Министерство здравоохранения республики Узбекистан

Самаркандский государственный медицинский институт

На правах рукописи

УДК: : 616.34.23.053.3

УЛУГОВА ХУРШЕДА ТАЛЪАТОВНА

МИКРОБНЫЙ ПЕЙЗАЖ КИШЕЧНИКА ПРИ БРОНХООБСТРУКТИВНОМ СИНДРОМЕ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА И КОРРЕКЦИЯ ЕГО СДВИГОВ

Специальность 5А510201 - Педиатрия

МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание академической степени магистра.

Научный руководитель:

к.м.н. Гарифулина Л.М.

Самарканд 2015 год

ОГЛАВЛЕНИЕ

Оглавление	2
Список сокращений	2
Введение	4
Глава 1.Обзор литературы	8
1.1.Состояние проблемы бронхообструктивного синдрома при респираторных заболеваниях у детей раннего возраста.	8
1.2.Состояние микробиоценоза кишечника у детей раннего возраста при респираторных заболеваниях, протекающих с бронхообструктивным синдромом.	19
1.3.Современное состояние проблемы коррекции нарушений микробного равновесия у детей грудного возраста.	23
Глава 2.Материалы и методы	28
2.1.Общая клиническая характеристика обследованных больных	28
2.2.Методы исследования	43
Глава 3.Результаты исследования	46
3.1. Состояние микробной экологии кишечника у детей раннего возраста при остром простом и остром обструктивном бронхитах.	46
3.2. Взаимосвязи между микробной экологией кишечника и клинико-лабораторной характеристикой ООБ	56
3.3. Состояние микробиоценоза кишечника у детей раннего возраста при ООБ на фоне различных способов терапии.	60
3.4. Катамнестическое наблюдение за больными с ООБ на фоне применения эубиотиков	67
Заключение	71
Выводы	83
Практические рекомендации	84
Список опубликованных работ	85
Список литературы	87

Список сокращений

БОС – бронхообструктивный синдром

БА - бронхиальная астма

БЛД - бронхолегочная дисплазия

ЖКТ - желудочно-кишечный тракт

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

КОЕ – колониеобразующие единицы (количество колоний)

ОБ – острый бронхит

ООБ – острый обструктивный бронхит

ОДМНИЦ – областной детский многопрофильный научно-исследовательский центр

ОРВИ – острая респираторно-вирусная инфекция

р- уровень значимости

r- коэффициент линейной корреляции

t_{st}- критерий Стьюдента

$X_{ср}$- среднее арифметическое

n– количествообследованных (больных)

УПБ- условно-патогенные бактерии

РФ СНЦЭМП – Республиканский филиал Самаркандского научного центра экстренной медицинской помощи.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы. Болезни органов дыхания занимают ведущее место в структуре детской заболеваемости и смертности. В остром периоде эти заболевания часто осложняются бронхообструктивным синдромом и имеют наибольшую частоту в раннем детском возрасте [1,5,26,53,87,88,103]. По данным Таточенко В.К. (2004) [29] у каждого четвертого ребенка патология респираторного тракта сопровождается бронхообструктивным синдромом.

В работах, как отечественных, так и зарубежных исследователей острый обструктивный синдром различного генеза имеют разную степень тяжести и сопровождаются многообразными проявлениями [53,88,97].

Несмотря на многочисленные работы, посвященные бронхообструктивному синдрому у детей раннего возраста, его распространенность, оценка тяжести носят выборочный и зачастую противоречивый характер [44,68,76]

Часто БОС возникает на фоне измененного биоценоза кишечника или осложняется нарушением кишечного пейзажа в результате непосредственного воздействия токсических продуктов на слизистую оболочку кишечника и изменения микроциркуляции в его стенке. Зачастую нарушение биоциноза кишечника является последствием нерациональной антибиотикотерапии ОРВИ, и усугубляет бронхиальную обструкцию. Нарушения микробного пейзажа кишечника являются важным фактором риска развития и аллергических реакций, что снижает эффективность проводимой базовой терапии [10,18,19,20,72,100]

На основании выше перечисленных данных очевидна теоретическая и практическая значимость изучения качественного и количественного состава микробиоценоза кишечника при бронхообструктивном синдроме у детей для разработки оптимально эффективных методов коррекции нарушеной микроэкологии кишечника. Следует отметить, что работ посвященных изучению состояние микробного пейзажа кишечника у детей раннего

возраста при остром обструктивном бронхите (ООБ), в доступной литературе найти нам не удалось. Все это определило задачи настоящего исследования и сформулировало его цель.

Цель исследования: дать оценку состояния микробиологических изменений кишечника у детей раннего возраста при остром обструктивом бронхите и обосновать применение эубиотиков в комплексном лечении данной патологии

Задачи исследования.

1. Провести сравнительную характеристику сдвигов микробного пейзажа кишечника у детей при остром обструктивном бронхите и остром простом бронхите.
2. Определить взаимосвязи между тяжестью клинической картины и состояния микробиоценоза кишечника у детей с острым обструктивным бронхитом.
3. Изучить эффективность применения эубиотиков в комплексной терапии острого обструктивного бронхита у детей раннего возраста.

Научная новизна исследования

Определено, что острые бронхиты у детей раннего возраста сопровождаются нарушением микробного пейзажа кишечника, при этом наиболее тяжелые изменения наблюдаются у детей с обструктивным бронхитом.

Выявленазависимость сдвигов кишечной микрофлоры от клинических особенностей заболевания в частности тяжести бронхиальной обструкции, а также уровня IgE.

Обоснована целесообразность включения эубиотиков в базисную терапию острого обструктивного бронхита. Показано, что их применение не только способствует восстановлению микроэкологического равновесия, но и оказывает положительное влияние на общее состояние больного ребенка.

Практическая ценность работы.

Доказана необходимость изучения состояния микробиоценоза кишечника у детей при острых обструктивных бронхитах, с целью ранней диагностики кишечного дисбиоза, прогнозирования течения заболевания и выбора наиболее рационального метода лечения.

Показана обоснованность включения в комплексное лечение острого обструктивного бронхита назначения эубиотиков, которые приводят к достоверному сокращению сроков лечения детей в стационаре.

Основные положения, выносимые на защиту

У больных с ОБ и ООБ дисбиотические нарушения наблюдаются у подавляющего большинства обследованных детей. При этом микроэкология кишечника характеризовалась снижением количества облигатной микрофлоры с ростом условнопатогенной и патогенной, следует отметить, что более выраженные изменения микробиоты кишечника наблюдась у больных с ООБ.

У детей с ООБ дисбиотические нарушения микрофлоры кишечника различной степени выраженности имели тесную взаимосвязь с тяжестью течения заболевания и степенью обструкции, а также имели прямую корреляцию с уровнем IgE.

Включение эубиотиков в комплексное лечение детей при ООБ обладает выраженным клинико-лабораторным эффектом и способствует быстрейшему клиническому выздоровлению и улучшению кишечной микрофлоры

Публикации: по материалам диссертации опубликовано 9 печатных работ.

Структура научного проекта.Диссертация состоит из введения, обзора литературы, 2 глав исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы на 102 страницах машинописного текста. Работа иллюстрирована 22 таблицой, 10 диаграммами.

Библиографический указатель включает 140 отечественных и 24 зарубежных источников.

Реализация работы. Результаты работы внедрены в практику детских отделений СФ РНЦЭМП и учебный процесс кафедры педиатрии № 1 и неотложной педиатрии СамМИ.Материалы работы используются в лекционном курсе и при проведении практических занятий.

Апробация работы. Материалы работы доложены на 67 научно-практической конференции студентов и молодых ученых (г.Самарканд, 2013), на 11 научной конференции «Вопросы анестезиологии и реанимации и интенсивной терапии при критических состояниях экстренной медицины (г.Джизак, 2013), на 68 и 69 научной конференции студентов-медиков с международнымучастием«Актуальные вопросы медицинской науки»(Самарканд, 2014),на заседаниях кафедры педиатрии №1 и неотложной педиатрии.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1.Состояние проблемы бронхообструктивного синдрома при респираторных заболеваниях у детей раннего возраста.

Болезни органов дыхания у детей раннего возраста в структуре младенческой смертности занимают третье место после перинатальной патологии и пороков развития [102]. Бронхообструктивный синдром (БОС) в практике врача-педиатра встречается довольно часто. Особенно это касается раннего детского возраста.

Синдром острой бронхиальной обструкции у детей раннего возраста уже на протяжении полувека приковывает внимание многих исследователей и практических врачей, что связано с гетерогенностью его генеза, трудностями дифференциальной диагностики и высокой частотой встречаемости [76,77].

Комитетом экспертов ВОЗ обструкция дыхательных путей определена как «сужение или окклюзия дыхательных путей, которая может быть результатом скопления материала в просвете, утолщения стенки, сокращения бронхиальных мышц, уменьшения сил ретракции легкого, разрушения дыхательных путей без соответствующей потери альвеолярной ткани и/или компрессии дыхательных путей» (Nomenclature and definitions, WHO, 1995) [78,79]

Синдром бронхиальной обструкции - бронхообструктивный синдром (БОС) – это клинический собирательный симптомокомплекс, связанный с нарушением бронхиальной проходимости. В генезе БОС лежат самые различные патогенетические механизмы - избыточное скопление секрета в просвете бронхов, повышение вязкости секрета, утолщение и отек стенок бронхов, бронхоспазма, облитерация бронхов, попадание в дыхательные пути инородных тел [44,45,46].Хотя БОС является ведущим в клинической картине заболеваний и определяет степень тяжести, однако на роль диагноза он претендовать не должен и не может. БОС встречается в клинической картине различных инфекционных и неинфекционных, врожденных и

приобретенных, аллергических и неаллергических заболеваний органов дыхания в детском возрасте. Причиной обструкции дыхательных путей у детей могут быть различные опухолевые образования бронхов. Часто БОС обусловлен инородными телами различного происхождения. Вместе с тем, независимо от причины остро развившегося БОС, первые клинические проявления его во многом идентичны [45].

Основными признаками БОС у детей являются: клинические - одышка (экспираторная, инспираторная, смешанная), эмфизематозное вздутие грудной клетки, коробочный перкуторный звук над легкими, аускультативно-ослабленное дыхание и сухие свистящие (у грудных детей — влажные) рассеянные хрипы; рентгенологические - повышенная прозрачность легочной ткани легких, горизонтальное положение ребер, низкое расположение диафрагмы.

Статистические данные о частоте встречаемости БОС у детей при пульмонологической патологии разноречивы. Однако известно, что достаточно высока встречаемость БОС у детей до 3 лет и особенно, среди проживающих в экологически неблагоприятных регионах. Среди факторов риска развития бронхиальной обструкции у детей, кроме неблагоприятного состояния окружающей внешней среды (пыль, загазованность, неудовлетворительные социально-бытовые условия и т.п.), следует отметить наследственную предрасположенность к атопии, наследственную и врожденную патологию бронхолегочной системы, пассивное курение, гиперреактивность дыхательных путей, широкое распространение респираторных вирусных инфекций среди детей.

Известно, что пассивное курение в семьях, где не соблюдаются соответствующие гигиенические нормы способствует деструкции эпителия бронхов. К предрасполагающим факторам риска развития БОС относятся анатомо-физиологические особенности дыхательной системы детей раннего возраста, перинатальная патология, гиперплазия тимуса, гипотрофия, рахит, раннее искусственное вскармливание. Факторы риска развития бронхиальной

обструкции, как более значимые, так и менее существенные, во многом перекрещиваются и усиливают друг друга.

Этиологически наиболее частыми причинами развития БОС у детей первых трех лет жизни являются респираторные инфекции и аллергия. В общей популяции детей, по данным О.И. Ласицы (2004) [68,69] с использованием международной методики исследования ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood), бронхиальная обструкция встречается почти у 30% детей. Респираторные инфекции являются самой частой причиной развития БОС у детей раннего возраста. Практически у каждого второго ребенка с ОРВИ в клинической картине имеет место та или иная степень выраженности бронхиальной обструкции. В то же время течение БОС на фоне ОРВИ может маскировать проявления основного заболевания. У детей первых 3 лет жизни бронхиальная астма (БА) может протекать под маркой ОРВИ с БОС в 30-50% случаев [46].Основной причиной ОРВИ с признаками бронхиальной обструкции являются респираторно-синцитиальная инфекция и парагрипп.

Из других причин развития БОС у детей следует отметить: врожденную и наследственную патологию органов дыхания, пороки развития бронхов, респираторный дистресс-синдром, первичные иммунодефицитные состояния, врожденные пороки сердца, бронхопульмональную дисплазию, аспирацию инородных тел, гастроэзофагальный рефлюкс, миграцию круглых гельминтов, увеличение внутригрудных лимфатических узлов, опухоли.

Происхождение обструкции бронхов напрямую связано с причиной заболевания, при котором она сформировалась. В генезе БОС лежат самые различные патогенетические механизмы. Это может быть результатом скопления секретируемого материала в просвете бронхов, вязкость секрета, утолщение и отек стенок бронхов, бронхоспазм, уменьшение силы ретракции легких во время выдоха, мукоцилиарная недостаточность, компрессия

дыхательных путей, облитерация бронхов, попадание в дыхательные пути инородных тел.

Основными патофизиологическими механизмами формирования БОС являются: воспаление в бронхах; бронхоспазм; окклюзия бронхов; сдавление бронхов. Воспаление может быть вызвано инфекционными, аллергическими, токсическими, механическими (или ирритационными) и нейрогенными воздействиями. Причиной инфекционного воспаления, протекающего с бронхиальной обструкцией, являются респираторные вирусы и в первую очередь РС-инфекция и парагрипп. Вовлечение в патологический процесс бронхиол клинически проявляется бронхиолитом. Инфекционный воспалительный процесс в бронхах, особенно при аденовирусной инфекции, сопровождается выраженным экссудативным компонентом со слизистыми наложениями на эпителий, его разрыхлением и отторжением. Бронхиальный секрет при этом бывает густым и вязким, что приводит к угнетению мукоцилиарной активности, застою бронхиального содержимого. Отек, гиперплазия слизистой бронхов, угнетение мукоцилиарной активности, сопровождающие инфекционно-воспалительный процесс в бронхах, приводят к развитию бронхиальной обструкции и в результате к нарушению вентиляционно-респираторной функции легких.

В развитии аллергического воспаления ключевую роль играют интерлейкины, которые активирует эозинофилы и поддерживают воспалительный процесс в слизистой оболочке дыхательных путей своими биологически активными веществами (гистамин, серотонин и др.). Медиаторы воспаления (гистамин, лейкотриены и др.) усиливают проницаемость сосудов, вызывают отек слизистой бронхов, способствуют повышенной секреции вязкой слизи, вызывают бронхоспазм, что клинически характеризуется бронхиальной обструкцией.

БОС как инфекционного, так и аллергического воспалительного происхождения всегда протекает тяжелее у лиц с гиперреактивностью бронхов и проявлениями атопии. Бронхоспазм является одной из основных

причин БОС у детей старшего возраста. Дети раннего возраста в силу слабого развития гладкой мускулатуры бронхов клинически типичного бронхоспазма не дают. М-холинорецепторы у грудных детей развиты достаточно хорошо, что, с одной стороны, определяет особенности течения заболеваний с БОС у детей первых лет жизни (склонность к развитию обструкции, продукция очень вязкого бронхиального секрета), а с другой стороны, объясняет выраженный бронхолитический эффект М-холинолитиков у этой группы детей.

Инфекционные агенты, аллергены или поллютанты, помимо вагусобусловленной реакции (бронхоконстрикции), стимулируют сенсорные нервы, усиливающие бронхоспазм. Окклюзия дыхательных путей ребенка может быть обусловлена: инородным телом бронха; аспирацией желудочного содержимого при рефлюксной болезни, ахолазией пищевода, диафрагмальной грыжей, трахеопищеводным свищем, поражением ЦНС различной этиологии; аномалией развития бронхиального дерева; редко — эндобронхиальной опухолью.

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

Таким образом, в генезе бронхиальной обструкции лежат различные патогенетические механизмы, которые условно можно разделить на функциональные, или обратимые (бронхоспазм, воспалительная инфильтрация, отек, мукоцилиарная недостаточность, гиперсекреция вязкой слизи) и необратимые (врожденные стенозы бронхов и др.) [44,45].

Клинически БОС проявляется шумным дыханием со свистящим выдохом и дистанционными хрипами. Свистящее дыхание у детей в настоящее время принято называть wheezing. Генез свистящего дыхания связывают как с турбулентным движением воздуха против препятствия в дыхательных путях. При этом происходит повышение внутригрудного давления, колебания скорости потока воздуха при выдохе, сдавление бронхов

и их вибрация. Подобный механизм колебания просвета мелких бронхов обусловливает возникновение свистящих «музыкальных» хрипов.

В развитии бронхиальной обструкции определенную роль играют возрастные особенности, свойственные детям первых лет жизни. Узость просветов дыхательного аппарата обусловливает значительное увеличение аэродинамического сопротивления. Так, уменьшение просвета бронхов из-за отека слизистой всего на 1 мм вызывает повышение сопротивления току воздуха в трахее более, чем на 50%. В первые полтора года жизни, 80% всей поверхности легких ребенка приходятся на мелкие бронхи диаметром менее 2 мм, тогда как в 6 лет – лишь 20%. Согласно правилу Пуазеля, резистентность воздухоносных путей обратно пропорциональна их радиусу в 4-й степени, а обструктивный синдром тем более вероятен, чем дистальнее находятся пораженные отделы бронхов. Значительно отягощают течение БОС у детей структурные особенности бронхиальной стенки - большое количество бокаловидных клеток, выделяющих слизь, повышенная вязкость бронхиального секрета. Важной особенностью формирования БОС у детей первых лет жизни является преобладание воспалительного отека и гиперсекреции над спазмом гладкой мускулатуры бронхов, что необходимо учитывать при составлении программы лечения.

Среди инфекционных факторов к числу наиболее часто вызывающих БОС (около 50%) относят респираторно-синцитиальный вирус, а также вирусы парагриппа, гриппа и аденовирусы. В последнее время в развитии БОС немалая роль отводится внутриклеточным возбудителям (хламидийная и микоплазменная инфекции). Особенно велика частота БОС как проявления острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) у детей раннего возраста [78,79,87]. Инфекционный воспалительный процесс в бронхах сопровождается выраженным экссудативным компонентом. Бронхиальный секрет при этом нередко бывает густым и вязким, что приводит к угнетению мукоцилиарной активности, застою бронхиального содержимого. Отек,

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

Некоторыми авторам поддерживается гипотеза о защитной роли БОС как препятствующего попаданию инфекции в респираторные отделы легких и способствующего лучшему очищению бронхиального дерева.

Заболевания, наиболее часто сопровождающиеся БОС - это заболевания органов дыхания инфекционного характера, БА, бронхолегочная дисплазия, пороки развития бронхолегочной системы, опухоли трахеи и бронхов, инородные тела (трахеи, бронхов, пищевода), заболевания аспирационного генеза (гастроэзофагеальный рефлюкс, трахеопищеводный свищ, диафрагмальная грыжа), заболевания сердечно-сосудистой системы врожденного и приобретенного характера (врожденные пороки сердца, аномалии сосудов),заболевания нервной системы (родовая травма, миопатии и др.), сдавливание трахеи и бронхов внелегочного происхождения (опухоли, лимфогранулематоз), наследственные аномалии обмена веществ (муковисцидоз, дефицит α_1-антитрипсина и др.), врожденные и приобретенные иммунодефицитные состояния, редкие наследственные заболевания, травмы (ожоги, отравления, воздействия различных физических и химических факторов внешней среды)[29,88,103].

Учитывая многообразие причин самого БОС и множество разнообразных по этиологии и патогенезу заболеваний, при которых одним из ведущих симптомов в клинической картине является бронхиальная обструкция, этиопатогенетическую классификацию составить не представляется возможным. Предложенная классификация по заболеваниям органов и систем, сопровождающихся БОС[5,6,45, 114] в практическом отношении недостаточно удобна. Гораздо большее практическое значение имеет классификация по этиологическому принципу, предложенная О.И. Ласицей с соавт. [68,69].

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

1) связь с аллергией**:** бронхиальная астма; аллергическая реакция на медикаменты; аллергический бронхит; поллиноз; синдром Леффлера;

2) связь с инфекцией**:** острый обструктивный бронхит; ОРВИ; хронический бронхит; рецидивирующий бронхит; бронхит, связанный с перенесенным коклюшем; пневмония; бронхиолит; облитерирующий бронхиолит; бронхоэктазии;

3) связьс наследственной и врожденной патологией: муковисцидоз; дефицит альфа-1-антитрипсина; первичная цилиарная дискинезия (синдром Картагенера); синдром баллонирующих бронхоэктазов (синдром Вильямса — Кэмпбелла); лобарная эмфизема; легочный гемосидероз; идиопатический фиброзирующий альвеолит; первичные иммунодефицитные состояния; врожденные пороки сердца; рефлюксная болезнь; миопатия; пороки развития бронхов;

4) связь с патологией периода новорожденности: синдром дыхательных расстройств; аспирационный синдром; аспирационная пневмония; трахеопищеводный свищ; диафрагмальная грыжа; перинатальная энцефалопатия; врожденный стридор;

5) связь с другими заболеваниями: инородные тела дыхательных путей; тимомегалия; увеличение внутригрудных лимфатических узлов; опухоли дыхательной системы.

