунограммы после лечения между обследованными группами выявила наибольшую активацию изучаемых показателей у 1 группы детей. Так, показатели Т-лимфоцитов  $CD_3^+$

повысился достоверно ( $P < 0,01$ ) на 29%,  $CD_4^+$  на 30% ( $P < 0,01$ ),  $CD_8^+$  на 6% ( $P > 0,05$ ),  $CD_{20}^+$  В-лимфоцитов на 9% в 1 группе по сравнению со 2 группы ( $P > 0,05$ ).

У больных содержание Ig A снизилось на 37% ( $P < 0,02$ ), Ig G на 5,2% ( $P > 0,05$ ), а повышение Ig M на 14,3% по сравнению со 2 группой.

Итак, у детей 2 группы содержание иммуноглобулинов Ig A и G было более высоким, чем у обследованных детей 1 группы.

Данный факт указывает на то, что у детей 2 группы на фоне ППЦНС (ГИЭ) при комплексном лечении (Виферон+Энцефабол) в период ремиссии пневмонии иммунная система остаётся в напряжённом состоянии, что говорит об активном участии клеточного и гуморального звена иммунитета в патогенезе заболевания и о сохраняющейся их высокой активности даже в период ремиссии. Несмотря на это, наши исследования позволяют использовать Виферон с Энцефаболом в соответствующей возрастной дозе для практического применения больным тяжёлой пневмонией или на фоне ППЦНС.

## **Выводы.**

1. При оценке тяжести состояния и исхода пневмонии у детей грудного возраста с ГИЭ наиболее значимыми является гипоксия, усугубляющиеся процессом отёка и набухания головного мозга, проявляющиеся гипертоническим, гидроцефальным синдромами, что подтверждает данные НСГ исследования позволяющие уточнить характер структурных нарушений головного мозга в раннем детском возрасте.

2. Выявленные иммунологические изменения у детей с пневмонией при ППЦНС-снижение  $CD_4^+$ , увеличение  $CD_8^+$ , Ig G, Ig A свидетельствует об активации клеточного и гуморального звена иммунитета.

3. Лечение детей с пневмонией с поражением ЦНС предусматривают не только этиотропную терапию, но и обязательное применение Виферона и Энцефабола, что сопровождается отчетливым клиническим и иммунологическим эффектом. Комплексное действие Энцефабола и Виферона, а также отсутствие побочных эффектов позволяют рекомендовать его широкое применение у детей с ППЦНС-гипоксически ишемического генеза.

## **Практические рекомендации.**

1. Включение в педиатрическую практику прогностических признаков (анамнестических, соматических, лабораторных) для оценки тяжести состояния и исхода пневмонии у детей грудного возраста с ППЦНС-гипоксически ишемического генеза способствует своевременной диагностике, а также позволяет верифицировать патологический процесс на ранних стадиях развития.
2. У детей с пневмонией перенесших перинатальную гипоксию необходимо проводить комплексное нейрофизиологическое и нейровизуализационное обследование с использованием НСГ.
3. В качестве эффективного метода лекарственной терапии детей с пневмонией имеющих поражение ЦНС, рекомендовано комплексная терапия, включающая Виферон и Энцефабол.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.