Классическая клиническая картина БОС характеризуется удлиненным выдохом, свистящим (wheezing) шумным дыханием, участием вспомогательной мускулатуры в акте дыхания. У маленьких детей одышка может носить смешанный характер с преобладанием выдоха или вдоха. Присоединяется малопродуктивный кашель. Развивается эмфизема легких. Перкуторно над легкими коробочный звук. Масса дистанционных хрипов. При непосредственной аускультации легких хрипов, как правило, еще

больше. Иногда дыхание может быть ослабленное. Хрипы в легких преимущественно сухие свистящие. Однако, чем меньше ребенок, тем больше выслушивается разнокалиберных влажных хрипов.

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

Впервые выявленный БОС легкого течения, развившийся на фоне ОРВИ, не требует проведения дополнительных методов обследования. В случаях затяжного или рецидивирующего течения БОС в план обследования необходимо включить: анамнез жизни ребенка, семейный анамнез, уточнение наличия бронхиальной обструкции у ребенка в прошлом.; клинический анализ крови; исследование IgE, IgA; серологические тесты на наличие хламидий, микоплазменной, цитомегаловирусной, герпетической инфекций; серологические тесты на гельминты (аскаридоз, токсокароз); тест на хлориды пота; проведение бронхоскопии, особенно при предположении об инородном теле бронхов; компьютерную томографию — по показаниям. Случаи бронхиальной обструкции у детей раннего возраста, все случаи тяжелого течения БОС независимо от возраста требуют обязательной госпитализации[26,53,79,108].

В последнее время все большую актуальность приобретает бронхолегочная дисплазия (БЛД) – приобретенное хроническое обструктивное заболевание легких, развивающееся вследствие респираторного дистресс-синдрома новорожденных и/или (ИВЛ) с высокими концентрациями кислорода, сопровождающееся гипоксемией, измененной реактивностью бронхов с гиперчувствительностью дыхательных путей и характерными рентгенологическими изменениями.В диагностике БЛД существенное значение имеют данные анамнеза: преждевременные роды, масса при рождении менее 1500 г, синдром дыхательных расстройств с

первых часов жизни, ИВЛ более 6 суток, кислородозависимость не менее 1 мес. Окончательно диагноз устанавливается после проведения рентгенологического исследования при наличии признаков фиброза в виде деформации и локального усиления легочного рисунка или легкой завуалированности легочных полей в среднемедиальных отделах, чередующейся с участками вздутия легочной ткани, преимущественно в нижнелатеральных отделах у детей старше 1 мес [103].

Немотивированный кашель, длительное течение БОС могут быть вызваны аспирацией инородного тела. При этом кашель носит приступообразный характер с элементами диспноэ, происходит одностороннее увеличение объема половины грудной клетки, отмечается коробочный перкуторный звук, смещение средостения в противоположную сторону, ослабление дыхания на стороне поражения. При рентгенографии органов грудной клетки определяется ателектаз, вентиляционная эмфизема со смещением средостения. Решающее значение имеет проведение бронхоскопического исследования.

Приступообразный кашель в вечернее время следует дифференцировать с кашлем в результате патологии гастроэзофагеальной зоны. В анамнезе отмечается склонность к срыгиванию, рвоте, дискинезии кишечника. Если дети возбудимы, эмоционально лабильны, рекомендуется проведение фиброгастродуоденоскопии для выявления гастроэзофагеального рефлюкса, грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, недостаточности кардиального отдела желудка, врожденной аномалии желудка и пищевода.

Определенное сходство с острым обструктивным бронхитом имеют клинические проявления при некоторых врожденных пороках развития сердца и сосудов. Главным механизмом развития БОС при этом является компрессионная или окклюзионная обструкция бронхов. Решающее значение имеет тщательное клинико-инструментальное исследование органов сердечно-сосудистой системы с обязательным проведением эхокардиографического исследования, используемого в кардиологии.

Актуальна проблема туберкулеза у детей, протекающего под маской обструктивного бронхита. При этом возможны длительные симптомы интоксикации. При проведении рентгенографии органов грудной клетки возможны сужение просвета бронхов, участки ателектазов, эмфизема, наличие свищей с выделением казеозных масс. Для постановки диагноза главенствующее значение имеет туберкулинодиагностика [114].

Зачастую БОС может выявляться при заболеваниях центральной и периферической нервной системы. У детей с родовой травмой, повреждениями ЦНС, гипертензионно-гидроцефальным синдромом, при грубых пороках развития головного мозга может быть нарушена координация акта глотания и сосания, в результате которой возможна аспирация пищи (преимущественно жидкой) с развитием БОС. При миопатиях (амиотрофия Верднига–Гоффмана, болезнь Оппенгейма) развивается дисфагия, связанная с парезом глотательных мышц и последующим развитием аспирационного бронхита. Нарушения глотания носят волнообразный характер: периоды улучшения сменяются усилением аспирации. Прямое влияние вирусной инфекции на нервно-мышечный аппарат может усугублять нарушения глотания, дискинезию бронхиального дерева с развитием выраженной бронхоконстрикции [26,88].

Педиатру и семейному врачу чаще приходится сталкиваться с БОС на фоне ОРВИ или с БА. Нелегка дифференциальная диагностика острого обструктивного бронхита с БА,которая характеризуется приступообразным развитием обструкции и наличием у больных отягощенного аллергологического анамнеза. Эпизоды сухого кашля чаще всего возникают в ночное время и сочетаются с приступами удушья. При лабораторном исследовании отмечается увеличение уровня IgE.

Дифференциальная диагностика синдрома острой бронхиальной обструкции у детей чрезвычайно важная проблема. От своевременного установления причин развития бронхообструкции зависит тактика ведения

больного, эффективность проведения лечебных мероприятий, что в свою очередь определяет прогноз.

Лечение БОС должно быть направлено на ликвидацию причины заболевания, приведшего к развитию обструкции. Однако далеко не всегда удается сразу установить причину БОС. Бронхиальная обструкция является ургентным состоянием и требует оказания неотложной помощи.

Таким образом, дифференциальная диагностика и лечение синдрома бронхиальной обструкции у детей различного возраста нередко сложны и требуют от врача хорошего клинического мышления и современных знаний в области клинической фармакологии.

2.2.Влияние микробиоциноза кишечника на развитие бронхообструктивного синдрома.

Учение о роли симбионтной микробной флоры для организма человека связано с именем великого русского ученого, лауреата Нобелевской премии за 1908 год Ильи Ильича Мечникова. Еще в 1907 году он писал о том, что многочисленные ассоциации микробов, населяющих кишечник человека, в значительной мере определяют его духовное и физическое здоровье. И.И. Мечников доказал, что кожа и слизистые человека покрыты в виде перчатки биопленкой, состоящей из сотен видов микробов. В последние годы получены достоверные доказательства того, что интестинальная микрофлора выполняет важные физиологические функции (Хавкин А.И.,2004). Нормальная микрофлора это качественное и количественное соотношение разнообразных микробов отдельных органов и систем, поддерживающее биохимическое, метаболическое и иммунное равновесие макроорганизма, необходимое для сохранения здоровья человека. В кишечнике здорового человека насчитывается около 300-500 видов различных микроорганизмов, общей массой 11,5 кг, большую часть (16,25,28) - из которых (92-95%) занимают представители облигатной микрофлоры (бифидобактерии, лактобактерии, непатогенная кишечная палочка и др.). С помощью молекулярно-генетических технологий подсчитано, что общий геном

бактерий ЖКТ состоит приблизительно из 400 000 генов, что в 12 раз больше генома человека. Бифидодоминантная микрофлора выполняет защитные функции и способствует созреванию механизмов иммунного ответа ребенка. Состав кишечной микрофлоры формируется с первых дней жизни ребенка и зависит от характера питания (34,44,65,84). Доказано, что материнское молоко является уникальным и сбалансированным продуктом питания для новорожденного ребенка (29,30,86). Наилучшим фактором для становления нормальной микрофлоры является естественное вскармливание (65,30), так как женское молоко содержит все необходимые питательные вещества (44), а также иммуноглобулины и так называемые бифидумфакторы, которые способствуют заселению кишечника полезными видами микроорганизмов в достаточных для макроорганизма количествах и обеспечивают защиту слизистой оболочки кишечника (34,83). Бифидобактерии способны секретировать вещества, ингибирующие рост патогенных микроорганизмов. Кроме того, бифидобактерии создают кислую среду в толстом кишечнике путем продукции ацетата и молочной кислоты. Бифидобактерии выполняют также функцию модуляции механизмов иммунного ответа ребенка (А.И.Хавкин,2004). Под действием бифидофлоры происходит сбраживание глюкозы, галактозы и фруктозы. Кислота, образующаяся в результате ферментации лактозы, выступающей в качестве субстрата, подавляет рост гнилостных бактерий и частично объясняет сопротивляемость организма ребенка, вскармливаемого грудным молоком, к инфекционному гастроэнтериту (29,30). Незначительное неблагополучие в жизни ребенка и любые патологические состояния способны вызвать тяжелые, трудно корректируемые в дальнейшем, нарушения биоценоза кишечника. Особый ущерб микрофлоре кишечника наносят нарушения режима вскармливания и нерациональная и бессистемная антибиотикотерапия (100,102,76,78)

В последние годы значительную роль в этиологии бронхолегочных заболеваний играют состояние иммунитета (10,15,26,40,42,66) детского

организма, его резистентность, конституция и микробный пейзаж кишечника.

Часто респираторные заболевания возникают на фоне измененного биоценоза кишечника или осложняются изменениями микробного пейзажа кишечного в результате непосредственного воздействия продуцированных ими токсических продуктов на слизистую оболочку. Анатомические особенности желудочно-кишечного тракта у детей раннего возраста, его функциональная незрелость способствуют тяжелому течению патологического процесса (96,97,101).

Одним из компонентов патогенеза респираторных заболеваний у детей является инфекционный токсикоз, возникающий вследствие воздействия бактериальных токсинов на ЦНС, вследствие чего нарушаются регуляция функций жизненно важных органов – дыхания (одышка), кровообращения (снижение сократительной функции миокарда, нарушение микроциркуляции), пищеварения (угнетение нормальной микрофлоры, снижение активности пищеварительных ферментов, нарушение процессов всасывания и переваривания), центральной нервной системы (угнетения сознания, судороги) и т.д.

В результате уменьшение выделения желудочного сока и ускоренного опорожнения желудка недостаточно обработанная ферментами и не полностью расщепленная пища поступает в кишечник и создает условия для подавления жизнедеятельности нормальной микрофлоры кишечника и роста условно-патогенных микроорганизмов. Развившийся микробный дисбаланс, будучи вторичным, обусловлен элиминацией анаэробной микрофлоры кишечника и является одной из причин повышенной заболеваемости детей грудного возраста. Высока роль даже незначительных сдвигов состояния кишечного биоценоза при бронхолегочных заболеваниях в генезе БОС, сенсибилизации организма и развитии различных кишечных дисфункций, которые клинически проявляются рвотой, частым, жидким стулом с непереваренной клетчаткой, вздутием живота, болями по ходу тонкого и

толстого кишечника, симптомами нарушения процессов переваривания и всасывания. Таким образом, создается порочный круг, разорвать который необходимо для успешного лечения основного заболевания и ликвидации его последствий (91,92,100). Потому предупреждение формирования осложнений, рецидивов бронхиальной обструкции у детей зависит не только от своевременной диагностики и лечения основного заболевания, но и от коррекции микробного дисбаланса кишечника (1,18,19,21,62,89,99).

Для респираторных заболеваний, протекающих с бронхиальной обструкцией характерны острое нарастание одышки, ухудшение состояния, подъем температуры, нередко диспепсические явления (ухудшение аппетита, срыгивания и рвота, разжижение стула), нарастающие по мере ухудшения биоценоза кишечника и роста кишечного дисбаланса. В свою очередь при дефиците бифидобактерий кишечник заселяется условно-патогенной флорой, приводит к колонизации слизистой оболочки и развитию сенсибилизации макроорганизма, что усиливает бронхообструкцию и утяжеляет состояние больного (16,41,55,102).

Респираторными заболеваниями чаще и тяжелее болеют дети, находящиеся на искусственном вскармливании (65,30), а среди факторов, оказывающих прямое влияние на формирование групп риска по частоте и тяжелому течению бронхолегочной патологии, наибольшее значение имеет ранний перевод на искусственное вскармливание (79). Данное обстоятельство важно, ибо известно, что до настоящего времени неблагоприятные исходы острых респираторных заболеваний, в том числе и пневмоний наступают у 47,8-60% детей первого года жизни и что наибольшее число их осложненных форм наблюдается у детей на первом году жизни (76%) (10,96,97).

Многочисленные исследования посвящены изучению влияния «фоновых» состояний у детей на возникновение и особенности течения заболеваний, протекающих с бронхиальной обструкцией (57,102) При этом авторы определяли частоту отдельных фоновых состояний, другие –

клиническое течение и иммунологичекие особенности на фоне неблагоприятного преморбидного фона (66,81,40,42,26,96,97). В раннем возрасте необходимы учет и коррекция фоновых патологических состояний, без чего невозможен успех терапии в целом (Ю.Л. Мизерницкий, 2009).

Таким образом, исследованиями последних наблюдений, доказывается, что при респираторных заболеваниях у детей раннего возраста возможны нарушения состояния микробиоценоза кишечника. Отсюда исходит важность изучения состояния метаболизма, течения заболеваний, протекающих с бронхообструктивным синдромом в зависимости от состояния микробного пейзажа кишечника у детей (40,42,51,47,63). В связи с этим изучению течения, причин возникновения и неблагоприятных исходов БОС при респираторных заболеваниях у детей раннего возраста в последнее время уделяется все большее внимание (15,81,82,40,42,96,97).

1.3. Современное методы коррекции нарушенного микробиоциноза кишечника у детей раннего возраста.

Коррекция микроэкологических нарушений базируется на следующих принципах: лечение основного заболевания, затем коррекция дисбиотических нарушений и, наконец, коррекция осложнений. С этой целью проводят целенаправленное воздействие на микрофлору с уничтожением (антибиотиками, бактериофагами) нежелательных микроорганизмов и заселением кишечника недостающими представителями флоры. Необходимо отметить несовершенство традиционной терапии дисбактериоза, связанное с недостатками антибактериальной терапии (подавлением микробиоценоза, ростом резистентных форм), терапии пробиотиками (трудность подбора и неадекватность доз препаратов целям их применения) и фаготерапии (узкая специфичность фагов, быстрое появление фагорезистентных штаммов).

Перспективно использование пребиотиков - ингредиентов пищи, которые способствуют избирательной стимуляции роста и метаболической активности бактерий, обитающих в толстой кишке.

Сегодня существует большое число препаратов, содержащих бифидо и лактобактерии. Однако практический опыт показывает, что наибольший эффект достигается при использовании комплексных средств, которые содержат сразу несколько видов бактерий.

Нормализация кишечной микрофлоры осуществляется эубиотиками (32). Различают четыре поколения эубиотиков, применяемых для коррекции микробного дисбаланса кишечника (9,25):

1. классические эубиотики - моно-пробиотики (колибактерин, бифидумбактерин, лактобактерин);

2.самоэлеминирующиеся эубиотики (бактисубтил, энтерол, биоспорин, споробактерин);

3.комбинированные эубиотики – полипробиотики или синбиотики (бифилонг, бифиформ, ацилак, линекс);

4.поколение – иммобилизованные на сорбенте живые бактерии. Представители нормальной микрофлоры - бифидумбактерин-форте, метаболические пробиотики (хилак-форте).

Еще в 1911 г. в работе «Этюды оптимизма» И.И.Мечников впервые обратил внимание на положительное значение кишечной микрофлоры для человека. Он считал, что долголетие связано с удалением из кишечника условно-патогенной флоры и предложил проводить с этой целью заселение пищеварительного тракта молочнокислой палочкой. Результаты исследований Амбарцумян А.Д. (2002) (7) также показали эффективность молочнокислых бактерий в профилактике внутрибольничной инфекции.

Для нормализации кишечной микрофлоры используют пробиотики живые микроорганизмы и вещества микробного происхождения, оказывающие при естественном способе введения положительное воздействие на физиологические и метаболические функции, а также биохимические и иммунные реакции организма хозяина через оптимизацию его микроэкологического статуса.

Установлено несколько путей, посредством которых пробиотики реализуют лечебный эффект:

1. Изменение иммуногенности чужеродных белков путем протеолиза.

2. Снижение секреции медиаторов воспаления в кишечнике.

3.Снижение интестинальной проницаемости.

4. Направление антигена к Пейеровым бляшкам, где интерферон способствует их захвату, а именно в них генерируются IgAпродуцирующие клетки. Лактобактерии, повышают синтез интерферона. Прием Lactobacillus casei и Lactobacillus bulgaricus снижает фагоцитарную активность у детей с пищевой аллергией. У неаллергиков пробиотики усиливают фагоцитарную активность. Исследования, посвященные оценке эффективности пробиотиков при аллергии, выявили снижение риска развития атопической экземы к первому году жизни у детей из группы риска по сравнению с группой плацебо. При этом уровень общего и специфических IgE не различался. Отмечено снижение риска развития атопической экземы в течение первых двух лет жизни у детей, матери которых получали пробиотики по сравнению с группой плацебо.

Согласно литературным данным (104,105,106,108) пробиотики – это препараты и продукты питания, содержащие живые микроорганизмы или продукты их жизнедеятельности и обладающие способностью оказывать положительный благоприятный эффект на микробный баланс кишечника, на физиологические функции и биологические реакции и тем самым оптимизирующие состояние здоровья макроорганизма (32,23). Пробиотики используются как антимикробные, антитоксические и ферментативно-активные средства при инфекционных и неинфекционных заболеваниях желудочно-кишечного тракта (1,19,21,22,23,47). Пробиотики не относятся к лекарственным препаратам и считаются средством, положительно и благотворно влияющим на состояние здоровья детей. Препараты-пробиотики на основе бифидо- и лактобактерий широко используются в качестве питательных и диетических добавок (50), они входят в состав йогуртов,

молочных и кисломолочных продуктов. Микроорганизмы, входящие в состав пробиотиков не патогенны, не токсичны, жизнеспособны при прохождении через ЖКТ и хранении (32,40,113). Пробиотики предотвращают рост условно-патогенной флоры, снижают риск развития кишечных инфекций, улучшают состав кишечной микрофлоры (32,115), способствуют нормализации стула и процессов пищеварения и повышают иммунитет (19,58,108) и стимулируют резистентность организма детей грудного возраста к различным заболеваниям (24,101,112,111,116).

Пребиотики - это частично или полностью неперевариваемые ингредиенты пищи (85,66), которые обладая высокой адсорбционной способностью, оказывают благоприятное воздействие и улучшают состояние здоровья макроорганизма (57,90,108,109) путем избирательной стимуляции роста или метаболической активности одного или нескольких штаммов бактерий, обитающих в толстой кишке (пищевые волокна, дюфалак, содержащие лактулозу и др.). Свойства пребиотиков наиболее выражены во фруктозоолигосахаридах, галактоолигосахаридах, инулине, лактулозе (113,117). Обладая слабительным эффектом, лактулоза (60) эффективно восстанавливает кишечный биоценоз. С этой целью фруктозоолигосахариды и галактоолигосахариды введены в состав таких питательных смесей для детей, как «Нутрилон 1 с пребиотиками», «Нутрилон 2 с пребиотиками». Пребиотики содержатся в молочных продуктах, кукурузных хлопьях, крупах, хлебе, репчатом луке, чесноке, одуванчике, фасоли, горохе, картофеле, артишоке, бананах и других продуктах. Принцип действия пребиотиков един: пребиотики не расщепляются ферментативными системами ЖКТ, но утилизируются микрофлорой толстой кишки, что способствует росту бифидум- и лактобактерий, изменению pH среды в толстой кишке. Несмотря на широкое использование, бактериальные препараты на основе живых микроорганизмов не всегда оказывают ожидаемый клинический эффект. Это связано, в первую очередь, с разрушением и быстрой элиминацией вводимых в агрессивную среду микроорганизмов из-за высокой толерантности

иммунной системы к собственной микрофлоре [2]. Поэтому относительно недавно были синтезированы принципиально новые пробиотики на основе штаммов с заданными свойствами. Их лечебное действие обусловлено выраженными конкурентными свойствами против широкого спектра патогенных и УПБ. В настоящее время перспективно назначение пребиотиков для коррекции нарушенного биоценоза кишечника.

Таким образом, согласно литературным данным вопросы нормализации кишечной микрофлоры у детей с респираторными заболеваниями (острый бронхит, бронхиолит) весьма разноречивы. В связи с этим, дальнейшее изучение исследований представляет не только научный, но и практический интерес. Учитывая тот факт, что молочнокислые бактерии создают благоприятную среду для роста и размножения бифидофлоры, нами сделан наиболее оптимальный выбор поэтапной коррекции дисбиотических нарушений, в частности, сочетание пробиотиков с пребиотиками с целью решения проблемы - снижения сенсибилизации, а следовательно, и бронхиальной обструкции при острых бронхитах и бронхиолитах у детей раннего возраста.

Глава 2. Материал и методы

2 .1. Общая клиническая характеристика наблюдаемых больных.

В работе представлены результаты клинических, общепринятых лабораторных, параклинических, микробиологических обследований 60 детей раннего возраста с респираторными заболеваниями (бронхиты острые и обструктивные), находившихся на стационарном лечении в отделениях детской реанимации и II экстренной педиатрии Самаркандского филиала республиканского научного Центра экстренной медицинской помощи (директор – к.м.н. Агзамов М.К.), являющихся клинической базой кафедры педиатрии №1 и неотложной педиатрии СамМИ (ректор – профессор Шамсиев А.М.).

Согласно поставленной цели и задачам нами проанализированы результаты обследования больных, которые были разделены на II группы, получавшие различные способы терапии:

I группу (контрольную) составили 26 больных детей с острыми бронхитами.

II группу (основную) - 34 больных детей с острыми обструктивными бронхитами.

При постановке диагноза ОБ (J20.9) и ООБ (J20.9), и определении тяжести заболевания руководствовались МКБ-10.

За период с 2012 по 2014 годы под наблюдением находились 60 детей с острыми и обструктивными бронхитами в возрасте от 1 месяца до 2 лет. Среди обследованных мальчиков было 34, девочек 26; в возрасте 1-3 месяца – 6 детей, 3-6 месяцев – 14, 6-12 месяцев – 28 и 1-2 года – 12 больных. В возрастном аспекте из общего числа больных большинство (46,7%) были в возрасте от 6 месяцев до 1 года, вместе с тем во втором квартале и на втором году жизни заболевание встречалось с одинаковой частотой.

Из всех больных 7 (11,7%) госпитализированы в течение первых суток от начала заболевания, 39 (65,0%) – на 2-3 сутки и остальные 14 (23,3%) – в течение более 3 суток.

Таблица 2.2.1.

Распределение больных детей по полу и возрасту в группах обследования

Диагнозы обследуемых	Количество обследованных	Пол		Возраст			
		Мальчики	Девочки	1-3 месяца	3-6 месяцев	6-12 месяцев	1-2 года
ОБ	26	11	15	2	6	12	6
ООБ	34	23	11	4	8	16	6
Всего	60	34	26	6	14	28	12

Распределение поступившихбольных по длительности и тяжести заболевания представлено в таблице 2.1.2. и рисунке 2.1.1.

Таблица 2.1.2.

Распределение обследованных больных детей по длительности заболевания

Длительность заболевания	Количество обследованныхn (%)	
	ОБ (n=26)	ООБ (n=34)
До 1 суток	-	7 (11,7)
От 1-3 дня	15 (25,0)	24 (40)
более 3 дней	11 (18,3)	3 (5,0)

Клиническая характеристика наблюдаемых больных основывалась на изучении особенностей преморбидного состояния детей, тяжести течения и динамики заболевания, данных гемограммы, копрограммы, микробиоценоза кишечника и рентгенологического и электрокардиографического обследования.

Первым из изучаемых признаков были жалобы на респираторные расстройства. Так, согласно полученным данным, только у пяти (8,3%) из 60 больных ОБ и ООБ не выявлено кашля (таблица 2.1.3.).

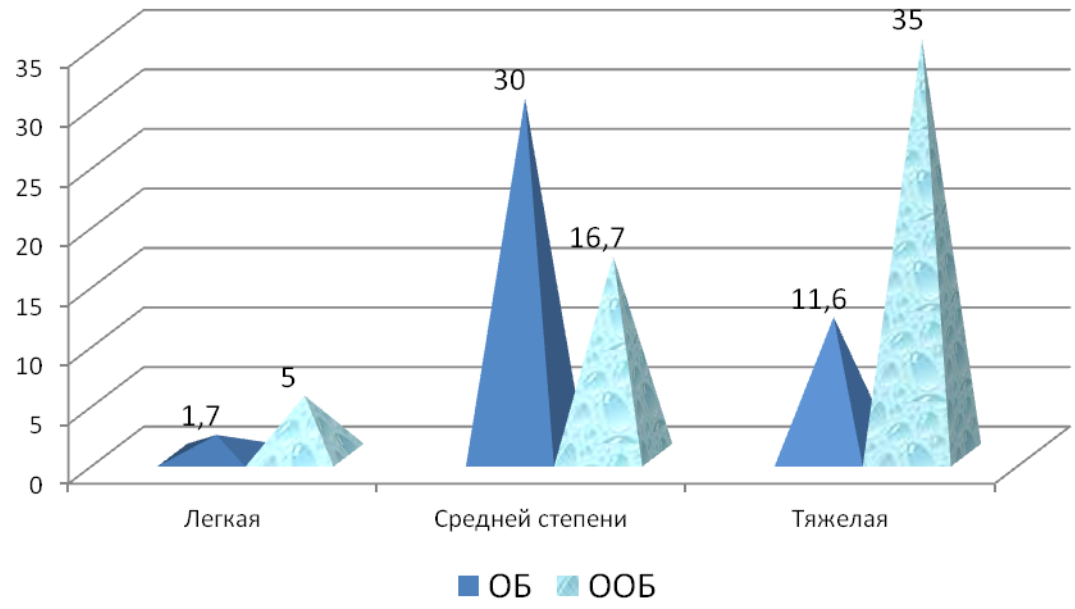


Рисунок 2.1.1.

Распределение обследованных больных детей по тяжести заболевания(%)

В остальных случаях в обеих сравниваемых группах пациентов наблюдались типичные для рассматриваемых заболеваний клинические проявления. Ночные эпизоды кашля были более характерны для ООБ. Кашель в дневное время и увеличение его частоты утром встречались у больных детей с равной частотой.

Матери детей предъявляли жалобы на значительное (почти приступообразное) усиление одышки в покое, что вызывало определенные трудности в дифференциальной диагностике ООБ.

Основной жалобой при поступлении в стационар было затрудненное дыхание. У 53,3% больных была выражена одышка экспираторного характера, а у 46,7% смешанного типа. При ООБ у всех больных наблюдались типичные для этого заболевания приступы удушья, причем у.

Таблица 2.1.3.

Структура жалоб со стороны органов дыхания и клинические симптомы у больных детей с ОБ и ООБ.

Жалобы и симптомы	**ОБ (n - 26) Авс (%)**	**ООБ (n - 34) Авс (%)**
Кашель:		
-ночной	6 (10,0)	20 (35,0)
-утренний	6 (10,0)	6 (10,0)
-дневной	10 (6,7)	7 (11,7)
-отсутствует	4 (6,7)	1 (1,7)
Приступы удушья, приступообразное усиление одышки:		
-ночные	2 (3,3)	12 (20,0)
-дневные	8 (13,3)	5 (8,3)
-днем и ночью	10 (16,7)	17 (28,3)
-отсутствуют	6 (10,0)	-
Характер кашля:		
-с выделением мокроты	18 (30,0)	2 (3,3)
-непродуктивный	8 (13,4)	32 (53,3)
Хрипы в легких при аускультации;		
-сухие свистящие и жужжащие	7 (11,7)	29 (48,3)
-влажные	19 (31,7)	5 (8,3)
Одышка при физической нагрузке	18 (30,0)	36 (100,0)
Степень дыхательной недостаточности:		
0-1	2 (3,3)	-
1- II	16 (26,7)	3 (5,0)
II	8 (13,3)	23 (38,7)
III	-	8 (13,3)

каждого третьего ребенка с наличием ночных эпизодов. У этих пациентов была высокая частота встречаемости непродуктивного кашля, лишь у 2 (3,3%) больных детей кашель был влажным и продуктивным

В отличие отОБ при ООБ отмечалась высокая частота встречаемости одышки при незначительной физической нагрузке (соответственно 30,0% и 100,0 %). Аускультативно сухие хрипы преобладали над влажными у 60% больных.

Таким образом, у значительного числа больных детей ОБ и ООБ в фазе обострения верификация диагноза по жалобам на респираторные нарушения и данным физикального обследования вызывала определенные трудности, вследствие сходства целого ряда симптомов.

Заболевание начиналось с сухого кашля в 66,7% случаях, влажный кашель отмечался у 33,3%. Исследование выделяемой при кашле мокроты показало, что при ОБ и ООБ по цвету она не имела существенных отличий, однако по консистенции различия существенны. Более вязкая мокрота в 4 раз чаще имелась у детей при бронхитах с бронхообструктивным синдромом.

Полученные результаты рентгенологического обследования показывают (таблица 2.1.4.), что при ООБ основными признаками выявленных нарушений были усиление легочного рисунка и одновременное наличие признаков эмфиземы у 48,3 % пациентов. Вместе с этим рентгенологически увеличение вилочковой железы было выявлено у 43,7% детей первого года жизни.

Электрокардиографическое обследование показало, что приОБ частота встречаемости течения заболевания без признаков поражения сердечно-сосудистой системы была в 7,6 раз выше, чем при ООБ. Согласно исследованиям ООБ протекал с кардиальными проявлениями у 31 (51,7%) больного.

Таблица 2.1.4.

Результаты инструментальных исследований у детей с ОБ и ООБ

Выявленные признаки	ОБ (n- 26)	ООБ (n- 34)
Данные рентгенографии:		
-повышение прозрачности легочных полей	-	1(1,7)
-усиление легочного рисунка	-	15(25,0)
-признаки эмфиземы	-	14(23,3)
-без патологии	-	4 (6,7)
Данные электрокардиографии:		
-нарушения проводимости	-	3(5,0)
-синусовая тахикардия	3 (5,0)	12 (20,0)
-синусовая брадикардия	-	-
-диффузные изменения миокарда	-	1 (1,7)
-гипертрофия левого желудочка	-	3 (5,0)
-гипертрофия правого желудочка	-	5 (8,3)
-гипертрофия правого предсердия	-	7(11,7)
-без патологии	23 (38,3)	3 (5,0)

Показатели общего анализа крови, представлены в таблице 2.1.5.

Из представленных в таблице 2.1.5 данных видно, что при ООБ было достоверно более высокое СОЭ, что указывало на большую выраженность воспалительного процесса, чем при ОБ. По остальным исследованным показателям общего анализа крови в обеих сравниваемых группах больных детей отличий не наблюдалось.

Относительно невысокая частота встречаемости жалоб со стороны ЖКТ, отмеченных в историях болезней, побудила нас к углубленному опросу матерей и обследованию больных детей с целью получения более точных данных (таблица 2.1.6.).

Таблица 2.1.5.

Показатели общего анализа крови у больных сравниваемых групп

Показатель	**ОБ (n - 26)**	**ООБ (n - 34)**
Эритроциты, 10^{12} в 1 л	4,8 ± 0,2	4,5 ± 0,2
Лейкоциты, 10^{9} в 1 л	7,1 ±0,5	8,0 ± 0,7
СОЭ, мм/ч	12,4 ±3,2	19,3 ±2,7
Гемоглобин, г/л	147 ±5	140 ±7
Эозинофилы, %	2,6 ± 0,6	3,2 ±0,6
Нейтрофилы палочкоядерные, %	2,3 ± 0,4	2,6 ±0,6
Нейтрофилы сегментоядерные, %	61,8 ±2,2	59,9 ±2,1
Лимфоциты, %	28,1 ±2,0	29,5 ± 2,0
Моноциты, %	4,4 ± 0,5	4,2 ± 0,7

Как видно из таблицы 2.1.6, клинические симптомы, присущие синдрому раздраженной толстой кишки (жидкий стул, запоры и их чередование с расстройством стула), встречались в обеих группах больных детей, практически с одинаковой частотой, метеоризм в 3,1 и рвота в 2,1 раз чаще имелись у больных с ООБ.

Таблица 2.1.6.

Структура жалоб матерей детей с ОБ и ООБ на диспепсические расстройства

Жалобы со слов родителей	**при ОБ (n-26)**		**при ООБ (n-34)**	
	n	**%**	**n**	**%**
Метеоризм	5	8,3	15	25,0
Рвота	6	10,0	13	21,7
Жидкий стул (или кашицеобразный)	12	20,0	19	31,7
Запоры	3	5,5	5	8,3
Чередование запоров и жидкого стула	6	10,0	10	16,6
Отсутствие жалоб	5	8,3	-	-

Однако, при ОБ лишь 8,3 % матерей не предъявляли жалоб со стороны ЖКТ, а при ООБ таких детей не было. Довольно частым проявлением расстройств деятельности желудочно- кишечного тракта были диарея (у каждого второго больного ребенка), метеоризм (у каждого третьего больного) и рвота (у 31,7%). Следует также отметить, что кишечные расстройства, возникшие при острой бронхообструкции, у наблюдаемых больных сопровождались токсическим синдромом (таблица 2.1.7.). Такое течение ООБ с осложнениями чаще отмечалось у детей в возрасте 4-9 мес.

Таблица 2.1.7

Данные о температурной реакции в сравниваемых группах больных

Жалобы со слов родителей	**при ОБ (n-26)**		**при ООБ (n-34)**	
	n	**%**	**n**	**%**
Температура тела: нормальная	5	8,3	-	-
-до 38,0	3	5,5	5	8,3
-38,0-39,0	12	20,0	19	31,7
- выше 39,0	6	10,0	10	16,6

Данные клинического обследования больных детей свидетельствуют о значительных нарушениях всех жизненно-важных органов и систем организма больного и необходимости коррекции всех звеньев гомеостаза.

Выяснено, что у 31,7% (19) больных развитию бронхообструктивного синдрома предшествовали острые респираторно-вирусные инфекции при тяжелой форме заболевания, что подтверждает значение вирусно-бактериальной ассоциации в этиологии бронхитов. Острая бронхообструкция у них развивалась на 3,1 день от начала симптомов заболевания.

Из количества больных детей с ООБ выявлена дыхательная недостаточность 1-2 степеней у 26 (76,4%) детей и 3 степени - у 8 (23,5%) больных, данные были госпитализированы в отделение детской реанимации. Высокая частота распространенности ДН у детей грудного возраста,

обусловлена недостаточной зрелостью нервно регуляторных механизмов и особенностями строения легких младенцев.

У всех больных проведен анализ предрасполагающих факторов - течение беременности и родов у матери, течение периода новорожденности. Уточнялся характер вскармливания, физическое и нервно-психическое развитие, наличие хронической соматической патологии.

Анализ факторов перинатального риска показал, что треть матерей имели осложненное течение беременности. Согласно сравнительному анализу групп больных, частота осложнений беременности встречалась в 1,8 раз чаще у матерей, дети которых были подвержены острой бронхиальной обструкции. У 91,7% матерей беременность протекала с анемией. Проблема анемии у беременных является актуальной вследствие существенного влияния данной патологии на течение беременности и состояние здоровья новорожденного [100]. Также нами была отмечена разница между группами наблюдаемых больных. Дети, рожденные от матерей с тяжелой анемией, в 1,9 раза чаще были подвержены острым респираторным заболеваниям, протекающим с бронхиальной обструкцией.

Нами выявлено, что на момент беременности и родов 36,7% матерей имели хронические заболевания (хронический тонзиллит, гайморит, хронический пиелонефрит), которые могли отягощать как антенатальный, так и постнатальный периоды развития ребенка. Частота хронических заболеваний у матерей практически не имела различий по группам.

Лишь у 31,7% матерей течение родов было физиологичным, у остальных 68,3% женщин отмечались длительный безводный период, слабость родовой деятельности, стремительные роды. Патологическое течение родов в 2 раза чаще встречалось у матерей, дети которых были подвержены развитию острых бронхитов, протекающих с бронхиальной обструкции.

Отмечено, что 91,7% детей родились доношенными, средняя масса их при рождении составляла от 2800,0 до 4100,0 грамм (3470±332), длина тела

51,6±0,8 см. Недоношенными, с весом ниже 2500 родились 8,3 % детей. Период новорожденности у них протекал с осложнениями: гипоксически-ишемическое повреждение ЦНС и затянувшаяся желтуха, связанная с морфо-функциональной незрелостью была отмечена у 3 детей. По поводу этих состояний дети получали специфическую терапию в условиях отделений патологии новорожденных и в возрасте 1 месяца эти дети находились под наблюдением участкового педиатра.

Генеалогический анализ показал, что 25% больных детей имели наследственность, отягощенную по атопии (бронхиальная астма, атопический дерматит), 15% - по заболеваниям сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертензия, инфаркт, инсульт). Известно, что отягощенная наследственность по заболеваниям сердечно-сосудистой системы и атопии может определять риск развития этих заболеваний у детей [102].

Сравнительный анализ по группам показал, что отягощенная наследственность по атопии в 2,7 раз чаще отмечалась в группе детей с острой бронхиальной обструкцией, у детей этой же группы в 2 раз чаще встречалась отягощенная наследственность по заболеваниям сердечно-сосудистой системы.

Таблица 2.1.8.

Факторы, предрасполагающие к развитию ОБ и ООБ у детей раннего возраста.

Факторы	ОБ без БОС		ООБ		Всего		Частота в популяции
	n-26	%	n-34	%	n-60	%	
Патология беременности	16	26,7	28	46,7	44	73,4	1,8
Анемия беременных	19	31,7	36	60	55	91,7	1,9
Патология в родах	13	21,6	28	46,7	41	68,3	2,1

Хронические очаги инфекции у матери	7	11,7	15	25,0	22	36,7	2,1
Наследственность отягощенная по атопии	4	6,6	11	18,4	15	25%	2,7
Наследственность отягощенная по заболеваниям ССС	3	5,0	6	10,0	9	15%	2,0
Заболевания в периоде новорожденности	2	3,3	3	5,0	5	8,3	1,5
Искусственное вскармливание	7	11,7	21	35,0	28	46,7	3,0

Нами был проведен подробный анализ частоты сопутствующей патологии у детей с ОБ и ООБ (таблица 2.1.9.). Среди сопутствующих заболеваний у детей раннего возраста с бронхиальной обструкцией достоверно чаще выявлялись железодефицитная анемия (у всех больных), атопический дерматит и перинатальное поражение ЦНС (в 3 и 2,7 раз соответственно), рахит (15%).

Атопический дерматит может быть одним из факторов риска развития острой бронхиальной обструкции дыхательных путей в связи с предрасположенностью больных детей к развитию аллергических реакций. В исследованиях ученых [44,45,], показано, что аллергические заболевания у детей могут стать причиной острой обструкции дыхательный путей, а в дальнейшем рецидирования бронхиальной обструкции [88,]. Известно, что дети с аллергическими заболеваниями могут давать аллергические реакции на любое внешнее воздействие (температура воздуха, пыль, запахи и пр.). В исследованиях последних лет подтверждается роль ОРВИ в развитии атопии даже у детей без отягощенного аллергологического анамнеза [77]. Полагают,

что именно респираторная вирусная инфекция вызывает и поддерживает длительное время гиперреактивность бронхов, тем самым предрасполагает к возникновению БОС.

Таблица 2.1.9..

Сопутствующая патология у больных детей при ОБ и ООБ

Заболевания	**ОБ без БОС**		**ООБ**		**Всего**	
Сопутствующая патология	n -26	%	n-34	%	n -60	%
Анемия	22	36,7	34	56,7	56	93,3
Рахит	4	6,7	9	15,0	13	21,7
Паратрофия	7	11,7	12	20,0	19	31,7
Гипотрофия	1	1,7	3	5,1	4	6,8
Атопический дерматит	11	18,3	33	55,0	44	73,3
Перинатальное поражение ЦНС	9	15,0	25	41,7	34	56,7

Таким образом, выявленная сопутствующая соматическая патология является предпосылкой для поражения дыхательных путей. По данным Вейн А.М.(1998) наличие сопутствующих заболеваний, в первую очередь перинатального поражения ЦНС, способствует формированию уже в раннем возрасте вегетосоматической патологии, которая влияет на вентиляционно-перфузионные отношения в бронхолегочной системе [17], а следовательно негативно влияет на течение острой бронхолегочной патологии. Согласно данным Н.А. Коровиной анемия, рахит (2001,2004), паратрофия и гипотрофия, являясь проявлением нарушения метаболизма основных нутриентов (белков, жиров и углеводов) у детей раннего возраста приводят к нарушению формирования и нормального функционирования центральной

нервной и иммунной систем, опосредованно способствуя развитию ОРЗ и снижению функциональной активности дыхательной системы [62].

Из общего количества обследованных больных 32 (53,3%) детей находились на естественном и 28 (46,7%) – на смешанном или искусственном вскармливании. Низкий процент грудного вскармливания может быть одним из предрасполагающих факторов для развития респираторной патологии у ребенка с первого года жизни. [189].

Необходимо отметить, что втрое больше детей, находившихся на искусственном вскармливании, болеют острыми респираторными заболеваниями, протекающими с бронхиальной обструкцией ($p<0.005$). Средняя продолжительность грудного вскармливания у наших больных составила 4,2-4,5 месяца, тогда как по данным Д.Ю. Овсянникова (2009) в Москве в возрасте 3 месяцев молоко матери получают 60% детей, в 6 месяцев - 40% детей, а к 12 месяцам - 10% детей (91). Американской академией педиатрии (ААР) было проведено исследование оптимальной продолжительности грудного вскармливания. В ходе сравнительного исследования 4-х и 6-месячной длительности грудного вскармливания было установлено, что частота возникновения инфекции дыхательных путей у детей резко возрастает тогда, когда ребенок получает грудное молоко менее 6 месяцев (189). Из таблицы 2.1.10. видно, что перевод детей на смешанное и искусственное вскармливание был осуществлен в возрасте от 3-х до 6 месяцев, что подтверждает данные литературы о более высоком риске заболеваемости детей, находившихся на раннем смешанном и искусственном вскармливании.

Из анамнеза было выяснено, что у трети детей имели место дефекты во вскармливании в виде одностороннего питания, у каждого второго не соблюдались сроки введения прикормов и докорма, в 6.7% случаях отмечался ранний перевод на смешанное и искусственное вскармливание. Отсюда понятны и причины отягощенного преморбидного статуса обследованных больных.

Таблица 2.1.10.