- 1.Абдулходжаева М.С., Алланазарова..Х.М.  
Этиология острой пневмонии у детей грудного возраста за период 1990-1999г.  
Педиатрия 2000 № 2-3 стр 15-17
- 2.Абдуллаева М.Н.  
Способ лечения острой пневмонии с отягощенным преморбидным фоном у детей грудного возраста.  
(удост.на рац предложение № 814 от 11.06.91г по СамМИ).
- 3.Алимов А.В., Ходиев С.В.  
Пре- и перинатальные повреждения нервной системы у новорожденных.  
Педиатрия 2004 № 3-4 стр 110-115.
- 4.Алимов А.В., Турсунова Н.Э., Рахимова Н.А.  
Обоснование эффективности антиоксидантов и мембраностабилизаторов у новорожденных с пневмонией с перинатальным поражением центральной нервной системы.  
Ташкентский институт усовершенствования врачей.
- 5.Асадов Д.А., Яркулов А.Б., Ахмедова Д.И.  
«Анализ причин младенческой смертности в республике Узбекистан за 1998г и пути ее снижения»  
Педиатрия (узб.) 1999 № 1 стр 6-9.
- 6.Асадуллаев М.М., Расулова Д.К.  
Клинико-нейросонографические изменения при перинатальных гипоксических-ишемических энцефалопатиях  
Неврология 2(10) 2001; стр 8-11
- 7.Ахунова А.И., Рахимов А.С., Шустов В.Г.  
Инфекционно-аллергический бронхолегочной пецилломикоз  
Терапевтический архив 1991 №10 с. 1924.

- 8.Ахмедова С.А., Буслаева Г.Н., Салныческо Г.А.  
Особенности клинической картины грибкового поражения ЦНС у детей первого года жизни.  
Педиатрия 2008 № 3 стр 55-60
- 9.Бабажанова Ш.Д., Любич А.С., Хасанова С.С.  
Перинатальные повреждения головного мозга плода и новорожденного при фетоплацентарной недостаточности.  
Республиканский перинатальный центр.  
Педиатрия 2008 № 3-4 стр 5-7.
10. Барашнев Ю.И.  
Гипоксическая энцефалопатия: гипотезы патогенеза церебральных расстройств и поиск методов лекарственной терапии.  
Российский вестник перинатологии и педиатрии 2002 ;1:6-13.
- 11.Барашнев Ю.И., Розанов А.В., Волобуев А.И., Панов В.О., Куринов С.Б.  
Структурные поражения головного мозга у новорожденных с врожденной инфекцией.  
Российский вестник перинатологии и педиатрии 2006 №2 стр 10-13.
12. Барашнев Ю.И., Розанов А.В., Панов В.О. Волобуев А.И  
Роль гипоксически-травматических повреждений головного мозга в формировании инвалидности с детства.  
Российский вестник перинатологии и педиатрии 2006 №4 стр 19-23.
13. Бобомуратов Т.А.,Кудратова Г.Н. «Иммунологические сдвиги крови при острых пневмониях у детей грудного возраста и лимфатропная иммунокоррекция» Самаркандский медицинский журнал 1998 г.№1стр.19-23
14. Бобомуратов Т.А., «Региональная лимфатическая терапия и узкоспектральные инфракрасные лучи в комплексном лечении острых бронхолегочных заболеваний у детей грудного возраста». Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Ташкент 2002 г

15. Бомбардирова Е.П., Моисеева Т.Ю., Морозова Н.А., Передерий Е.Э., Щищенко В.М.

Комплексная реабилитация недоношенных детей с перинатальным поражением в стационаре второго этапа выхаживания.

НЦЗД РАМН, Москва.

Педиатрия №3. 2001г, стр 96-99.

16. Брин И.Л., Дунайкин М.Л., Шейнкман О.Т.

Элькар в комплексной терапии нарушения нервно психического развития детей с наследственными перинатальными поражениями мозга.

Вопросы современной педиатрии 2005; 4:1: 32-39.

17. Буркова А.С., Володин Н.Н.

Классификация перинатальных поражений нервной системы у новорожденных.

Методические рекомендации –М., 2000 -40с.

18. Буслаева Г.Н., Перщина Г.Д., Донин И.М.

Эффективность метаболического препарата Элькар при гипоксически-ишемических поражениях ЦНС у новорожденных.

Российский национальный конгресс «Человек и лекарство», 11-й. М.2004; 639.

19. Буркова А.С., Володин Н.Н., Дегтярев Д.Н., Медведев М.И., Рогаткин С.О.

О проекте новой классификации последствий перинатальных поражений нервной системы у детей первого года жизни.