Сроки перевода больных сравниваемых групп на смешанное или искусственное вскармливание

Сроки перевода	Смешанное вскармливание n	%	Искусственное вскармливание n	%
До 3 мес.	3	5,0	1	1,7
3-6 мес.	10	16,7	7	11,7
6 мес. и старше	5	8,3	2	3,3
Всего	18	30,0	10	16.7

В анамнезе больных острыми респираторными заболеваниями вирусной этиологии на первом месяце жизни переболели 8 детей, причем в 2 раза чаще эти дети впоследствии болели острым обструктивным бронхитом.

Значительная частота «фоновых состояний» также способствовала утяжелению общего состояния детей. Так, из общего количества наблюдений у 21,7% больных диагностирован рахит 1 и 2 степени; у 6,8% - гипотрофия 1 и 2 степени, у 31,7% - паратрофия, у 73,3% - атопический дерматит и аллергические реакции. В 26,7% случаях бронхообструктивный синдром регистрирован на фоне анемии, гипотрофии, атопического дерматита. Почти у всех больных (93,3%) диагностирована анемия различной степени тяжести.

Выяснено, что 5 детей заболели повторно в течение одного месяца, а 7 больных перенесли заболевание 3 раза и более.

Респираторные заболевания – острый бронхит с бронхообструктивным синдромом и с «фоновыми» состояниями протекали втрое чаще у детей, находящихся на смешанном и искусственном вскармливании, тогда как при грудном вскармливании такие случаи регистрировались реже.

Рентгенологическое обследование детей подтвердило отсутствие пневмонии при ее подозрении.

Таким образом, у детей, находящихся на искусственном и смешанном вскармливании, ООБ чаще протекал тяжелее, т.е. с бронхообструктивным синдромом на фоне преморбидных состояний.

Для оценки степени тяжести бронхиальной обструкции были использованыбальные таблицы W.Tal с помощью которых оценивалась степень дыхательной недостаточности (таблица 2.1.11).

Таблица 2.1.11

Шкала оценки тяжести обструктивного синдрома у детей. W.Tal(1996г.)

Баллы	Частота дыхания	Дистанционные хрипы (сухие хрипы при аускультации)	Цианоз	Участие вспомогательной мускулатуры
0	До 31	Нет	Нет	Нет
1	31-40	В конце выдоха	Периоральный при крике	+
2	41-60	На протяжении всего выдоха	Периоральный в покое	++
3	60 >	На расстоянии	Генерализованный в покое	++--

Обструкция легкая оценивалась в 2-4 балла, средней степени тяжести – 5-8 баллов, тяжелая – 9-12 баллов.

В наших исследованиях 8 (13,3%) больных с ООБ имели обструкцию тяжелой степени и находились в отделении детской реанимации, 22 (36,7%) поступили с обструкцией средней степени тяжести и остальные - 4 (6,7%) детей с легкой обструкцией.

Эпизод бронхиальной обструкции у детей первого года жизни первым у 82,4 %, вторым – у 14,7 %, третьим – у 2,9 % больных. В группе детей старше года острая бронхообструкция была первой у 41,7%, второй – у 25,0

%, третьей – у 25,0% и четвертой у 8,3% пациентов. Таким образом, острая бронхообструкция впервые развивается у большинства больных именно на первом году жизни. У детей старше года острый бронхообструктивный синдром приобретает рецидивирующий характер у каждого второго ребенка, что требует особого внимания к терапии у детей, перенесших первый эпизод бронхиальной обструкции.

Исследования показали, что проявления ОБ и ООБ в фазе обострения заключались в сходстве целого ряда показателей клинической картины, что создавало определенные трудности в вопросах дифференциальной диагностики у значительной части больных детей.

Это касалось предъявляемых жалоб, характеристик выделяемой при кашле мокроты, нарушений функции внешнего дыхания, картины периферической крови, данных инструментального обследования, частоты встречаемости и структуры сопутствующей патологии. Полученные данные диктовали необходимость поиска дополнительных критериев для повышения надежности дифференциальной диагностики ОБ и ООБ.

Глава 2.2. Методы исследований.

Общеклиническое обследованиебольныхвключало**:** сбор анамнеза, антропометрию с оценкой физического развития детей, объективные и лабораторно-инструментальные(общий и биохимический анализ крови, анализ мочи, копрограмму, рентгенологическое исследование грудной клетки, ЭКГи УЗИ брюшной полости, сердца по показаниям) данные**.** Сбор анамнеза проводился с уклоном на выявление особенностей питания матери во время беременности, учета сроков первого прикладывания к груди, характера вскармливания в периоде новорожденности, сроков введения докорма и прикорма.

В процессе работы мы основывались на микробиологические показатели здоровых детей, изученных Д.А.Сафаевой [80].

Качественный и количественный состав микрофлоры кишечника в динамике заболевания изучали в бактериологической лаборатории ОДМНИЦ

и РФ СНЦЭМП по общепринятой методике посева испражнений, разработанной Р.В. Эпштейн–Литвак, Ф.А. Вильшанской в модификации М.А. Ахтамова с соавторами [101,13].

При проведении анализов на дисбиоз кишечника использовали отечественные питательные среды и реактивы. Бифидобактерии выявляли в разведениях питательной среды Блаурокка.

Степень тяжести дисбактериоза кишечника (I—IV) и стадию его течения (компенсированная, субкомпенсированная, декомпенсированная) оценивали, согласно методическим рекомендациям[15].

Выделение и идентификацию культур бактерий и грибов выполняли в соответствии с требованиями руководящих документов.

Обнаружение и определение стафилококков, дрожжеподобных грибов, бактерий группы протея и бифидобактерий проводилось по общепринятой для этих групп микроорганизмов методике исследования.

После учета числа выросших колоний на всех используемых средах и идентификации микроорганизмов производили пересчет их количества на 1 г исследуемого материала (испражнений) с учетом степени разведения фекалий и величины посевной дозы [25].

При диагностике микробного дисбаланса использовали классификацию Блохиной И.Н.[20] таблица 2.2.1.

Таблица 2.2.1.

Степень	Бифидо- и лактобактерии	УПБ
1 степень	10^7 -10^8	10^2-10^3
2 степень	10^5-10^6	10^4
3 степень	От 0 до 10^4	10^5 и выше

Коррекция микроэкологических нарушений базировалась на следующих принципах: лечение основного заболевания, затем коррекция дисбиотических нарушений и осложнений.

Эубиотики назначались строго по показаниям (при наличии микробного дисбаланса кишечника) в дозировках и при кратности приема, предусмотренных утвержденными инструкциями по применению. Решение на включение эубиотиков в назначения больным принималось лечащими врачами на основании клинических проявлений синдрома раздраженной толстой кишки и результатов обследования на микробиоценоз кишечника.

Статистическая обработка материала. Математическую обработку полученных результатов осуществляли с помощью программы «Statisticav.6.0» (StatSoft, США) методами вариационной статистики. Различия признавались значимыми при уровне вероятности более 95%, то есть при $p<0,05$, что, как известно, является необходимым и достаточным для медико-биологических исследований.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Состояние микробной экологии кишечника у детей раннего возраста при остром простом и остром обструктивном бронхитах.

Как видно из обзора, литературные данные о состоянии микробного пейзажа кишечника у детей при заболеваниях органов дыхания, в частности сопровождающихся БОС весьма разноречивы.

В связи с этим мы попытались выяснить – какие изменения претерпевает кишечная микрофлора при остром обструктивном бронхите, как при наиболее часто встречающемся заболевании сопровождающимся синдромом бронхиальной обструкции. Нам представило интерес как меняется качественный и количественный состав микрофлоры кишечника в зависимости от тяжести заболевания. Для этого была выделена группа детей с ООБ – 2 группа (34 ребенка)

Изучению подлежали следующие значимые признаки: частота встречаемости отдельных видов бактерий и грибов, уровень и структура обсемененности кишечной микробиоты условно-патогенной микрофлорой.

В качестве группы сравнения, была выбрана группа детей с острым простым бронхитом, без синдрома бронхообструкции (1 группа – 26 детей).

Для получения сопоставимых данных больные дети были обследованы бактериологически в фазе обострения основного заболевания, т.е. в первые сутки госпитализации.

В результате бактериологического исследования 60 детей сОБ и ООБ нарушения качественного и количественного состава микрофлоры кишечника отмечены у большинства обследованных детей – у 53 ребенка (88,3%). Выявлены дисбиотические расстройства различной степени выраженности. Чаще это был дисбактериоз кишечника I степени - у 23 ребенка (38,3%), П степени - у 17 (28,3%), III степени у - 13 (21,6%). У 7 пациентов (11,7%) констатирован эубиоз (рисунок 3.1.1.)

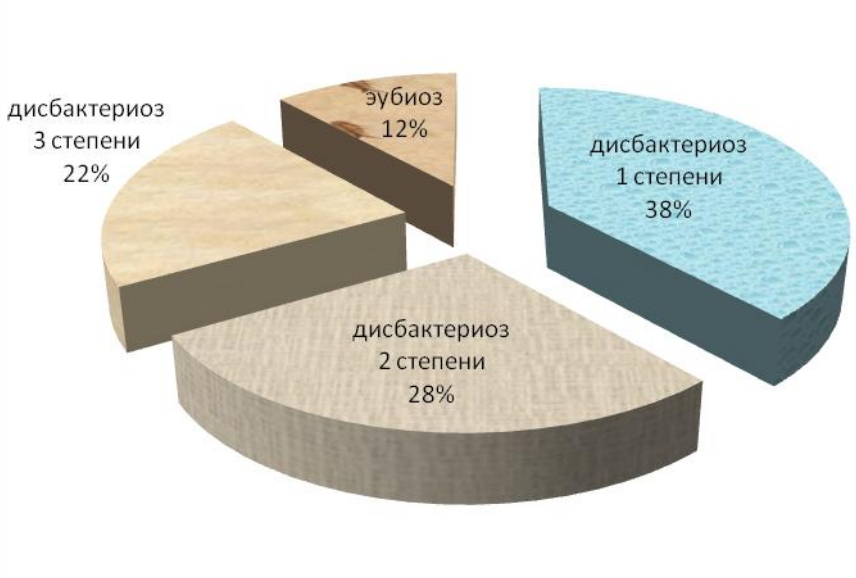


Рисунок 3.1.1. Частота выявления дисбактериоза кишечника различной степени тяжести у больных с ОБ и ООБ.

Степень выраженности дисбиоза определяли в соответствии с рекомендациями ОСТ «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника».

Нами выявлено уменьшение количества облигатной анаэробной микрофлоры (бифидобактерий до 10^{5-6} КОЕ/г и лактобактерий до 10^{3-4} КОЕ/г) у большинства пациентов (88,3%) (таблица 3.1.1.).

У ряда обследованных детей был повышен уровень условно-патогенной микрофлоры, чаще высевали представителей семейства энтеробактерий: клебсиеллы 10^{4-6} КОЕ/г у 20% и цитробактер 10^{5-6} КОЕ/г у 10%. Эпидермальный стафилокок в высокой концентрации -10^{5-6} КОЕ/г у 36,6% детей с ОБ и ООБ. Такого же уровня было количество дрожжевых грибков рода кандида – 10^{5-6}, данное состояние микрофлоры кишечника наблюдалось у 73,3% больных детей с ОБ и ООБ.

При выявлении количества патогенной флоры было выявлено, что золотистый стафилококк в концентрации 10^{2-4} КОЕ/г был выявлен у 1/3 обследованных больных – 31,6%, кишечные палочки были обнаружены в

количестве 10^{3-4} КОЕ/г у 70% детей, в том числе гемолитическая кишечная палочка в концентрации в 10^{2-3} КОЕ/г у 8,3% детей .

Таблица 3.1.1.

Частота высеваемости микроорганизмов из кишечника больных детей с ОБ и ООБ

Микроорганизмы в 1 г кала	**При поступлении**	
	Кол-во микробных клеток	Частота высева в %
Bifidobacterium	10^{5-6}	100,0
Lactobacillus	10^{3-4}	100,0
Klebsiella	10^{4-6}	20
Citrobacter	10^{5-6}	10
E.coli	10^{3-4}	70,0
E.coligemoliticus	10^{2-3}	8,3
Staphilaccocus aureus	10^{4-5}	31,6
Staphilaccocus epidermidis	10^{5-6}	36,6
Proteus	10^{5-6}	61,7
Candida	10^{5-6}	73,3

Нами проанализированы особенности микробиоценоза кишечника в зависимости от наличия синдрома бронхообструкции. Для этого как было указано выше дети были разделены на 2 группы, 1 группа 26 с острым простым бронхитом, и 2 группа 34 ребенка с острым обструктивным бронхитом.

Результаты бактериологического обследования детей с острым бронхитом в зависимости от наличия или отсутствия бронхообструктивного синдрома представлены в таблице 3.1.2.

Как следует из представленных материалов, дисбиотические изменения у детей всех групп, прежде всего, были связаны с уменьшением количества бифидобактерий и типичных эшерихий.

Таблица 3.1.2.

Результаты бактериологического обследования детей с ОБ и ООБ

Виды микрофлоры	Частота выявления изменений количества микроорганизмов в различных группах	
	1 группа, n=26	2 группа, n=34
Bifidobacterium	61,5%	100%
Lactobacillus	46,1%	100%*
E. coli типичные (лакт+)	27,2%	41,6%
E. coli гемолитические	-	8,3%
Другие условнопатогенные энтеробактерии (цитробактер)	7,7%	29,4%*
Staphylococcus aureus	11,5%	47%*
Staphylococcus epidermidis,	30,7%	41,1%
Staphylococcus saprophytic	22,7%	16,6%
Дрожжеподобные грибы рода Candida	61,5%	82,3%
Enterococcus	36,3%	41,6%

Примечание:* - P<0,01 по сравнению с 1 группой

На этом фоне увеличилось количество условнопатогенных грамотрицательных энтеробактерий и дрожжеподобных грибов рода Candida. Эти изменения чаще встречались у детей 2 группы.

Сопоставление частоты встречаемости дисбиоза кишечника у детей обследованных групп показало, что среди детей 1 группы он выявлен у 80,7% обследованных, во второй группе у детей с ООБ в почти абсолютном большинстве 94,1% (P<0,05 по отношению к 1 группе). При этом среди детей 2 группы, как правило, регистрировали более выраженную степень тяжести микробных нарушений в кишечнике. Данные представлены на рисунке 3.1.2.

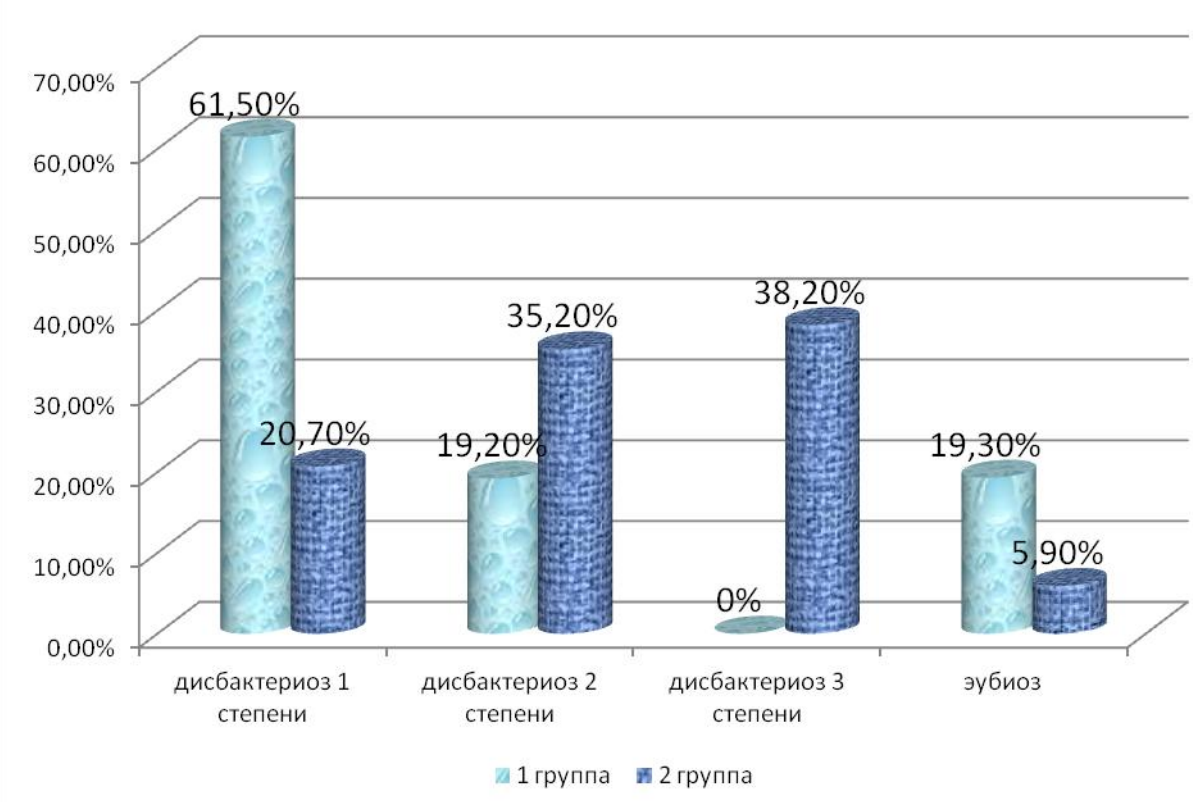


Рисунок 3.1.2. Степень дисбиотических нарушений кишечной микрофлоры у пациентов сравниваемых групп (%).

Как видно на рисунке, дисбактериоз кишечника II степени достоверно чаще встречался у детей 2 группы 35,2% против 19,2% в 1 группе (P<0,05), дисбиотические нарушения III степени были выявлены только в группе

детей с ООБ – 38,2% соответственно (P<0,001). Следует отметить, что в 1 группе данных изменений констатировано не было.

Таблица 3.1.3.

Частота высеваемости ассоциации видов микроорганизмов, выделенных из кишечника больных детей с ОБ и ООБ при поступлении в стационар.

Ассоциации микроорганизмов	При поступлении			
	ОБ(n-26)		ООБ(n-34)	
	Кол-во n	Частота высева в %	Кол-во n	Частота высева в %
Bifidobacterium + Lactobacillus+ E.coli	11	18,3	7	11,7
Bifidobacterium + Lactobacillus+ E.coli+ Staphilococcus	4	6,7	4	6,7
Bifidobacterium + Lactobacillus+ Staphilococcus+ Proteus	3	5,0	5	8,3
Bifidobacterium+ Lactobacillus+ Proteus+ Candida	2	3,3	9	15,0

Bifidobacterium + Lactobacillus+ E.coli+ Staphilaccocus+ Candida	7	11,7	9	15,0

Сравнительный анализ данных, приведенных в таблице 3.1.3. показал, что у детей раннего возраста при острой бронхиальной обструкции в два раза чаще (30%) в посевах испражнений высевались ассоциации микроорганизмов из четырех видов, в 1,6 раза реже (11,7%) – из трех видов и в 15,0% случаев регистрировалась комбинации из пяти видов.

У обследованных больных детей с наибольшей частотой встречались комбинации: Bifidobacterium+Lactobacillus+E.coli и Bifidobacterium +Lactobacillus+ E.coli+ Staphilaccocus+ Candida (30,0% и 26,7% соответственно). Таким образом, при ООБ нарушения микробной экологии в толстом кишечнике выражены в большей степени, чем при ОБСледует подчеркнуть, что заселение пищеварительного тракта некоторыми видами условно-патогенных бактерий привело к развитию дисбиотических нарушений в кишечнике, снижению колонизационной резистентости, которая относится к факторам неспецифической защиты, что проявилось длительностью сохранения клинических симптомов заболевания

Тяжесть микробных нарушений была связана как со значительным уменьшением количества облигатной микрофлоры, так и с появлением в кишечнике широкого спектра условно-патогенной грамотрицательной микрофлоры и гемолитических эшерихий.

Известно, что нарушение количественного состава облигатной микрофлоры кишечника при различных патологических состояниях у детей, как правило, связано с уменьшением количества лактобактерий. Мы наблюдали следующую картину (таблица 3.1.4.).

Таблица 3.1.4.

Частота случаев выявления количественных отклонений основных представителей облигатной микрофлоры

Группы детей	Количество случаев дисбиоза	Снижение количества		
		бифидобактерий	лактобактерий	эшерихий
1 группа п=26	80,7%	61,5%	46,1%	27,2%
2 группа п=34	94,1%	100%*	100%*	41,6%

Примечание:* - P<0,01 по сравнению с 1 группой

У обследованных детей из облигатной микрофлоры больше «страдали» бифидобактерии их уменьшение до 10^{5-6} КОЕ/г в абсолютном большинтсве отмечалось среди детей группы с ООБ (100,0% против 61,5%; P<0,01 по сравнению с 1 группой). Это же положение было иным в отношении нормальных эшерихий, у 41,6% детей 2 группы и против 27,2% у детей 1 группы, т.е. имелась незначительная разница в отношении нарушенного содержания эшерихий у больных с ОБ и ООБ.

На этом фоне наблюдали снижение уровня лактобактерий у 100% детей с ООБ, и всего у 46,1% у детей с ОБ, т.е. наблюдалось значительное снижение количества облигатной микрофлоры, особенно у детей с ООБ.

У 25% и 41,6% детей с ОБ и в группе детей с ООБ также выделили эшерихии, обладающие лактознегативной и гемолитической активностью (рисунок 3.1.3.). При этом следует отметить, что в «норме» этих микробов не должно быть.

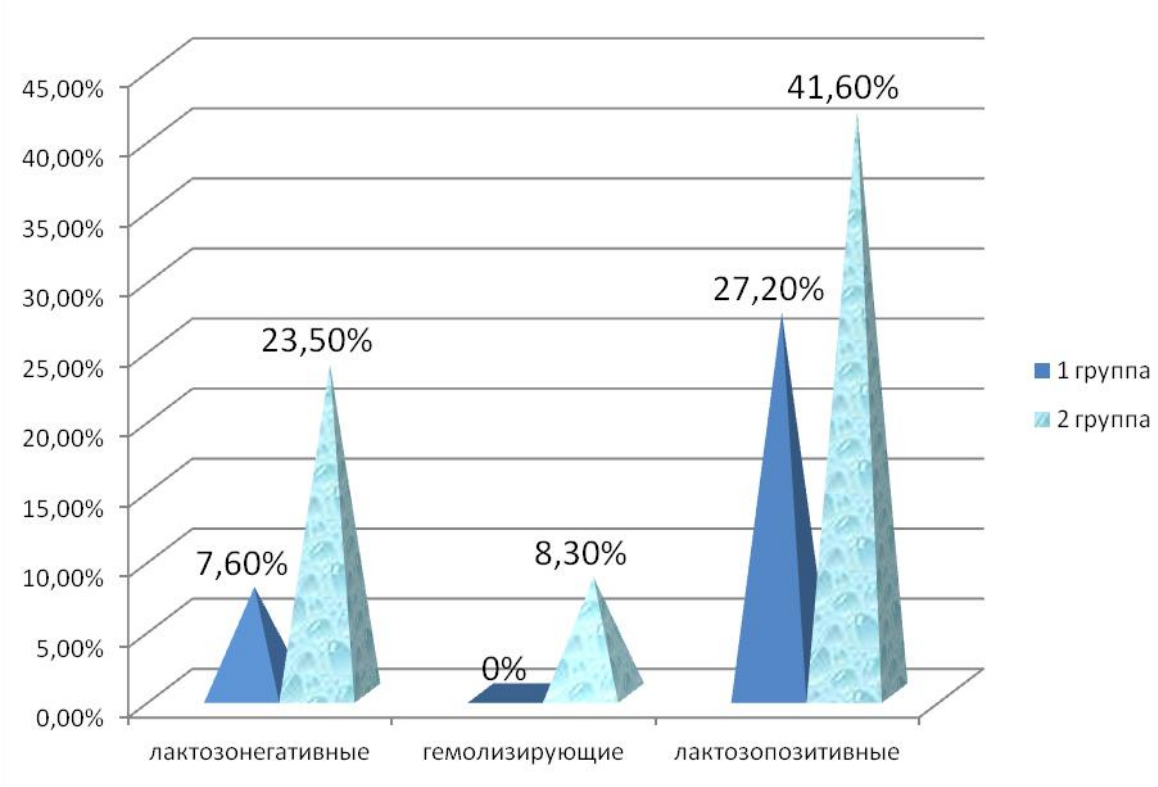


Рисунок 3.1.3.Число случаев выделения атипичных эшерихий у больных сравниваемых групп

Таким образом, дисбиотические изменения у обследованных детей с бронхитами касались всех трех ветвей облигатной микрофлоры, в большей мере они были связаны с уменьшением концентрации бифидобактерий и типичных эшерихий, а также появлением патологической флоры в виде гемолизирующих эшерихий, причем у детей с ООБ эти изменения были более существенными.

Из граммотрицательной факультативной условно-патогенной микрофлоры (УПМ) чаще регистрировали увеличение концентрации клебсиеллы и цитробактера (таблица 3.1.5.).

Важно подчеркнуть, что УПМ в количестве, превышающем нормативные значения, выделяли лишь у детей 2 группы, у которых чаще констатировали дисбиотические нарушения II-III степени. Эти представители семейства энтеробактерий, как правило, высевали у детей на фоне снижения уровня бифидобактерий.

Таблица 3.1.5

Число случаев превышения норм содержания факультативной условно-патогенной граммотрицательной микрофлоры

Виды УПМ	Число случаев превышения нормы	
	1 группа, п=26	2 группа, п=34
клебсиеллы	11,5%	26,4%
цитробактер	7,6%	11,7%

Высеваемость отдельных видов стафилококка представлена в таблица 3.1.6. Особенно следует отметить наличие у обследованных детей золотистого стафилококка, в 3 раза чаще всего наблюдали у детей группы 2 группы (11,5% против 47,0% у детей 2 группы). По современным представлениям наличие золотистого стафилококка в кишечнике у детей, несомненно, рассматривается как признак тяжелого дисбиоза, который подлежит обязательной коррекции. Что касается других условно-патогеннных видов стафилококка (сапрофитный, эпидермальный), то их обнаруживали у детей

Таблица 3.1.6.

Частота высеваемости отдельных видов стафилококка у больных сравниваемых групп

Виды	Группы детей	
	1 группа, п=26	2 группа, п=34
золотистый	11,5%	47,0%
сапрофитный	26,9%	44,1%
эпидермальный	38,4%	35,2%

1 группы в допустимых концентрациях 10^{4-5} КОЕ/г.

Обобщая результаты изучения качественного и количественного состава микрофлоры кишечника у детей сОБ и ООБ, следует еще раз

подчеркнуть наличие дисбиотических нарушений у подавляющего большинства обследованных (88,3%). Микроэкология кишечника характеризовалась снижением количества облигатной микрофлоры с ростом условнопатогенной и патогенной, при этом выраженные изменения микробиоты кишечника наблюдась у больных с ООБ.

3.2. Взаимосвязи между микробной экологией кишечника и клинико-лабораторной характеристикой ООБ

Благодаря многочисленным исследованиям, в последние годы представления об патогенезе ООБ претерпели существенные изменения. Ведущая роль стала отводиться атопическим факторам.

Работами последних лет было доказано, что в сенсибилизации организма огромное значение имеет нарушение микроэкологии кишечника. Именно микрофлора зачастую играет определяющую роль в механизмах иммунорезистентности и обмена веществ, аллергии и воспаления.

Однако роль микрофлоры кишечника в этиологии и патогенезе неинфекционных болезней до настоящего времени остается предметом дискуссии: одни ученые считают ее "пусковым моментом" патологии ряда органов и систем, другие отводят ей роль лишь сопутствующего фактора, отягощающего основное заболевание

В связи с выше указанными фактами нам представило интерес выявления взаимосвязей, между показателями микробиоты кишечника и тяжестью основных клинических симптомов и лабораторных показателей при ООБ, так как данная патология сопровождалась значительными изменении в микробиоте кишечника..

При проведении корреляционных взаимосвязей между тяжестью состояния детей с ООБ и уровнем облигатной микрофоры, была выявлена тесная обратная корреляционная взаимосвязь, т.е. чем тяжелее было

состояние больных, тем меньше была концентрация бифидобактерий и лактобактерий (r=-0,703 и r=-0,690).

При соотношении степени тяжести и уровня лактозопозитивных эшерихий было выявлено, что количество их также снижалось у больных с тяжелым течением болезни, но корреляционные связи носили слабый характер(r=-0,460).

Таблица 3.2.1.

Коррелятивные взаимосвязи между степенью нарушенной микрофлоры и тяжестью клинических проявлений ООБ

	Микрофлора кишечника	**Клинико-лабораторные показатели**				
		Тяжесть состояния	**Степень обструкции**	**время пребывания в стационаре**	**IgE**	**эозинофилы**
	Bifidobacterium	-0,703	-0,652	-0,458	-0,801 r	-0,532
	Lactobacillus	-0,690	-0,621	-0,559	-0,785	-0,554
	Klebsiella	+0,524	0,601	0,524	+0,610	+0,508
	Citrobacter	+0,506	+0,403	+0,428	+0,590	+0,578
	E.coli лактозопозитивные	-0,460	-0,540	-0,500	-0,578	-0,466
	E.coligemoliticus	+0,712	+0,609		+0,702	+0,633
	Staphylococcus saprophytic	+0,625				
	Staphilaccocus aureus	+0,709	+0,650		+0,700	+0,604
	Candida	+0,604	+0,719		+0,758	+0,790

Такие же слабые корреляционные связи наблюдались при соотношении тяжести состояния больных детей с ООБ с условно-патогенной флорой - клебсиеллой и цитробактером, но связь здесь носила прямой характер (r=+0,524 и r=+0,506).

При соотношении тяжести состояния больных детей с ООБ и уровнем патогенной флоры была выявлена, тесная прямая взаимосвязь. Так корреляционный показатель при сопоставлении золотистого стафилококка и гемолитической кишечной палочки составил r=+0,709 и r=+0,712 соответственно.

При выявлении связей между тяжестью состояния больных детей с ООБ и уровнем грибков Candida была выявлена взаимосвязь средней степени r=+0,604.

Обратная корреляционная взаимосвязь, была выявлена при соотношении уровня бифидобактерий и лактобактерий и тяжестью обструктивного синдрома (r=-0,652 и r=-0,621).

При дальнейшем анализе корреляционных взаимосвязей между основными клиническими симптомами детей с ООБ и количественным и качественным составом микроэкологии кишечника можно увидеть в следующей таблице.

Огромный интерес представило выявление взаимосвязей между степенью патологических изменений микробиоты кишечника и уровнем иммуноглобулина Е.

При определении данного показателя у детей с ООБ было выявлено, что его повышение наблюдалось всего у 38,2% детей. Данный факт подтверждался эозинофилией в 35,2% случаев (рисунок 3.2.1.). Средний уровень IgE и эозинофилов представлен на рисунке 3.2.2.

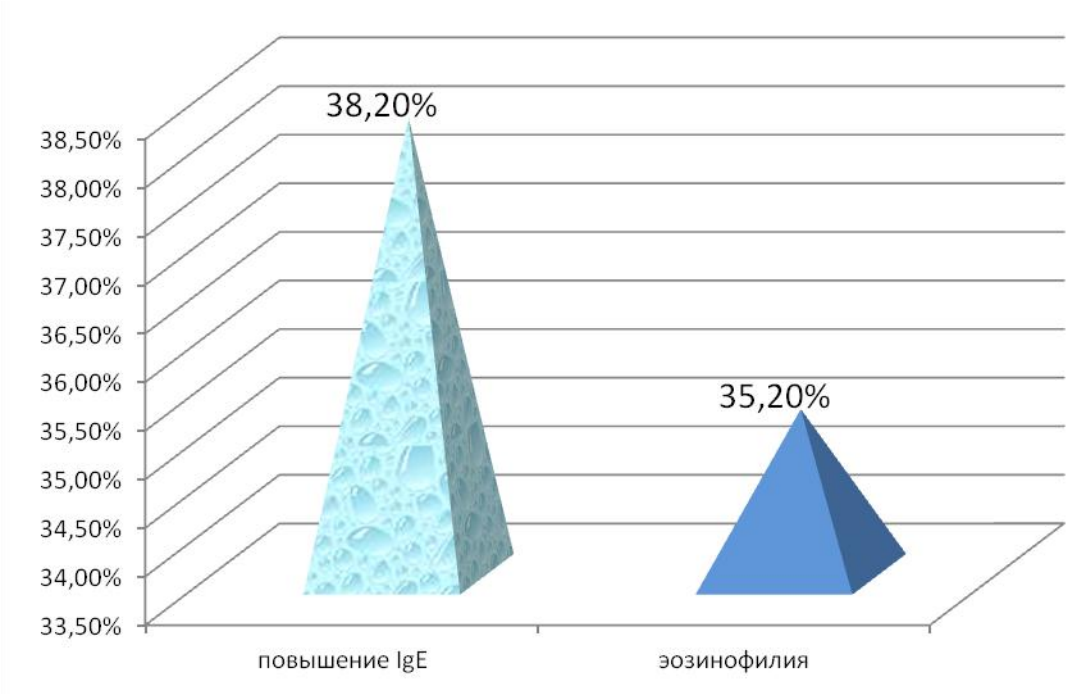


Рисунок 3.2.1.. Частота наличия эозинофилии и повышения IgE у детей с ООБ.

Сопоставляя результаты обследования детей с ООБ и количественным и качественным составом микробиоты кишечника было выявлено, что уровень IgE у этих детей в большей мере отражается на состоянии микробиоценоза кишечника. Так отмечена обратная корреляционная взаимосвязь между уровнем IgE и количеством бифидо и лактобактерий, которая носила тесный характер (r=-0,801 и r=-0,785).

Отмечалась прямая взаимосвязь между уровнем условно-патогенной и патогенной флоры и уровнем IgE (r=+0,610 и r=+0,590).

В отличие от IgE, корреляционные связи между эозинофилией и количеством облигатной флоры были не так тесны (r=-0,532 и r=-0,554).

Таким образом можно отметить, что изменение качественного и количественного состава микрофлоры кишечника, в свою очередь может отражаться на функциональной способности желудочно-кишечного тракта, нарушая процессы всасывания, и способствовать сенсибилизации организма приводя в бронхоконстрикции и утяжеляя состояние больных детей с ООБ .

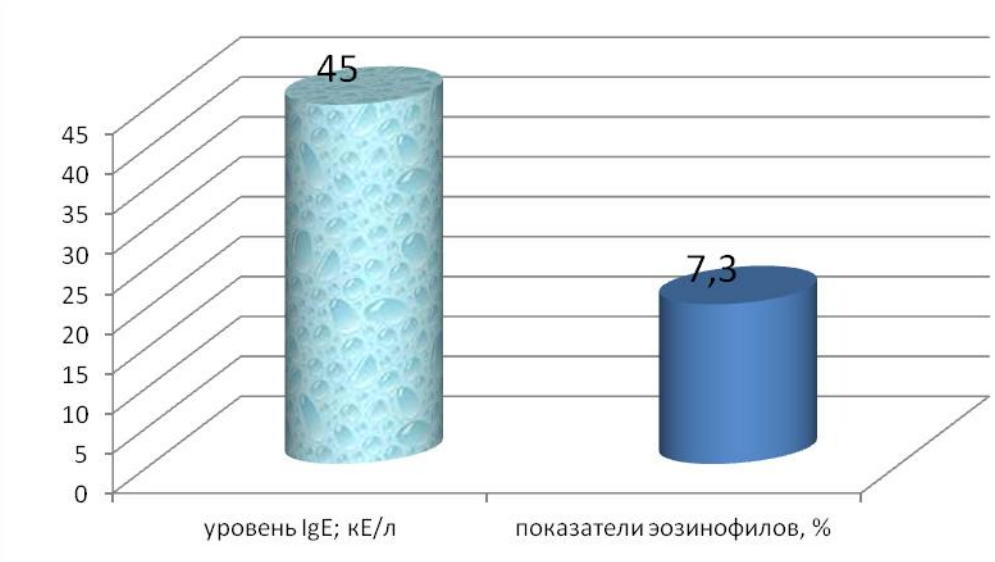


Рисунок 3.2.2.. Количественные показатели эозинофилии и IgE у детей с ООБ.

Заключая данную подглаву следует отметить, что у детей с ООБ имели место дисбиотические нарушения микрофлоры кишечника различной степени выраженности, которые имели тесную взаимосвязь со степенью тяжести клинических и лабораторных проявлений ООБ.

3.3. Состояние микробиоценоза кишечника у детей раннего возраста при ООБ на фоне различных способов терапии.

Как видно из проведенных исследований, состояние микробного пейзажа кишечника у детей с сотрыми бронхитами изменено, при этом состояние микробиоциноза кишечника у детей с ООБ было значительным.

Данный факты способствовали введением в комплексную терапию больных с ООБ эубиотиков. В своей работе мы попытались выяснить – какие изменения претерпевает кишечная микрофлора при ООБ, как меняется ее качественный и количественный состав в зависимости от тяжести заболевания и методов терапии больного ребенка.

Проводя эти исследования, мы сопоставили данные клинических обследований с микробиологическими.

В настоящей главе представлены результаты наблюдений за больными детьми с ООБ, получавшими различные способы терапии. В связи с этим

наших детей с ООБ мы поделили на 2 группы 1 группа - 12 детей с ООБ получивших общепринятое лечение и 2 группа - 22 больных получивших эубиотики на фоне традиционной терапии..

Эффективность традиционной терапии в динамике заболевания оценивалась по общеизвестным клиническим симптомам заболевания, результаты которых представлены в таблице 3.3.1.

Таблица 3.3.1.

Сравнительная динамика основных клинических симптомов у детей с ООБ при введении эубиотиков (в днях, M ± m)

№	Клинические симптомы	Время исчезновения		P
		1 группа	2 группа	
1.	Улучшение общего состояния	4,9 ± 0,2	3,1 ± 0,7	<0,05
2.	Температура	3,9 ± 0,4	2,8 ± 0,2	<0,05
3.	Кашель	5,8 ± 0,9	3,8 ± 0,7	>0,5
4.	Дыхательная недостаточность	4,1 ± 0,8	2,3 ±0,7	<0,05
5.	Рвота	3,1 ± 0,4	1,9 ± 0,5	<0,05
6.	Жидкий стул (или кашицеобразный)	4,8 ± 0,5	3,4 ± 0,5	<0,05
7.	Запоры и чередование запоров и жидкого стула	4,9 ± 0,9	3,4 ± 0,8	<0,05
8.	Метеоризм	3,1 ± 0,5	2,3 ± 0,4	<0,01
9.	Средняя продолжительность пребывания в стационаре	5,9 ± 0,6	4,2 ± 0,7	<0,01

Из таблицы видно, что у детей с ООБ на фоне традиционной терапии без применения эубиотиков улучшение общего состояния больных, купирование дыхательной недостаточности, нормализация стула при традиционной терапии происходило к концу четвертых (4,9±0,9) суток, нормализация температуры, исчезновение рвоты и метеоризма – на третий

день. Клинические явления кишечного дисбаланса коррелировали с тяжестью основных симптомов патологического процесса, что подтверждает наличие связи между клинико-микробиологическими показателями. Развивается порочный круг: кишечный дисбаланс усугубляет течение основного заболевания и наоборот.

Эффективность проводимого лечения в конечном итоге проявилась длительностью пребывания больных в стационаре, составив при этом у больных этой группы в среднем 5,9 ± 0,6 койко-дней.

У детей, принимавших коррегирующую эубиотиками терапию, улучшение общего состояния больных, исчезновение кашля и нормализация стула отмечались на третьи сутки, купирование дыхательной недостаточности, рвоты, метеоризма и нормализация температуры происходило на второй день. Об эффективности коррегирующего лечения свидетельствует длительность пребывания больных в стационаре, составившая 4,2 ± 0,7 койко-дней, что было достоверно ниже, чем у больных 1 группы (рисунок 3.3.1.).

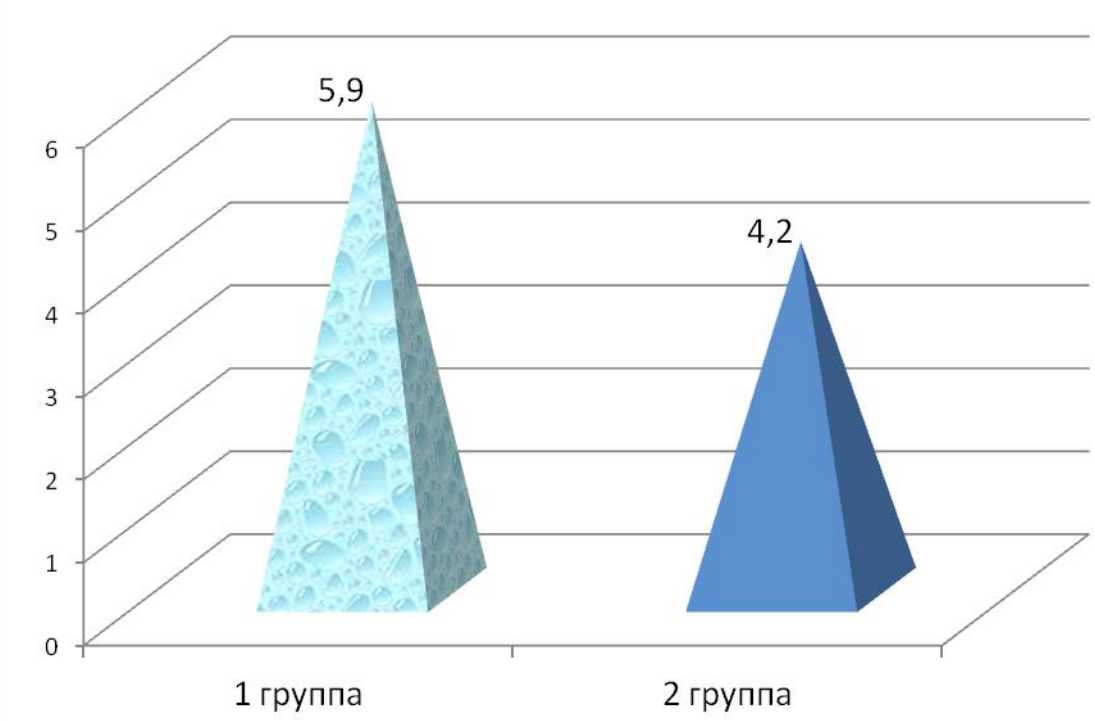


Рисунок 3.3.1. Среднее пребывание в стационаре у больных сравниваемых групп с ООБ (дни)

При исследовании микробного пейзажа кишечника у детей I группы с ООБ выявлен ряд особенностей (таблица 3.3.1.).

Таблица 3.3.1.