Журнал неврологии и психиатрии 2, 2004: 74-77.

20. Буров Б.А.

Сравнительная эффективность терапии кортексином и парацетамом у недоношенных новорожденных с гипоксической

Неврология 3-4 (39-40), 2008, стр 155-156.

21. Бурчинский С.Г.

Энцефабол: актуальные аспекты клинического применения.

Институт геронтологии АМН Украины, г.Киев.

22. Воеводин С.М.  
Эхография мозга плода.  
Ультразвуковая диагностика. 1999.-№1 стр.39-48.
23. Володин Н.Н., Медведев М.И., Рогаткин С.О.  
Актуальные проблемы перинатальной неврологии на современном этапе.  
Журнал неврологии и психиатрии 7, 2001, 4-7.
24. Володин Н.Н., Митьков В.В., Зубарева Е.А.  
Стандартизация протокола ультразвукового исследования головного мозга у новорожденных и детей грудного возраста.  
Ультразвуковая и функциональная диагностика 2001, 4: 74-76.
25. Володин Н.Н., Медведев М.И., Рогаткин С.О.  
Новые подходы к диагностике перинатальных поражений нервной системы у детей первого года жизни и их классификация  
Педиатрия №1, 2004г.
26. Володин Н.Н., Медведев М.И., Рогаткин С.О.  
Перинатальная энцефалопатия и ее последствия- дискуссионные вопросы семиотики и терапии.  
Российский педиатрический журнал 2001, 1: 4-8.
27. Володин Н.Н., Корнюшин М.А., Горбунов А.В., Медведев М.И.  
Диагностика поражений головного мозга у детей грудного возраста с помощью компьютерной томографии..  
Журнал неврологии и психиатрии 11, 2001, 40-43.
28. Воронина Т.А., Середенин С.Б.  
Ноотропные препараты, достижения и перспективы.  
Экспериментальная и клиническая фармакология. 1998.№4 стр 3-9
29. Гнездицкий В.В.  
Обратная задача ЭЭГ и клиническая электроэнцефалография.  
Таганрог: ТРТУ 2000г.
30. Гончарова О.В.

Применение препарата Ноотропил у детей с перинатальными поражениями центральной нервной системы.

Российский вестник перинатологии и педиатрии 2005 №3 стр 36-41.

31. Джубатова Р.С.

Аномалии конституции как фактор риска трансформации заболеваний органов дыхания у детей.

Педиатрия 1998 № 3. стр. 22-24.

32. Дамулин И.В.

Использование энцефабола в неврологической практике.

Кафедра нервных болезней Московской медицинской академии им. И.М.Сеченова.

Журнал неврологии и психиатрии 2002г. №6 стр.53-55.

33. Дегтярев Д.Н., Шунгарова З.Х., Жизневский Б.Л

Результаты катамнестического наблюдения за детьми с перинатальным поражением ЦНС на первом году жизни.

Материалы II съезда РАСПМ «Перинатальная неврология» (сентябрь 1997)  
М.1997; 83.

34. Дегтярев Д.Н., Рогаткин С.О.

Использование шкалы Neo- Neego для оценки тяжести поражения ЦНС новорожденных детей, перенесших тяжелую перинатальную гипоксию.

Материалы II съезда РАСПМ «Перинатальная неврология» (сентябрь 1997)  
М.1997; 125.

35. Дементьева Г.М., Кушнарера М.В., Фролова М.П.

Антибактериальное лечение госпитальной пневмонии у недоношенных новорожденных детей.

Вестник педиатрической фармакологии и нутрициологии.

2006; 3:5: 39-42

36. Джурабекова А.Т., Мавлянова З.Ф.

Особенности функционального состояния ЦНС у новорожденных с внутриутробной хламидийной инфекцией.