Уровень и частота высеваемости микроорганизмов из кишечника детей больных ООБ на фоне традиционной терапии (n=12)

Микроорганизмы в 1 гр. кала	При поступлении		При выписке	
	Кол-во микробных клеток	Частота высева в %	Кол-во микробных клеток	Частота высева в %
Bifidobacterium	10^{5-6}	100	10^{6-7}	100,0
Lactobacillus	10^{3-4}	100	10^{5-6}	83,3
E.coli (лактозопозитивные)	10^{3-4}	41,6	10^{4-5}	75
Staphilaccocus aureus	10^{4-5}	33,3	10^{4-5}	25,0
Staphilaccocus epidermidis	10^{5-6}	50	10^{5-6}	41,6
Proteus	10^{5-6}	50	10^{3-4}	33,3
Candida	10^{5-6}	66,6	10^{3-4}	50

В кишечном содержимом больных ООБ 1 группы при выписке из стационара формирование микробиоценоза кишечника не значительно улучшалось. Так уровень анаэробов Bifidobacterium и Lactobacillus возрос на два порядка но достигло всего лишь 10^{6-7} КОЕ/г и 10^{5-6} КОЕ/г соответственно, содержание лактозопозитивных E. coli достигло 10^{4-5} микробных тел, снизились частота выявления и количество Staphilococcus

aureus и epidermidis, Proteus и Candida до 10^{3-4}, но динамика в улучшении показателей кишечной микрофлоры незначительная.

Таким образом наши исследования показали, что, у детей раннего возраста при острых обструктивных бронхитах, применение традиционной терапии, частично сдерживает колонизацию кишечника условно-патогенными микроорганизмами, а выявленный дисбиоз кишечника при острых обструктивных бронхитах у детей возможно усугубляет патологический процесс. В связи с этим у детей 2 группы с ООБ проведена коррекция микрофлоры кишечника поликомпонентными эубиотиками (линекс, лацидофил).

Таблица 3.3.2

Уровень и частота высеваемости микроорганизмов из кишечника детей раннего возраста больных ООБ на фоне коррегирующей терапии эубиотиками

Микроорганизмы в 1 гр. кала	При поступлении		При выписке	
	Кол-во микробных клеток	Частота высева в %	Кол-во микробных клеток	Частота высева в %
Bifidobacterium	10^{5-6}	100	10^{7-8}	100
Lactobacillus	10^{3-4}	100	10^{7-8}	100
E.coli (лактозопозитивные)	10^{3-4}	40,9	10^{5-6}	90,9
Staphilaccocus aureus	10^{4-5}	36,3	10^{3-4}	22,7
Staphilaccocus epidermidis	10^{5-6}	59	10^{3-4}	31,8
Proteus	10^{5-6}	63,6	10^{3-4}	27,2
Candida	10^{5-6}	81,8	10^{3-4}	40,9

Из таблицы видно, что при выписке больных из стационара частота обнаружения в кишечном содержимом анаэробной флоры (Bifidobacterium и Lactobacillus) в несколько раз достоверно выше. Патогенные микроорганизмы (Candida и Proteus) высеяны в 2 и 3 раз реже, чем при поступлении. Уровень анаэробов (Bifidobacterium и Lactobacillus) возрос на три порядка, достигнув пограничных величин (10^{7-8} КОЕ/г) и у большинства больных приблизился к нормативным показателям У больных на фоне применения поликомпонентных эубиотиков снизилось количественное содержание Staphilococcus aureus и Epidermidis, Proteus и Candida до 10^{3-4}, при этом следует отметить, что частота встречаемости данных признаков в группе значительно снизилась и балы достоверны по отношению к 1 группе.

Содержание лактозопозитивных E.coli достигло 10^{5-6}микробных тел, как и у больных детей в 1 группе, но встречалось в большем процентном соотношении.

Таким образом у больных детей с острыми обструктивными бронхитами возникают выраженные нарушения в биоценозе кишечника. При традиционном лечении, наблюдалось улучшение показателей облигатной микрофлоры, снижения количества условно-патогенной и патогенной флоры, но следует отметить, что при выписке у больных с ООБ микробиологические сдвиги не восстанавливались до нормальных величин.

В свою же очередь результаты проведенной работы показали, что включение эубиотиков в комплексное лечение детей при ООБ обладает выраженным клинико-лабораторным эффектом и способствует быстрейшему клиническому выздоровлению и улучшению кишечной микрофлоры.

Для иллюстрации особенностей влияния коррегирующего способа терапии на клиническое течение ООБ приводим выписку из истории болезни №187/147

Девочка А.С. поступила 18.11.2013 года в отделение в возрасте 8 мес. Матери 25 лет, страдает анемией. Роды срочные с массой тела при рождении 3300г, длиной тела 52см. Выписана домой на 3-е сутки в

удовлетворительном состоянии. Дома за 2 дня до поступления в стационар у ребёнка появились вялость, плохое сосание, затем кашель, приступы одышки. С подозрением на пневмонию машиной скорой помощи доставлена в СФ РНЦЭМП и госпитализирована в детское отделение.

При поступлении: общее состояние тяжелое, кожные покровы бледные. Дыхание через нос шумное, число дыхания 62 в 1 минуту. В акте дыхания участвует вспомогательная мускулатура, втяжение межреберий, грудины. Перкуторно в легких легочного звук с коробочным оттенком, аускультативно выслушиваются сухие свистящие и рассеянные разнокалиберные влажные хрипы. Тоны сердца приглушены, шумов нет. Пульс ритмичный 156 в 1 мин. Живот мягкий, печень выступает из-под края реберной дуги на 1,5 см, селезенка не увеличена.

К концу первого дня пребывания в стационаре общее состояние ребенка ухудшилось, усилилось беспокойство, усилилась вялость, появились рвота до 3 раз в сутки независимо от приема еды, вздутие живота, стул стал жидким стул, 3 раз в сутки.

В общем анализе крови: анемия, нейтрофильный лейкоцитоз, СОЭ - 20 мм/час. Рентгенологическое заключение –усиление легочного рисунка признаки эмфиземы легких.

Бактериологический анализ кала при поступлении: Бактериологический анализ кала при поступлении: Bifidobacterium 10^5, Lactobacillus 10^4, E.coli лактозопозитивные 10^4, Staphilococcus aureus 10^5, Proteus 10^4, Candida 10^6 в 1 г кала.

Клинический диагноз: Острый обструктивный бронхит. ДН 2степени. Микробный дисбаланс кишечника 2 степени.

Получала лечение: антибактериальная, монтелукаст, лацидофил в возрастной дозировке. На 3-й день лечения состояние улучшилось, исчез кашель и нормализовался стул, ликвидировалась одышка, исчез метеоризм. Нормализация температуры тела произошла на второй день, стул нормализовался на 3-е сутки. Ребенок был выписан домой на 4-е сутки в с

клиническим купированием признаков бронхообструктивного синдрома. При выписке бактериологический анализ кала: Bifidobacterium 10^7, Lactobacillus 10^6, E.coli лактозопозитивные 10^5, Staphilococcus aureus10^3, Candida 10^4 в 1 г кала, протейные палочки не высеяны.

Данный клинический пример свидетельствует о том, что назначение эубиотиков в возрастной дозировке в комплексе традиционных лечебных мероприятий ООБ способствует улучшению кишечной микробиоты ребенка и возможно влияет на более быструю положительную динамику симптомов ООБ.

3.4. Катамнестическое наблюдение за больными с ООБ на фоне применения эубиотиков

На основании данных описанных в предыдущих главах было выявлено, что у детей раннего возраста, больных острыми обструктивными бронхитами, традиционная терапия не останавливает колонизацию кишечника. Коррекция же микробного дисбаланса кишечника эубиотиками способствует частичному восстановлению микробиоценоза кишечника детей с ООБ и улучшает общее состояние больного. Но не смотря на это микробиотический дисбаланс при ООБ на фоне применения эубиотиков характеризуется дефицитом представителей облигатной и факультативной микрофлоры и является индикатором, свидетельствующим о продолжающимся нарушении микроэкосистемы. В связи с этим назначения эубиотиков в условиях стационара с целью коррекции микробиоценоза бывает явно недостаточно. Это свидетельствует о том, что целесообразно продолжать прием эубиотиков и после выписки из стационара в амбулаторных условиях.

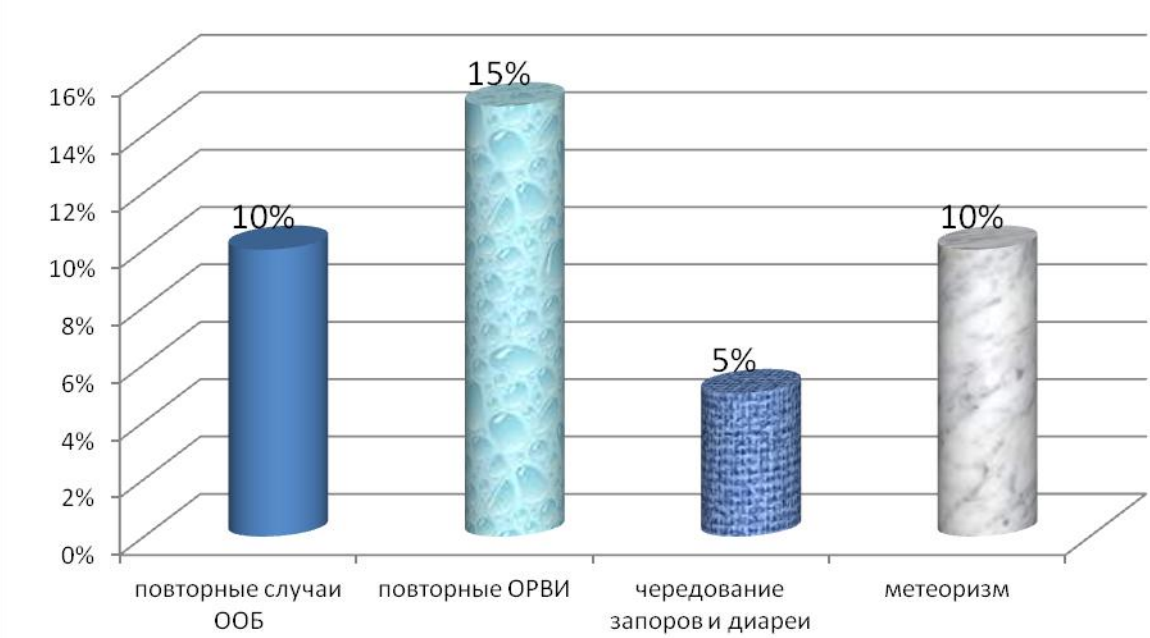
Нами были проведены катамнестические исследования 20 детей с ООБ в течении 6 месяцев, этим детям была назначена терапия поликомпонентными эубиотиками в течении 1-1,5 месяцев.

При динамическом исследовании было выявлено, что при применении эубиотиков у 90% детей перенесших ООБ отмечалось отсутствие фактов

развития повторных случаев развития ООБ, также случаи как ОРВИ наблюдались всего в 15% случаев. Клиническая симптоматика со стороны желудочно-кишечного тракта которая имела присутствие во время стационаров лечения, в динамике почти не наблюдалась. Так отмечалось отсутствие симптомов диареи, у 5% детей наблюдалось чередование запоров и жидкого стула, и у 10% детей периодически возникал метеоризм (рисунок 3.4.1).

Рисунок 3.4.1.

Частота возникновения обструктивного синдрома и поражения ЖКТ у детей с ООБ в катамнезе



Дети хорошо прибавляли в весе, отмечалось отсутствие каких либо субъективных жалоб.

Самым важным в нашей работе было определение состава кишечной микрофлоры кишечника у детей в группе катамнеза, так было выявлено, значительный рост облигатной флоры (таблица 3.4.1.)

Таблица 3.4.1.

Уровень и частота высеваемости микроорганизмов из кишечника детей раннего возраста больных ООБ на фоне коррегирующей терапии эубиотиками в катамнезе

Микроорганизмы в 1 гр. кала	**При выписке из стационара**		**Через 6 месяцев наблюдения**	
	Кол-во микробных клеток	**Частота высева в %**	**Кол-во микробных клеток**	**Частота высева в %**
Bifidobacterium	10^{7-8}	100	10^{10-11}	100
Lactobacillus	10^{7-8}	100	10^{8-9}	100
E.coli (лактозопозитивные)	10^{5-6}	90,9	10^{7-8}	90,0
Staphilaccocus aureus	10^{3-4}	22,7	10^{2-3}	5
Staphilaccocus epidermidis	10^{3-4}	31,8	10^{3-4}	20
Proteus	10^{3-4}	27,2	10^{2-3}	15
Candida	10^{3-4}	40,9	10^{3-4}	20

Так у детей получивших длительную терапию поликомпонентными эубиотиками был выявлен значительный рост Bifidobacterium до 10^{10-11}, а также рост Lactobacillus до 10^{8-9}, также отмечался рост лактозопозитивных E.coli до 10^{7-8}т.е. состояние микрофлоры кишечника приблизилось к показателям нормы.

Но следует отметить, что у 5% детей отмечалось наличие Staphilaccocus aureus в 10^{2-3}, у 15% наблюдалось присутствие Proteus в 10^{2-3}, а также грибков рода Candida в 10^{3-4}, данные факты говорят о том, что у некоторых детей

продолжался дисбиоз кишечника и они нуждались в дополнительной терапии поликомпонентными эубиотиками.

Таким образом можно сказать, что длительное применение эубиотиков не только улучшает микрофлору кишечника, но и способствует предотвращению как частой заболеваемости в целом, так и развитие повторных обструктивных синдромов у детей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нельзя отрицать важность роли микробов в этиологии и патогенезе обструктивного синдрома, о чем свидетельствуют последние достижения в области изучения микроэкологии человека.

Установлено, что только в толстом кишечнике обитает более 500 видов микроорганизмов, общий вес которых у взрослого человека составляет около 3 кг

В связи с этим многие ученые пришли к мнению, что именно микрофлора зачастую играет определяющую роль в механизмах иммунорезистентности и обмена веществ, аллергии и воспаления.

Как было видно из обзора, литературные данные о состоянии микробного пейзажа кишечника у детей при заболеваниях органов дыхания, в частности сопровождающихся БОС весьма разноречивы.

В связи с этим мы попытались выяснить – какие изменения претерпевает кишечная микрофлора при остром обструктивном бронхите, как при наиболее часто встречающемся заболевании сопровождающимся синдромом бронхиальной обструкции.

Целью исследования явилось: дать оценку состояния микробиологических изменений кишечника у детей раннего возраста при остром обструктивом бронхите и обосновать применение эубиотиков в комплексном лечении данной патологии

Задачами исследования явилось.

1.Провести сравнительную характеристику сдвигов микробного пейзажа кишечника у детей при остром обструктивном бронхите и остром простом бронхите.

2.Определить взаимосвязи между тяжестью клинической картины и состояния микробиоценоза кишечника у детей с острым обструктивным бронхитом.

3.Изучить эффективность применения эубиотиков в комплексной терапии острого обструктивного бронхита у детей раннего возраста.

Согласно поставленной цели и задачам нами проанализированы результаты обследования больных, которые были разделены на II группы, получавшие различные способы терапии:

I группу (контрольную) составили 26 больных детей с острыми бронхитами.

II группу (основную) - 34 больных детей с острыми обструктивными бронхитами.

При постановке диагноза ОБ (J20.9) и ООБ (J20.9), и определении тяжести заболевания руководствовались МКБ-10.

Для получения сопоставимых данных больные дети были обследованы бактериологически в фазе обострения основного заболевания, т.е. в первые сутки госпитализации.

В результате бактериологического исследования 60 детей сОБ и ООБ нарушения качественного и количественного состава микрофлоры кишечника отмечены у большинства обследованных детей – у 53 ребенка (88,3%). Выявлены дисбиотические расстройства различной степени выраженности. Чаще это был дисбактериоз кишечника I степени - у 23 ребенка (38,3%), П степени - у 17 (28,3%), III степени у - 13 (21,6%). У 7 пациентов (11,7%) констатирован эубиоз

Степень выраженности дисбиоза определяли в соответствии с рекомендациями ОСТ «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника».

Нами выявлено уменьшение количества облигатной анаэробной микрофлоры (бифидобактерий до 10^{5-6} КОЕ/г и лактобактерий до 10^{3-4} КОЕ/г) у большинства пациентов (88,3%) .

У ряда обследованных детей был повышен уровень условно-патогенной микрофлоры, чаще высевали представителей семейства энтеробактерий: клебсиеллы 10^{4-6} КОЕ/г у 20% и цитробактер 10^{5-6} КОЕ/г у 10%. Эпидермальный стафилокок в высокой концентрации -10^{5-6} КОЕ/г у 36,6% детей с ОБ и ООБ. Такого же уровня было количество дрожжевых

грибков рода кандида – 10^{5-6} , данное состояние микрофлоры кишечника наблюдалось у 73,3% больных детей с ОБ и ООБ.

При выявлении количества патогенной флоры было выявлено, что золотистый стафилококк в концентрации 10^{2-4} КОЕ/г был выявлен у 1/3 обследованных больных – 31,6%, кишечные палочки были обнаружены в количестве 10^{3-4} КОЕ/г у 70% детей, в том числе гемолитическая кишечная палочка в концентрации в 10^{2-3} КОЕ/г у 8,3% детей .

Нами проанализированы особенности микробиоценоза кишечника в зависимости от наличия синдрома бронхообструкции. Для этого как было указано выше дети были разделены на 2 группы, 1 группа 26 с острым простым бронхитом, и 2 группа 34 ребенка с острым обструктивным бронхитом.

Как следует из представленных материалов, дисбиотические изменения у детей всех групп, прежде всего, были связаны с уменьшением количества бифидобактерий и типичных эшерихий. На этом фоне увеличилось количество условнопатогенных грамотрицательных энтеробактерий и дрожжеподобных грибов рода Candida. Эти изменения чаще встречались у детей 2 группы.

Сопоставление частоты встречаемости дисбиоза кишечника у детей обследованных групп показало, что среди детей 1 группы он выявлен у 80,7% обследованных, во второй группе у детей с ООБ в почти абсолютном большинстве 94,1% ($P<0,05$ по отношению к 1 группе). При этом среди детей 2 группы, как правило, регистрировали более выраженную степень тяжести микробных нарушений в кишечнике.

Так, дисбактериоз кишечника II степени достоверно чаще встречался у детей 2 группы 35,2% против 19,2% в 1 группе ($P<0,05$), дисбиотические нарушения III степени были выявлены только в группе детей с ООБ – 38,2% соответственно ($P<0,001$). Следует отметить, что в 1 группе данных изменений констатировано не было.

Сравнительный анализ данных, показал, что у детей раннего возраста при острой бронхиальной обструкции в два раза чаще (30%) в посевах испражнений высевались ассоциации микроорганизмов из четырех видов, в 1,6 раза реже (11,7%) – из трех видов и в 15,0% случаев регистрировалась комбинации из пяти видов.

У обследованных больных детей с наибольшей частотой встречались комбинации: Bifidobacterium+Lactobacillus+E.coli и Bifidobacterium +Lactobacillus+ E.coli+ Staphilaccocus+ Candida (30,0% и 26,7% соответственно). Таким образом, при ООБ нарушения микробной экологии в толстом кишечнике выражены в большей степени, чем при ОБ.

Следует подчеркнуть, что заселение пищеварительного тракта некоторыми видами условно-патогенных бактерий привело к развитию дисбиотических нарушений в кишечнике, снижению колонизационной резистентости, которая относится к факторам неспецифической защиты, что проявилось длительностью сохранения клинических симптомов заболевания

Тяжесть микробных нарушений была связана как со значительным уменьшением количества облигатной микрофлоры, так и с появлением в кишечнике широкого спектра условно-патогенной грамотрицательной микрофлоры и гемолитических эшерихий.

Известно, что нарушение количественного состава облигатной микрофлоры кишечника при различных патологических состояниях у детей, как правило, связано с уменьшением количества лактобактерий. Мы наблюдали следующую картину. У обследованных детей из облигатной микрофлоры больше «страдали» бифидобактерии их уменьшение до 10^{5-6} КОЕ/г в абсолютном большинтсве отмечалось среди детей группы с ООБ (100,0% против 61,5%; $P<0,01$ по сравнению с 1 группой). Это же положение было иным в отношении нормальных эшерихий, у 41,6% детей 2 группы и против 27,2% у детей 1 группы, т.е. имелась незначительная разница в отношении нарушенного содержания эшерихий у больных с ОБ и ООБ.

На этом фоне наблюдали снижение уровня лактобактерий у 100% детей с ООБ, и всего у 46,1% у детей с ОБ, т.е. наблюдалось значительное снижение количества облигатной микрофлоры, особенно у детей с ООБ.

У 25% и 41,6% детей с ОБ и в группе детей с ООБ также выделили эшерихии, обладающие лактознегативной и гемолитической активностью. При этом следует отметить, что в «норме» этих микробов не должно быть.

Таким образом, дисбиотические изменения у обследованных детей с бронхитами касались всех трех ветвей облигатной микрофлоры, в большей мере они были связаны с уменьшением концентрации бифидобактерий и типичных эшерихий, а также появлением патологической флоры в виде гемолизирующих эшерихий, причем у детей с ООБ эти изменения были более существенными.

Из граммотрицательной факультативной условно-патогенной микрофлоры (УПМ) чаще регистрировали увеличение концентрации клебсиеллы и цитробактера. Важно подчеркнуть, что УПМ в количестве, превышающем нормативные значения, выделяли лишь у детей 2 группы, у которых чаще констатировали дисбиотические нарушения II-III степени. Эти представители семейства энтеробактерий, как правило, высевали у детей на фоне снижения уровня бифидобактерий.