- Неврология- 1(29), 2006 стр.39-41.
37. Дильмурадова К.Р.  
Новое в решении неврологических проблем у новорожденных.  
Неврология- 3-4(39-40), 2008 стр.156-157.
38. Дольсе А.  
Обзор экспериментальных исследований по Энцефаболу (пиритинол).  
Энцефабол: аспекты клинического применения, М., 2001, стр.43-48.
39. Жалилова Ш.А., Абдухакимова Р.А.  
Нервно-психическое состояние детей, перенесших перинатальное поражение нервной системы.  
Неврология- 3-4(39-40), 2008 стр.157.
40. Заваденко Н.Н.  
Ноотропные препараты в практике педиатра и детского невролога.  
М., 2003, стр.23.
41. Зелинская Д.К..  
Клиническая электроэнцефалография ( с элементами эпилептологии).  
М.: Медпрсс-информ. 2002 г.
42. Зубарева Е.А., Патрушева Е.Н.  
Нейросонография: итоги и перспективы развития.  
Журнал ультразвуковой и функциональной диагностики 2002г. № 4 стр.99-111.
43. Зубарева Е.А., Дворяковский И.В., Зубарев А.Р., Сугак А.Б.  
Доплерография перинатальных поражений головного мозга.  
М., 1999г. 52 стр.
44. Ильенко Л.И., Зубарева Е.А., Холодова И.Н., Давыдова А.В.  
Современные подходы к диагностике и лечению гипоксически- ишемических поражений ЦНС у доношенных детей первого года жизни.  
Кафедра педиатрии Московского факультета кафедра детских болезней №3 РГМУ, кафедра ультразвуковой диагностики РМАПО, Москва.  
Педиатрия №2, 2003г, стр 87-92.

45. Каримов И.А.

Социально-генетические и медико-биологические факторы риска заболеваемости детей до 1 года жизни с патологии органов дыхания.

Сборник научных трудов- Ташкент 1994 – С- 38-40.

46. Козлов А.В., Галкина Е.В., Мизерницкий Ю.Л.

«Антибактериальная терапия внебольничной пневмонии у детей.

Российский вестник перинатологии и педиатрии.

2005 № 3. с. 9-11.

47. Латыпова Г.Г, Ахмедова Д.И.

Состояние иммунологической реактивности у детей грудного возраста с пневмонией при перинатальном поражении. ЦНС.

Педиатрия №3-4, 2008г, стр. 12-15.

48. Лебедева Н.В.

Энцефабол и его аналоги в лечении неврологических заболеваний.

Энцефабол: аспекты клинического применения, М., 2001, стр.27-31.

49. Мавлянова З.Ф., Джурабекова А.Т.

Анализ результатов ультразвукового сканирования головного мозга у детей, рожденных от матерей, инфицированных *Chlamydia trachomatis*.

Неврология- 4(36), 2007 стр.22-24.

50. Мухамедова Х.Т.

Клинико-неврологическая характеристика новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию.

Неврология- 1(21), 2004 стр.14-17.

51. Никонова Е.В., Черняевым А.Е., Чучалин А.Г.

Клинико-диагностические аспекты пневмонии.

1997г. Стр 60-62.

52. Нурмухаммедов М.А.

Врожденные пороки сердца у детей с светом неврологических изменений.

Возрастная неврология. Неврология № 3-4 с. 39-40. 2008.

53. Никулин Л.А., Бурундукова А.Е., Литвинова Г.В.

Ранняя диагностика перинатальных повреждений головного мозга у новорожденных высокой степени риска.

Вопросы охраны материнства. 1991 ; 1:11-13.

54. Озерова О.Е., Буркова А.С.

Возможности эхоэнцефалографии в диагностике гипоксически-ишемических повреждений головного мозга у доношенных новорожденных.

Педиатрия 1998; 5: 19-25.

55. Озерова О.Е., Буркова А.С., Корнилова М.А.

Ультразвуковая диагностика.

1996. №3 стр 59.

56. Пальчик А.Б., Шабалов Н.П.

Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных.

Ст-Петербург 2000; 123-137.