Особенно следует отметить наличие у обследованных детей золотистого стафилококка, в 3 раза чаще всего наблюдали у детей группы 2 группы (11,5% против 47,0% у детей 2 группы). По современным представлениям наличие золотистого стафилококка в кишечнике у детей, несомненно, рассматривается как признак тяжелого дисбиоза, который подлежит обязательной коррекции. Что касается других условно-патогеннных видов стафилококка (сапрофитный, эпидермальный), то их обнаруживали у детей 1 группы в допустимых концентрациях 10^{4-5} КОЕ/г.

Обобщая результаты изучения качественного и количественного состава микрофлоры кишечника у детей сОБ и ООБ, следует еще раз подчеркнуть наличие дисбиотических нарушений у подавляющего

большинства обследованных (88,3%). Микроэкология кишечника характеризовалась снижением количества облигатной микрофлоры с ростом условнопатогенной и патогенной, при этом выраженные изменения микробиоты кишечника наблюдась у больных с ООБ.

Благодаря многочисленным исследованиям, в последние годы представления об патогенезе ООБ претерпели существенные изменения. Ведущая роль стала отводиться атопическим факторам.

Работами последних лет было доказано, что в сенсибилизации организма огромное значение имеет нарушение микроэкологии кишечника. Именно микрофлора зачастую играет определяющую роль в механизмах иммунорезистентности и обмена веществ, аллергии и воспаления.

Однако роль микрофлоры кишечника в этиологии и патогенезе неинфекционных болезней до настоящего времени остается предметом дискуссии: одни ученые считают ее "пусковым моментом" патологии ряда органов и систем, другие отводят ей роль лишь сопутствующего фактора, отягощающего основное заболевание

В связи с выше указанными фактами нам представило интерес выявления взаимосвязей, между показателями микробиоты кишечника и тяжестью основных клинических симптомов и лабораторных показателей при ООБ, так как данная патология сопровождалась значительными изменении в микробиоте кишечника..

При проведении корреляционных взаимосвязей между тяжестью состояния детей с ООБ и уровнем облигатной микрофоры, была выявлена тесная обратная корреляционная взаимосвязь, т.е. чем тяжелее было состояние больных, тем меньше была концентрация бифидобактерий и лактобактерий (r=-0,703 и r=-0,690).

При соотношении степени тяжести и уровня лактозопозитивных эшерихий было выявлено, что количество их также снижалось у больных с

тяжелым течением болезни, но корреляционные связи носили слабый характер(r=-0,460).

Такие же слабые корреляционные связи наблюдались при соотношении тяжести состояния больных детей с ООБ с условно-патогенной флорой - клебсиеллой и цитробактером, но связь здесь носила прямой характер (r=+0,524 и r=+0,506).

При соотношении тяжести состояния больных детей с ООБ и уровнем патогенной флоры была выявлена, тесная прямая взаимосвязь. Так корреляционный показатель при сопоставлении золотистого стафилококка и гемолитической кишечной палочки составил r=+0,709 и r=+0,712 соответственно.

При выявлении связей между тяжестью состояния больных детей с ООБ и уровнем грибков Candida была выявлена взаимосвязь средней степени r=+0,604.

Обратная корреляционная взаимосвязь, была выявлена при соотношении уровня бифидобактерий и лактобактерий и тяжестью обструктивного синдрома (r=-0,652 и r=-0,621).

При дальнейшем анализе корреляционных взаимосвязей между основными клиническими симптомами детей с ООБ и количественным и качественным составом микроэкологии кишечника можно увидеть в следующей таблице.

Огромный интерес представило выявление взаимосвязей между степенью патологических изменений микробиоты кишечника и уровнем иммуноглобулина Е.

При определении данного показателя у детей с ООБ было выявлено, что его повышение наблюдалось всего у 38,2% детей. Данный факт подтверждался эозинофилией в 35,2% случаев.

Сопоставляя результаты обследования детей с ООБ и количественным и качественным составом микробиоты кишечника было выявлено, что уровень IgE у этих детей в большей мере отражается на состоянии

микробиоценоза кишечника. Так отмечена обратная корреляционная взаимосвязь между уровнем IgE и количеством бифидо и лактобактерий, которая носила тесный характер (r=-0,801 и r=-0,785).

Отмечалась прямая взаимосвязь между уровнем условно-патогенной и патогенной флоры и уровнем IgE (r=+0,610 и r=+0,590).

В отличие от IgE, корреляционные связи между эозинофилией и количеством облигатной флоры были не так тесны (r=-0,532 и r=-0,554).

Таким образом можно отметить, что изменение качественного и количественного состава микрофлоры кишечника, в свою очередь может отражаться на функциональной способности желудочно-кишечного тракта, нарушая процессы всасывания, и способствовать сенсибилизации организма приводя в бронхоконстрикции и утяжеляя состояние больных детей с ООБ .

Заключая данную подглаву следует отметить, что у детей с ООБ имели место дисбиотические нарушения микрофлоры кишечника различной степени выраженности, которые имели тесную взаимосвязь со степенью тяжести клинических и лабораторных проявлений ООБ.

Как видно из проведенных исследований, состояние микробного пейзажа кишечника у детей с сотрыми бронхитами изменено, при этом состояние микробиоциноза кишечника у детей с ООБ было значительным.

Данный факты способствовали введением в комплексную терапию больных с ООБ эубиотиков. В своей работе мы попытались выяснить – какие изменения претерпевает кишечная микрофлора при ООБ, как меняется ее качественный и количественный состав в зависимости от тяжести заболевания и методов терапии больного ребенка.

Проводя эти исследования, мы сопоставили данные клинических обследований с микробиологическими.

В связи с этим наших детей с ООБ мы поделили на 2 группы 1 группа - 12 детей с ООБ получивших общепринятое лечение и 2 группа - 22 больных получивших эубиотики на фоне традиционной терапии..

Эффективность традиционной терапии в динамике заболевания оценивалась по общеизвестным клиническим симптомам заболевания.

Было выявлено, что у детей с ООБ на фоне традиционной терапии без применения эубиотиков улучшение общего состояния больных, купирование дыхательной недостаточности, нормализация стула при традиционной терапии происходило к концу четвертых (4,9±0,9) суток, нормализация температуры, исчезновение рвоты и метеоризма – на третий день. Клинические явления кишечного дисбаланса коррелировали с тяжестью основных симптомов патологического процесса, что подтверждает наличие связи между клинико-микробиологическими показателями. Развивается порочный круг: кишечный дисбаланс усугубляет течение основного заболевания и наоборот.

Эффективность проводимого лечения в конечном итоге проявилась длительностью пребывания больных в стационаре, составив при этом у больных этой группы в среднем 5,9 ± 0,6 койко-дней.

У детей, принимавших коррегирующую эубиотиками терапию, улучшение общего состояния больных, исчезновение кашля и нормализация стула отмечались на третьи сутки, купирование дыхательной недостаточности, рвоты, метеоризма и нормализация температуры происходило на второй день. Об эффективности коррегирующего лечения свидетельствует длительность пребывания больных в стационаре, составившая 4,2 ± 0,7 койко-дней, что было достоверно ниже, чем у больных 1 группы.

При исследовании микробного пейзажа кишечника у детей I группы с ООБ выявлен ряд особенностей. В кишечном содержимом больных ООБ 1 группы при выписке из стационара формирование микробиоценоза кишечника не значительно улучшалось. Так уровень анаэробов Bifidobacterium и Lactobacillus возрос на два порядка но достигло всего лишь 10^{6-7} КОЕ/г и 10^{5-6} КОЕ/г соответственно, содержание лактозопозитивных E. coli достигло 10^{4-5} микробных тел, снизились частота

выявления и количество Staphilococcus aureus и epidermidis, Proteus и Candida до 10^{3-4}, но динамика в улучшении показателей кишечной микрофлоры незначительная.

Таким образом наши исследования показали, что, у детей раннего возраста при острых обструктивных бронхитах, применение традиционной терапии, частично сдерживает колонизацию кишечника условно-патогенными микроорганизмами, а выявленный дисбиоз кишечника при острых обструктивных бронхитах у детей возможно усугубляет патологический процесс. В связи с этим у детей 2 группы с ООБ проведена коррекция микрофлоры кишечника поликомпонентными эубиотиками (линекс, лацидофил).

Исследования показали, что при выписке больных из стационара частота обнаружения в кишечном содержимом анаэробной флоры (Bifidobacterium и Lactobacillus) в несколько раз достоверно выше. Патогенные микроорганизмы (Candida и Proteus) высеяны в 2 и 3 раз реже, чем при поступлении. Уровень анаэробов (Bifidobacterium и Lactobacillus) возрос на три порядка, достигнув пограничных величин (10^{7-8} КОЕ/г) и у большинства больных приблизился к нормативным показателям У больных на фоне применения поликомпонентных эубиотиков снизилось количественное содержание Staphilococcus aureus и Epidermidis, Proteus и Candida до 10^{3-4}, при этом следует отметить, что частота встречаемости данных признаков в группе значительно снизилась и балы достоверны по отношению к 1 группе.

Содержание лактозопозитивных E.coli достигло 10^{5-6}микробных тел, как и у больных детей в 1 группе, но встречалось в большем процентном соотношении.

Таким образом у больных детей с острыми обструктивными бронхитами возникают выраженные нарушения в биоценозе кишечника. При традиционном лечении, наблюдалось улучшение показателей облигатной микрофлоры, снижения количества условно-патогенной и

патогенной флоры, но следует отметить, что при выписке у больных с ООБ микробиологические сдвиги не восстанавливались до нормальных величин.

В свою же очередь результаты проведенной работы показали, что включение эубиотиков в комплексное лечение детей при ООБ обладает выраженным клинико-лабораторным эффектом и способствует быстрейшему клиническому выздоровлению и улучшению кишечной микрофлоры.

На основании данных описанных в предыдущих главах было выявлено, что у детей раннего возраста, больных острыми обструктивными бронхитами, традиционная терапия не останавливает колонизацию кишечника. Коррекция же микробного дисбаланса кишечника эубиотиками способствует частичному восстановлению микробиоценоза кишечника детей с ООБ и улучшает общее состояние больного. Но не смотря на это микробиотический дисбаланс при ООБ на фоне применения эубиотиков характеризуется дефицитом представителей облигатной и факультативной микрофлоры и является индикатором, свидетельствующим о продолжающимся нарушении микроэкосистемы. В связи с этим назначения эубиотиков в условиях стационара с целью коррекции микробиоценоза бывает явно недостаточно. Это свидетельствует о том, что целесообразно продолжать прием эубиотиков и после выписки из стационара в амбулаторных условиях.

Нами были проведены катамнестические исследования 20 детей с ООБ в течении 6 месяцев, этим детям была назначена терапия поликомпонентными эубиотиками в течении 1-1,5 месяцев.

При динамическом исследовании было выявлено, что при применении эубиотиков у 90% детей перенесших ООБ отмечалось отсутствие фактов развития повторных случаев развития ООБ, также случаи как ОРВИ наблюдались всего в 15% случаев. Клиническая симптоматика со стороны желудочно-кишечного тракта которая имела присутствие во время стационаров лечения, в динамике почти не наблюдалась. Так отмечалось

отсутствие симптомов диареи, у 5% детей наблюдалось чередование запоров и жидкого стула, и у 10% детей периодически возникал метеоризм

Дети хорошо прибавляли в весе, отмечалось отсутствие каких либо субъективных жалоб.

Самым важным в нашей работе было определение состава кишечной микрофлоры кишечника у детей в группе катамнеза, так было выявлено, значительный рост облигатной флоры

Так у детей получивших длительную терапию поликомпонентными эубиотиками был выявлен значительный рост Bifidobacterium до 10^{10-11}, а также рост Lactobacillus до 10^{8-9}, также отмечался рост лактозопозитивных E.coli до 10^{7-8}т.е. состояние микрофлоры кишечника приблизилось к показателям нормы.

Но следует отметить, что у 5% детей отмечалось наличие Staphilaccocus aureus в 10^{2-3}, у 15% наблюдалось присутствие Proteus в 10^{2-3}, а также грибков рода Candida в 10^{3-4}, данные факты говорят о том, что у некоторых детей продолжался дисбиоз кишечника и они нуждались в дополнительной терапии поликомпонентными эубиотиками.

Таким образом можно сказать, что длительное применение эубиотиков не только улучшает микрофлору кишечника, но и способствует предотвращению как частой заболеваемости в целом, так и развитие повторных обструктивных синдромов у детей.

ВЫВОДЫ

1. Нарушения качественного и количественного состава микрофлоры кишечника отмечены у 88,3% обследованных детей с ОБ и ООБ.
2. Микроэкология кишечника характеризовалась снижением количества облигатной микрофлоры с ростом условнопатогенной и патогенной, при этом более выраженные изменения микробиоты кишечника наблюдалась у больных с ООБ.
3. Клинические явления кишечного дисбаланса коррелировали со с тяжестью основных симптомов патологического процесса, степенью обструкции и уровнем IgE, что подтверждает наличие связи между клинико- лабораторными и микробиологическими показателями.
4. Включение эубиотиков в комплексное лечение детей при ООБ обладает выраженным клинико-лабораторным эффектом и способствует быстрейшему клиническому выздоровлению и улучшению кишечной микрофлоры.
5. Длительное применение поликомпонентных эубиотиков не только улучшает микрофлору кишечника, но и способствует предотвращению как частой заболеваемости в целом, так и развитие повторных обструктивных синдромов у детей

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

При комплексном обследовании детей с острым обструктивным бронхитом необходимо определение кишечной микробиоты, с целью выявления нарушений микроэкологии кишечника, и проведения превентивной терапии поликомпонентными эубиотиками.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1.Влияние факторов преморбидного фона на развитие бронхообструктивного синдрома у детей раннего возраста. Науч.труды Московской мед. Академии им. И.М. Сеченова. Проблемы экологии, здоровья, фармации и паразитологии. М .,2013 с.217-219. Шавази Н.М, Закирова Б.И.,Лим В.И., Турсунова Б.А., Улугова Х.Т., Шавази Н.Н. Гайбуллаев Ж.Ш.

2.Влияние дисбаланса кишечной микрофлоры на развитие бронхообструктивного синдрома у детей раннего возраста Науч.трудыМосковскоймед.академиииим.И.М.Сеченова.Проблемыэкологии,здоровья, фармации и паразитологии.М .,2013 с219-222. Шавази Н.М, Лим В.И., Закирова Б.И., Турсункулова Д.А., Улугова Х.Т., Шавази Н.Н., Бойтураев Ж.С.

3. Влияние смесей Нутрилон -1 и Нутрилон-2 на клиническое состояние детей первого года жизни, имеющих диспепсические расстройства. Науч.трудыМосковскоймед.академиииим.И.М.Сеченова.Проблемыэкологии,здоровья, фармации и паразитологии.М .,2013 с.340-342.Шавази Н.М, Закирова Б.И.,ЛимВ.И.,ИбрагимоваМ.Ф.ЛимМ.В.Улугова Х.Т., Казимова М.К.

4.Влияние смесей Нутрилон -1 и Нутрилон-2 на микробиоценоз кишечника детей первого года жизни, имеющих диспепсические расстройства. Науч.трудыМосковскоймед.академиииим.И.М.Сеченова.Проблемыэкологии,здоровья, фармации и паразитологии.М.,2013 с.338-340.Шавази Н.М, Закирова Б.И.,Лим В.И., Азимова К.Т.Турсунова Б.А., Шавази Н.Н. Улугова Х.Т., Амонов Р.Х.

5.Опыт применения эубиотиков при острых обструктивных бронхитах у детей раннего возраста. Материалы науч.конф. студентов-медиков с международным участием «Вопросы современной медицинской науки» том 1, Самарканд, 3-4 апр.2015, с.175-176. Лим М.В., Улугова Х.Т., Карджавова Г.А., Исаева Л.И., Усеинова Л.А., Нариманова З.А.

6.Сравнительный анализ состояния микробной экологии кишечника у детей раннего возраста при острых и обструктивных бронхитах. Материалы науч.конф. студентов-медиков с международным участием «Вопросы современной медицинской науки» том 1, Самарканд, 3-4 апр.2015, с.209. Улугова Х.Т., Шарипова Г.К., Шавази Н.М., Карабаева З., Ибрагимова М.Ф., Азимова К.Т.

7.Влияние дисбаланса кишечной микробиоты на развитие эндотоксемии у детей раннего возраста при осложненной пневмонии. Теоретические и практические аспекты медицинской науки. Матер. 67 студенческой науч-практич..конфер. студентов и молодых ученых. Сам., 2013, с.137. Азимова К.Т., Амонов Р.Х., Улугова Х.Т., Бойтураев Ж.С.

8.Взаимосвязь нарушения кишечной микрофлоры и эндотоксемии у детей раннего возраста при осложненной пневмонии. Вестник Экстрен мед.Матер 11 науч.конф. Вопр.анест и реаним и интенсив терапии при критических состояниях экстренной медицины Джизак, 2013,№3,с 263 Закирова Б.И., Турсунова Б.А., Улугова Х.Т.

9. Принципы лечения острого бронхиолита у детей. Жур.Проблемы биологии и медицины.№4,2013,с.171-172 Шавази Н.М.,Бойтураев Ж.Ш., Улугова Х.Т., Закирова Б.И., Лим В.И., ИбрагимоваМ.Ф.

Литература

1. Абрамов Н. Дисбактериоз кишечника в клинике соматических заболеваний / Н. Абрамов, А. Мурашова // Врач. - 1995. - № 11. - С. 18-19.
2. Абратенко С.М. Особенности течения бронхиальной астмы, ассоциированной с дисбактериозом кишечника: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Челябинск, 2000. - 23 с.
3. Актуальные аспекты оказания неотложной помощи больным с заболеваниями органов дыхания на догоспитальном этапе / А.Л. Верткин, В.В. Городецкий, А.В. Дадыкина и др. // Качество жизни. Медицина. 2004. - №1(4). -С.50 - 57.
4. Александров М.Т. Проблема диагностики анаэробной инфекции и дисбактериоза в клинической стоматологии / М.Т. Александров, Н.Н. Бажанов, А.А., Воробьев и др. // Вестн. РАМН. - 1999. - № 12. - С. 13-18.
5. Алферов В.П., Сидорова Т.А., Липногорский С.Б., Чугунова О.В. Бронхообструктивный синдром у детей раннего возраста.// Пособие для врачей. Санкт-Петербург, СПбМАПО.- 1996.-31с.
6. Алферов В.П. Обструкция бронхов у детей /В.П. Алферов, Т.А.Хидорова, Н.А.Осипян // Российский семейный врач.- СПб.- 2003- Т.7, №1.- С. 16-22.
7. Антипкин Ю.Г. Нарушение биоценоза дыхательных путей и кишечника у детей с НЗЛ и пути его коррекции / Ю.Г. Антипкин, Н.А. Радченко, А.Ф. Мозалевекий и др. // Двенадцатый национальный конгресс по болезням органов дыхания: Сборник-резюме // Пульмонология (приложение). -2002.-С. 364.
8. Антонов Н.С. Эпидемиология, факторы риска, профилактика ООБ/ Н.С.Антонов, О.Ю. Стулова, О.Ю. Зайцева // Хронические обструктивные болезни легких / Под ред. А.Г. Чучалина. - М.: «Изд-во БИНОМ», 1998. - С. **66-81.**
9. Ардатская М.Д. Дисбактериоз кишечника: современные аспекты изучения проблемы, принципы диагностики и лечения / М.Д. Ардатская, А.В. Дубинин, О.Н. Минушкин // Тер. арх. - 2001. - № 2. - С. 67-72.

10. Арискина М.А. Бронхиальная астма и дисбактериоз кишечника (клинико-бактериологические и биохимические аспекты): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Самара, 1999. - 21 С.
11. Арутюнян, К.Л. Прогнозирование развития, течения и исходов обструктивного бронхита у детей раннего возраста на фоне перинатальной энцефалопатии : автореф. дис. . канд. мед. наук / К.А. Арутюнян. — Владивосток, 2004. 24 с.
12. Аряев Н.Л., Старец Е.А. Муковисцидоз у детей. — К.: 2004. — 135 с.
13. Ахмедова Д.И., Ашурова Д.Т., Ишниязова Н.Д. Вопросы лечения синдрома бронхиальной обструкции у детей раннего возраста.// Приложение № 1 к журналу «Вопросы современной педиатрии».-М.- Том 2.—2003.—С. 16.
14. М.А.Ахтамов с соавт. (13).
15. Бактериологическая диагностика дисбактериоза: методические рекомендации для врачей-курсантов. - Казань, 2009. - 32 с.
16. Барановский А.Ю., Кондрашова Э.А. Дисбактериоз и дисбиоз кишечника. - СПб.: Питер, 2000. - 224 с.
17. Беюл Е.А. Дисбактериозы кишечника и их клиническое значение / Е.А. Беюл, И.Б. Куваева // Клинич. мед. - 1986. - № 11. - С. 37-44.
18. Билёв А.Е. Особенности микроэкологических нарушений при обострении хронического обструктивного бронхита в экологически неблагополучном регионе / А.Е. Билёв, Ю.А. Осипов, П.Ю. Осипов // Актуальные вопросы оказания специализированной пульмонологической помощи: Тезисы Всероссийской науч.-практ. конф. - М: ГВКГ им. Н.Н. Бурденко, 2000. - С. 89-90.
19. Билёв А.Е., Борцов Ю.В. Особенности нарушений микробной экологии при хронических обструктивных болезнях легких // Бюлл. Сибирского отделения РАМН. - 2002. - № 4. - С. 48-51.