57. Пальчик А.Б., Шабалов Н.П.

Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных.

СПб : Питер, 2000-218.

58. Пальчик А.Б., Лисина Э.В., Семенова И.А.

Диагностика моторного развития плодов, новорожденных и грудных детей методом видеозаписи генерализованных движений.

Педиатрия 2004; 3: 33-41

59. Поморцев А.В., Кострикова О.Ю., Зубахин А.Г., Поморцева А.Б

Отдаленные результаты психомоторного развития детей, перенесших перинатальную постгипоксическую энцефалопатию

Педиатрия 1998; 5: 25-29.

60. Покровский В.И., Прозоровский С.В.

Этиологическая диагностика и этиотропная терапия острых пневмоний.

М.Медицина 1995 г. стр. 3-14.

61. Расулова Д.К., Ходжаева Г.Т.

Прогнозирование психомоторного развития детей с гипоксическо-ишемической энцефалопатией по данным нейросонографии.

Педиатрия 2006; 1: 55-58.

62. Рафикова З.Б., Исраилова М.Ш., Осипова Т.Г., Нурматова Д.А.

К трактованию показателей нейросонографии у детей грудного возраста с гипертензионным и гидроцефальным синдромом.

Неврология 1 (33) 2007 27-29.

63. Рахманкулова З.Ж.

Перинатальные поражения ЦНС у новорожденных при внутриутробных инфекциях.

Педиатрия 2008; № 3-4; стр. 8-11.

64. Рогаткин С.О.

Клинико-нейросонографические и иммунохимические критерии диагностики и прогноза перинатальных поражений ЦНС у новорожденных детей различного гестационного возраста.

Автореферат дис.канд.мед.наук. М. 1993.

65. Савельева Г.М., Сичинава Л.Г.

Пути снижения перинатальной заболеваемости и смертности.

Южно-Рос.мед.журнал 1999 ; 2: 37-41.

66. Самсыгина Г.А., Дудина А.Г., Чебышева И.В.

Госпитальные пневмонии у детей. Этиология и клинико-морфологические особенности.

Педиатрия 2001 № 1; стр. 5-13.

67. Серкина Е.В., Громова О.А., Трощин И.Ю., Сотникова Н.Ю., Никонов А.А.

Церебролизин облегчает состояние больных с перинатальным поражением ЦНС через модуляцию аутоиммунитета и антиоксидантную защиту.

Журнал Неврологии и психиатрии №11, 2008, стр. 62-66.

68. Самаль Т.Н.

Состояние иммунитета при пневмониях у детей.

Педиатрия 2004 № 4. с. 20-23.

Ультразвуковая диагностика перинатальных повреждений ЦНС у плода и новорожденных.

Рос. вестник перинатологии и педиатрии

1995; 3:15-18.

69. Стрижанов А.Н., Мусаев З.М., Тимохина Г.Ф., Наулечик Б.И., Буданцев А.В.

Системное нарушения гемодинамики при синдроме задержки роста плода как фактор риска гипоксически-ишемических поражений ЦНС и отклонений психомоторного развития детей.

Акушерства и гинекология 2003; 1: 11-15.

70. Страчунский Л.С.

«Антибактериальная терапия внебольничной пневмонии в амбулаторных условиях» Consilium medicum.

2002- Т4. №4 стр.180-185.

71. Таточенко В.К., Когосова М.К.

Этиологический спектр пневмоний у детей.

Пульмонология 1997. №2 стр.29-35.

72. Турсунова Н.Е., Кариева М.Т.

Критерии диагностики оценки тяжести состояния и прогноза исхода пневмонии у новорожденных с перинатальным поражением ЦНС.

Педиатрия, 2007, № 1-2; стр. 21-26.

73. Федеров А.М., Уланова М.А., Кузнецова Г.А.

Особенности заболеваемости острой пневмонией у детей первого года жизни.

Педиатрия, 1993, № 3; стр. 5-9.

74. Ходжаева Г.Т.

Клинико-эхографические критерии перинатальных поражений головного мозга у новорожденных детей.

Автореф.канд.дис.-Ташкент, 1996-17с.

75. Холматова Б.Т.

«Показатели иммунного и гормонального статуса детей с тимомегалией при острой бронхолегочной патологии»

Педиатрия –Т., 2005 №1 стр. 30-34

76. Холматова Б.Т., Ахмедова Д.И., Ким Т.Л.

«Значение иммунологической реактивности развития нейротоксического синдрома у детей грудного возраста»

Педиатрия – Т., 2005, №2 стр 33-36

77. Холматова Б.Т., Шукуров Б.В., Даминов Т.О.

«Изучение активационных маркеров у детей грудного возраста»

Материалы V-съезда педиатров Узбекистана, Ташкент, сентябрь 2004, стр 432-433

78. Холматова Б.Т.

«Адаптационные процессы у детей с тимомегалией при заболеваниях органов дыхания и методы лечения»

Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Ташкент 2006г.

79. Чехонин В.П., Лебедев С.В., Блинов Д.В.

Патогенетическая роль нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера для нейроспецифических белков при перинатальных гипоксически-ишемических поражениях центральной нервной системы у новорожденных.

Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии

2004; 3:2:50-61.

80. Шамансуров Ш.Ш., Рафикова З.Б., Нурматова Д.А., Ходиев В.Э., Ризаева Н.Т.

Некоторые клиничко-параклинические показатели при внутричерепной гипертензии у детей грудного возраста.

Неврология 1 (9) 2001 стр.12-15.

81. Шамансуров Ш.Ш., Рафикова З.Б., Гулямова М.К., Исраилова М.Ш.

Перинатальные энцефалопатии. Нарушения мозгового кровообращения у новорожденных.

- Метод. рекомендации. Ташкент, 2000; 10.
82. Шамансуров Ш.Ш., Реджабоева М.З.  
Нарушение психомоторного и предречевого развития у детей второго года жизни и их коррекция препаратом инстенон.  
Педиатрия 2004; 1:86-92.
83. Шабалов Н.П., Любименко В.А.  
Асфиксия новорожденных.  
М.: Медпресс-информ., 2003-363 стр.
84. Шарипов Р.Х., Шамсиев Ф.С.  
Перинатальные гипоксические неврологические синдромы (клиника, диагностика, лечение, прогноз).  
Методические рекомендации. Ташкент. 2000-32 стр.
85. Шейнкман О.Г.  
Особенности функционального состояния мозга недоношенных детей грудного и грудного возраста с перинатальной энцефалопатией и детским церебральным параличом.  
Журнал Неврологии и психиатрии 2003; 6:37-42.
86. Шниткова Е.В., Бурцев Е.М.  
Нервно-психическое здоровье детей, перенесших перинатальное поражение нервной системы.  
Неврология и психиатрия. 2000; 3: 57-59.
87. Шпрах В.В., Саютина С.Б., Ремезова Т.В., Пак Ки О, Арбатская О.Ю.  
Танакан в лечении перинатальных повреждений центральной нервной системы.  
Журнал Неврологии и психиатрии 2000; 3:33-35.
88. Юнусова Г.И., Аванесян С.Т.  
Наблюдение и лечение детей с перинатальной энцефалопатией в позднем восстановительном периоде в амбулаторных условиях.  
Неврология 4 (16) 2002 стр.194-196.
89. Якунин Ю.А., Перминов В.С.

- Прогностические критерии гипоксических поражений ЦНС у детей.  
Рос. Вестник перинатологии и педиатрии.  
1993; 38:2:20-24.
90. Якунин Ю.А., Ямпольская Э.И.  
Пренатальные и перинатальные поражения центральной нервной системы.  
Клиническая невропатология детского возраста.  
Под редакцией М.Б.Цукер. М.:Медицина 1986; 223-255.
91. Яцык Г.В.  
О реабилитации недоношенных детей с перинатальными повреждениями  
нервной системы.  
Мед.газета 1995; 25:1-4.
92. Auguet M., Clostre F., Braquet P. et al  
Effects of Gunkrgo biloba extract rabbit isolated blood vessels Cerebral ischemia  
// Elsevier, Amsterdam.-2004.-P.347-354
93. Aicardi J.  
Diseases of the Nervous system in childhood // Cambridge University Press.-  
1998
94. Baltimore R.S.  
Neonatal nosocomial infection // Semin. Perinatal.-1998.-Vol.22.-P.1625-1632
95. Berkelbach van der Sprenkel J.W., Tulleken K.A.F., Nicolay K.I.  
Dynamics of cerebral tissue injury and perfusion after hypoxia-ischemia in the rat  
// Stroke.-1998.-Vol.29.-P.695-704
96. Carter B.S., McNabb F., Merenstein G.B.  
Prospective validation of a scoring system for predicting neonatal morbidity after  
acute perinatal asphyxia // J. Pediatr.-1998.-Vol.132.-P.619-623
97. Chan P.H.  
Reactive oxygen radicals in signaling and damage in the ischemic brain // J. Cereb.  
Blood Flow Metab.- 2001.- Vol. 21.-P.2-14
98. Duffy F.U., Iyer V.G., Surwillo W.W.

Clinical Electroencefalography and Topographic brain mapping (Technology and practice) // NY, Berlin, London; Spriger-Verlag.-1989

99. Dierks T., Engelhardt W., Maurer K.

Equivalent dipoles of EEG data visualize drug interaction at benzodiazepine receptors // EEG.-1993.- Vol.86.-P.231-237

100. Jaiswal A.K., Upadhyay S.N., Bhattacharya S.K.

Affect of pyritinol, a cerebral protector, on learning and memory deficits induced by prenatal undernutrition and environmental impoverishment in young rats // Indian J. Exp.Biol.-1990.-Vol.28(7).-P.609-615

101. Grant G.

Neurosonography of the pre-term neonate // Spriger-Verlag – New York; Berlin; Heidelberg; Tokyo.-1986.-P.25-32

102. Hack M., Fanoroff A.

Outcomes of children of extremely low birthweight and gestational age in the 1990s // Seminars in neonatology.-2000.-Vol.5.-P.89-106

103. Hartmann H., Cohen S.A., Muller W.E.

Effects of subchronic administration of pyritinol on receptor deficits and phosphatidylinositol metabolism in the brain of the aged mouse // Neuropharmacology.-2003.-Vol.32(2).-P.119-125

104. Hiorth B., Rodin F.

Extraction of deep components from scalp EEG // Brain Topogr.-2001.-Vol.1(1).-P.65-71

105. Hermann W.M., Kern U., Rohmel J.

On the effects of pyritinol on functional deficits of patients with organic mental disorders // Pharmacopsychiatry.1996.-Vol.19 (5).-P.378-385

106. Mainous A., Hueston W., Love M.

Antibiotics for colds in children: who are the high prescribers ? // Arch.Pediatr.Adolesc.Med.-1998.Vol.52.-P.349-352

107. Noshita N., Sugawara T., Hayashi T.

Copper/zinc superoxide dismutase attenuates neuronal cell death by preventing extra cellular signal-regulated kinase activation after transient focal cerebral ischemia in mice // J/ Neurosci.-2002.-Vol.22.-P.7923-7930

108. Vannucci R.C.

Seminars in perinatology // 1993.-Vol.17, №5.-P.330-337

109. Volpe J.

Neurology of newborn // New York: Ch.L. -1996.-687 p.

110. Wubbel L., Munis L., Ahmed A., et al.

Etiology and treatment of communiti-acquried pneumonia in ambulatory children  
// *Pediatr infect Dis*// J. 2008; 18:98