20. Билев А. Е. Нарушения микробной экологии при бронхиальной астме и хроническом обструктивном бронхите (эпидемиологические и клинические аспекты). Дисс. д.м.н., Санкт- Петербург – 2003.-370 с.
21. Билибин А.Ф. Дисбактериоз, аутоинфекция и их значение в патологии и клинике человека // Клинич. мед. - 1999. - № 2. - С. 7-12.
22. Блохина И.Н., Дорофейчук В.Г. Дисбактериозы. - JI.: Медицина, 1999.- 176 с.
23. Богданова А.В. с соавт. Клинические особенности и течение бронхолегочной дисплазии // Пульмонология. — 2002. — №1. — С. 28-32.
24. Бойцова Е.В. Облитерирующие бронхиолиты у детей. В кн.: Хроническая обструктивная патология легких у взрослых и детей. Руководство для врачей. Под редакцией проф. А.Н.Кокосова.-СПб.:Спец.Лит., 2004.-с.285- 302.
25. Боровиков В.П., Боровиков И.П.// STATISTIC A. Статистический анализ и обработка данных в среде Windows. - М - 2005.
26. Боровкова М.Г., Краснов М.В. Факторы риска развития обструктивного бронхита у детей.// Приложение № 1 к журналу «Вопросы современной педиатрии».- М.- Том 2.- 2003.— С.43.
27. Боярский С.Н. Этиологические, патогенетические и клинические особенности бронхообструктнвного синдрома у детей: Автореф.дис. канд. мед.наук — Екатеринбург.-1996.— 26с.
28. Бронхиальная астма у детей / Под ред. С.Ю. Каганова. — М.: Медицина, 1999. — С. 199-211.
29. Бронхиты у детей : пособие для врачей / под ред. В.К. Таточенко. — М., 2004. 90 с. 36. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы : доклад рабочей группы GINA 1995 г. пересмотр 2002 г. : пер. с англ. - М. : Атмосфера, 2002.
30. Вейн А.М (1998 Вейн А.М.Вегетативные расстройства. Клиника, диагностика, лечение. - М.Медицина,- 1998. - С.452

31..Винжегина В. А. Клинико-лабораторная характеристика хронического обструктивного бронхита, ассоциированного с кишечным дисбактериозом: Автореф. дисс. ... канд. мед.наук. - Омск, 1998. - 21 с.

32.Влияние перинатального повреждения центральной нервной системы на формирование и течение бронхиальной астмы у детей / Ю.Л. Мизерницкий, Т.В. Косенкова, В.В. Маринич, И.А. Васильева // Аллергология. 2004. - № 3. - С. 27-31.

33.Волков И.К. Дифференциальная диагностика бронхообструктивногосиндрома у детей / И.К. Волков // Лечащий врач. 2003. - №8. - С.4 - 7.

34.Волков И.К. Современные принципы лечения бронхообструктивного синдрома при хронических заболеваниях легких у детей / И.К. Волков, О.Ф. Лукина, И.Д. Фесенко, А.Н. Чахоян // Лечащий врач. 2003. - №8. - С. 17 - 19.

35.Волков И.К. Особенности лечения бронхообструктивного синдрома при хронических заболеваниях лёгких у детей / И.К. Волков, О.Ф. Лукина // CONSILIUM MEDICUM. 2004. - Экстра выпуск. - С. 17-18.

36.Геппе Н.А. Бронхиальная астма у детей: комплексный подход к терапии / Н.А.Геппе // Consilium medicum. 2001. - Т.3. - №3. - С.133 - 138.

37.Грачева Н.М. Дисбактериозы и суперинфекции, причины их возникновения, диагностика и лечение // Лечащий врач. - 1999. - № 1. –с. 18-21.

38.Грачева Н.М. Клинические особенности различных форм дисбактериозов // Лечащий врач. - 1999. - № 2-3. - С. 17-21.

39.Григанов В.И. Клинико-биохимические и иммунологические критерии активности воспалительного процесса и прогноза бронхолегочных заболеваний у детей: Автореф. дис.... д-ра мед.наук. - М., 2004. - 34 с.

40. Дегтева Г.К. Особенности микробной флоры у больных хроническим обструктивным бронхитом (ХБ) / Г.К. Дегтева, Е.В. Беляева, Г.Б. Ермолина и др. // Двенадцатый национальный конгресс по болезням

органов дыхания: Сборник-резюме // Пульмонология (приложение). - 2002. - С. 343.

41. Дорофейчук П.П. с соавт., 1989

42. Зайцева, О.В. Муколитическая терапия в комплексном лечении болезней органов дыхания у детей / О.В. Зайцева // Consilium medicum. Прил. 2001. - №2. -С.17 - 22.

43. Зайцева О.В. Лечение кашля у детей и подростков: рациональный выбор терапии / О.В. Зайцева // Consilium medium. 2003. - Т.5. - №4. - С.204 - 208.

44. Зайцева О.В. Бронхообструктивный синдром у детей с острыми респираторными заболеваниями: современные аспекты терапии // Consillium Medicum. – 2003. – 5 (9)

45. Зайцева О.В. Бронхообструктивныйсиндром у детей сострымиреспираторными заболеваниями / О.В. Зайцева // Актуальные проблемы педиатрии: Материалы IX Конгресса педиатров России М., 2004. - С.2 - 5.

46. Зайцева О.В. Бронхообструктивный синдром у детей // Педиатрия. — 2005. — №4. — С. 94-104

47. Закревская Р.М. Особенности бронхиальной астмы у детей раннего возраста / Р.М. Закревская, Н.Ф. Жукова // Десятый национальный конгресс по болезням органов дыхания: Сборник-резюме // Пульмонология (приложение). -2000.- С. 73.

48. Златкина А.Р. Современные подходы к коррекции дисбиоза кишечника // Рос.журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 1999.-№3.-С. 64-67.

49. Зорин А.Ю. Сравнительные микроэкологические аспекты применения у детей с дисбиозами сухих и жидких бифидобактеринов /А.Ю. Зорин, Ю.В. Козьминых, Р.Р. Кильдиярова // Человек и лекарство. - М., 1998. -С. 275.

50. Ильина Е.С. Организация пульмонологической помощи детям с бронхолегочной патологией / Е.С. Ильина // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2002. - №1. - С.23 - 27.

51. Иманкулова Г.Д. Вирусно-бактериальные ассоциации и их роль в формировании хронических бронхолегочных заболеваний / Г.Д. Иманкулова, С.Ш. Сергелов // Десятый национальный конгресс по болезням органов дыхания: Сборник-резюме // Пульмонология (приложение). - 2000. - С. 35.
52. Инфекции респираторного тракта у детей раннего возраста / под ред. Г.А. Самсыгиной. М. : Миклош, 2006. - 280 с.
53. Каганов С.Ю. Современные проблемы пульмонологии детского возраста / С.Ю. Каганов // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2003. - №3. -С.9- 10.
54. Князева, Е.В. Состояние бронхолёгочной системы у детей, перенёсших тяжёлую перинатальную гипоксию, и пути оптимизации реабилитации: дис. . канд. мед. наук : 14.00.09 / Е.В. Князева, 2007. 188 с.
55. Кокосов А.Н. Хронический бронхит и обструктивная болезнь легких: Аналитический очерк // Тер.арх. - 2000. - № 3. - С. 75-77.
56. Коровина Н.А., Заплатников А.Л.,.Чебуркин А.В,.Захарова И.Н. Рахит: //руководство для врачей. — М.- 2001-.56с.
57. Коровина Н.А., Заплатников А.Л Респираторный микоплазмоз у детей. //РМЖ,-2002-т.45.- № 13-14.-С.560-561.
58. Коровина Н.А., Захарова И.Н. Анемия у детей: современные подходы к коррекции // Руководство для врачей - М..-2004- С.60-70.
59. Коршунов В.М. Микроэкология желудочно-кишечного тракта. Коррекция микрофлоры при дисбактериозах кишечника: Учеб. пособие / В.М. Коршунов, Н.Н. Володин, Б.А. Ефимов и др. - М.: МЗ РФ, 1999. - 80 с.
60. Крамарев С.А. Патогенетическая терапия острых респираторных инфекций у детей. //Современная педиатрия.-2010.-№4(32).-С.-128-130.
61. Красноголовец В.Н. Дисбактериоз кишечника.- М.: Медицина, 2009.-208 с.
62. Кривопустов С.П., Щербинська К.М. Кашель у детей: причины, диагностика, лечение// Дитячий лекар. – 2009. – № 2 (2).

63. Куваева И.Б., Ладодо К.С. Микроэкологические и иммунные нарушения у детей. - М.: Медицина, 1999. - 178 с.

64. Кулакова Н.В. Биохимические маркеры воспаления и обструкции бронхов / Н.В. Кулакова, В.А. Невзорова, П.А. Лукьянов, Б.И. Гельцер // Клинич. мед. - 2000. - № 3. - С. 36-39.

65. Ладодо К. Продукты-пробиотики в лечебном питании детей // Врач. - 1999.-№ 9.-С. 33-34

66. Лечение бронхитов у детей: Методические рекомендации для практикующего врача / Сост.: Н.А. Коровина, И.Н. Захарова, Е.М. Овсянникова. -М., 2004.-31 с.

67. Лобзин Ю.В. Дисбактериоз кишечника (клиника, диагностика, лечение): Руководство для врачей / Ю.В. Лобзин, Е.Р. Корвякова, С.М. Захарченко - СПб.: ООО Изд-во «Фолиант», 2003. - 256 с.

68. Ласица О.И., Ласица Т.С. Бронхиальная астма в практике семейного врача. — Киев: ЗАО «Атлант UMS». — 2001. — 263 с.

69. Ласица О.Л., Ласица Т.С., Недельская С.М. Аллергология детского возраста. – К.: «Книга плюс». – 2004.- 367 с

70. Малахов А.Б., Макарова С.А., Малахов М.А. Новые возможности в лечении бронхообструктивного синдрома у детей.// Пульмонология.- №4.2001.- С.55-59.

71. Маянский А.Н. Дисбактериоз: иллюзии и реальность // Педиатрия. - 2000. - № 4. - С. 80-88.

72. Медведева С.Ф. Оптимизация методов коррекции нарушений микробиоценоза кишечника у больных хроническим обструктивным бронхитом: Автореф. дис.... канд мед наук. - Омск, 2002. -18 с.

73. Медицинская микробиология / гл. ред. В.И. Покровский, О.К. Поздеев — М. : ГЭОТАР-Медиа, 1999. 1200 с.

74. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем : В 2-х т. 10-й пересмотр - Женева : ВОЗ, 2003. - 924 с.

75. Меньков Н.В. Клинико-бронхологические особенности и характеристика микрофлоры при хроническом бронхите (ХБ) / Н.В. Меньков, Г.К. Дегтева, Е.В. Беляева // Двенадцатый национальный конгресс по болезням органов дыхания: Сборник-резюме // Пульмонология (приложение). - 2002. - С. 354.

76. Мизерницкий, Ю.Л. Значение экологических факторов при бронхиальной астме у детей / Ю.Л. Мизерницкий // Пульмонология. 2002. - № 1. - С. 56-62.

77. Мизерницкий Ю.Л., Царегородцев А.Д. Что скрывается за диагнозом «рецидивирующий бронхит» у детей? // Рос. вестник перинатол. и педиатрии. — 2003. — № 6. — С. 31-33.

78. Мизерницкий Ю.Л. Диагностика и принципы терапии острой бронхиальной обструкции у детей // Consilium medicum. Педиатрия. – 2008. – № 1.

79. Мизерницкий Ю.Л. Терапия острой бронхиальной обструкции // Ребенок и лекарство / Под ред. А.Д. Царегородцева. — М.: Оверлей, 2008. — Том II. Фармакотерапия в педиатрии. — С. 500-511.

80. Мизерницкий Ю.Л. Дифференциальная диагностика и принципы дифференцированной терапии бронхообструктивного синдрома при ОРИ у детей/ Журнал «Здоровье ребенка» 1(16) -2009

81. Микроэкология желудочно-кишечного тракта. Коррекция микрофлоры при дисбактериозах кишечника: Учеб. пособие. - М.: МЗ РФ, 1999.-80 с.

82. Минушкин О.Н. Оптимизация подходов к лечению и профилактике дисбактериоза (дисбиоза) кишечника: Методические указания. - М., 1998. - 48 с.

83. Митрохин С.Д. Дисбактериоз: современный взгляд на проблему: Лекция // Инфекции и антимикробная терапия. - 2000. - Т. 2, № 5. - С. 144-148.

84. Михайлова Т.Л. Биопрепараты и пищевые факторы в коррекции дисбактериоза / Т.Л. Михайлова, Т.Ю. Калинская, В.Г. Румянцев // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 1999. - № 3. - С. 67-70.

85. Мухина Ю.Г. Диагностика и коррекция дисбактериоза у детей // Русск. мед. журн. - 1999. - № 11. - С. 487-489.

86. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». — М., 2006. — 100 с.

87. Новые возможности в лечении бронхообструктивного синдрома у детей / А.Б. Малахов, С.А. Макарова, М.А. Малахов и др. // Пульмонология. 2001. — №4.-С. 55-59.

88. Практическая пульмонология детского возраста / Под ред. В.К. Таточенко. — М.: Медицина, 2001. — 268 с.

89. Обструктивный бронхит у детей раннего возраста с перинатальным поражением ЦНС / Р.Р. Шиляев, Е.Б. Копилова, Т.Л. Смирнова и др. // Российский педиатрический журнал. 2004. - № 3. - С. 46-47.

90. Овсянников Д.Ю. Бронхолегочная дисплазия-фактор риска тяжелого течения респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей.// Педиатрическая фармакология.-2009.-том 6,№4.С.88-99.

91. Одиннадцатый национальный конгресс по болезням органов дыхания (Москва, 9-13 ноября 2001 г.) : сборник резюме М., 2001. - Раздел 6. - С. 6491 ; Раздел 15.-С. 110-113.

92. Орлов В.Г. Пять принципов комбинированной терапии кишечного дисбактериоза / В.Г. Орлов, В.П. Крылов // Дисбактериозы и эубиотики. - М., 1996.-С. 28.

93. Осипов Ю.А. Микроэкология кишечника у больных бронхиальной астмой / Ю.А. Осипов, А.Е. Билёв, М.А. Арискина // Девятый национальный конгресс по болезням органов дыхания: Сборник-резюме // Пульмонология (приложение). - 1999. - С. 84.

94. Осипов Ю.А. Экологическое равновесие кишечника при хроническом бронхите / Ю.А. Осипов, В.В. Косарев, А.Е. Билёв и др. // Актуальные

проблемы экологии человека: Труды VIII Всероссийского Конгресса - Самара, 2002.-С. 172-173.

95. Осипян Н.А. Этиопатогенетические особенности бронхообструктивного синдрома у детей /Н. А. Осипян, Ф.П. Романюк, А.В.Орлов, К.К.Милькинт // 12-ый Национальный конгресс по болезням органов дыхания. - М.- 2002.- С. 99.

96. Охотникова Е.Н. Синдром бронхиальной обструкции инфекционного и аллергического генеза у детей раннего возраста и муколитическая терапия // Здоровье ребенка. – 2007. – № 3 (6).

97. Панчишина М.Б., Олейник С.Ф. Дисбактериоз кишечника. - Киев, 2013.- 184 с.

98. Парфенов А.И. Микробная флора кишечника и дисбактериоз // Русск. мед. журн. -1998. - № 18. - С. 1170-1173.

99. Перетц Л.Г. Значение нормальной микрофлоры для организма человека. - М.: Медгиз, 1955. - 436 с.

100. Петровская В.Г., Марко О.П. Микрофлора человека в норме и патологии. - М., 1991. - С. 106-114.

101. Пинегин Б.В., Мальцев В.Н., Коршунов В.М. Дисбактериоз кишечника. - М.: Медицина, 1984. -166 с. Поспелова В. Эубиотики - эффективное средство нормализации микрофлоры - и вклад МНИИЭМ в их разработку (к 100-летию института) / В. Поспелова, Н. Грачева, Х. Ханина и др. // Врач. - 2007. - № 4. - С. 30-32.

102. Погорецкая, С.А. Клинико-иммунологические аспекты бронхообструктивного синдрома у детей в остром периоде респираторной инфекции / С.А. Погорецкая, Р.М. Файзуллина, С.В. Сибиряк // Аллергология. -2002.-№3.-С. 18-22.

103. Практическая пульмонология детского возраста / под ред. В.К. Таточенко -М., 2006.-254 с.

104. Пульмонология детского возраста : проблемы и решения : сб. тез. докл. на межрегиональной пульмонологической конф. педиатров (Иваново,

сент. 2002 г.) / под ред. Ю.Л. Мизерницкого, А.Д. Царегородцева. М., 2002. - Вып. 2. -С. 96-121.

105. Ровкина Е.И. Роль микробной флоры в развитии обострений бронхиальной астмы / Е.И. Ровкина, Т.Н. Голубева, П.А. Корчагин, А.В. Емельянов // Десятый национальный конгресс по болезням органов дыхания: Сборник-резюме // Пульмонология (приложение). - 2000 - С. 53.

106. Румянцев В.Г. Дисбактериоз кишечника: клиническое значение и принципы лечения // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 1999. - № 3. - С. 61-63.

107. Савельева Л.А. Клинические проявления дисбактериоза у детей / И.А. Савельева, В.И. Чистякова, В.М. Педанова, С.К. Канарейкина // Вопросы детской гастроэнтерологии: Сборник науч. трудов Кемеровского мед. института. - Кемерово, 2014. - С. 99-103.

108. Савельева Л.А. Клинические особенности дисбактериоза кишечника у детей с рецидивирующими бронхолегочными заболеваниями / И.А. Савельева, Е.М. Бутенина, А.В. Лебедева, Ф.Д. Акулова // Актуальные вопросы клинической микробиологии: Республиканский сборник науч. трудов. М.,2005. - С. 129-131

109. Самсыгина, Г.А. Антибиотики в лечениихрыхбронхитов у детей / Г.А. Самсыгина // Лечащий врач. 2001. - №1. - С. 1 - 4.

110. Самсыгина Г.А. Лечение кашля у детей / Г.А. Самсыгина // Практика педиатра. 2004. - №12. - С.8 -16.

111. Сенаторова А.С. Дифференциальная диагностика бронхообструктивного синдрома у детей // Здоров’я України. – 2007. – № 18/1.-34.

112. Селбст, С.М. Секретынеотложнойпедиатрии / С.М. Селбст, К. Кронэн ; под общ. ред. проф. Н.П. Шабалова. М. : МЕДпресс-информ, 2006. - 480 с.

113. Середа Е.В.Бронхитыу детей: современные принципытерапевтическойтактики / Е.В. Середа // Фарматека. 2002. - №11. - С.38 - 43.

114. СидороваТ.А. Бронхообструктивный синдром у детей /Т.А.Сидорова, В.П.Алферов, В.П.Дриневский, Н.В.Кузмина,. Н. А. Осипян // Актуальные проблемы педиатрии: Сборник, посвящ. 25-летию кафедры педиатрии №3 с курсом неонатологии. -СПб.: Издательский дом СПбМАПО.- 2002.- С. 15-49.

115. Статистические материалы / Под. Ред. В.В. Шкарина. Н.Новгород: Изд-во НГМА, 2005 г.

116. Суздальцев А.А., Якимаха Г.Л. Диагностика и лечение дисбактериоза кишечника: Учеб. пособие. - Самара: Сам ГМУ, 1999. - 46 с.

117. Суздальцев А.А., Якимаха Г.Л. Синдром дисбактериоза кишечника (клиника, лечение): Методические рекомендации. - Самара, 2001. - 56 с.

118. Таточенко В.К., Краснов М.В., Боровкова М.Г., Стеколыцикова И.А. Острые бронхиты у детей.// Чебоксары: Изд-во Чувашского университета. -2005. -32с.

119. Ткаченко Ю.П., Усачева Е.В. Повторяющийся обструктивный бронхит у детей раннего возраста // Врачебная практика. — 2000. — №1. — С. 49-52.

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

121. Урсова Н.И. Коррекция дисбактериоза кишечника у детей с современных позиций.- Детская гастроэнтерология и нутрициология.- 2005.- Том 13.- №3.-С.1-4.

122. Факторы риска и эпидемиологические особенности рецидивирующего бронхита у детей / Р.М. Ларюшкина и др. // Актуальные проблемы здоровья семьи : сб. науч. тр., посвященный 20-летию основания института. Иваново, 2000.-С. 324-326.

123. Фармакотерапия в педиатрической пульмонологии / Под ред. С.Ю. Каганова. — М.: Медпрактика-М, 2002.

124. Федосеев Г.Б. Механизмы обструкции бронхов. - СПб.: Мед. информ. агенство, 1995. - 336 с.

125. Федосеев Г.Б. Хронический бронхит // Новости фармакотерапии. - 2000. - №7.-С. 11-19

126. А.И.Хавкин Микробиоценоз кишечника и иммунитет у детей.Москва.

127. Хроническая обструктивная патология легких у взрослых и детей: руководство для врачей / под ред. А.Н. Кокосова. СПб.: Спец.Лит, 2004. — 303 с.

128. Царькова С.А., Ваисов Ф.Д., Мизерницкий Ю.Л. Клиническая и фармако-экономическая эффективность небулайзерной терапии при острой обструкции дыхательных путей у детей на этапе скорой медицинской помощи // Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. — М., 2006. — Вып. 6. — С. 48-59.

129. Циммерман Я.С. О сущности понятия «дисбактериоз (дисбиоз) кишечника» и правомерности использования этого термина // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2000. - № 1. - С. 81-84.

130. Шиляев, Р.Р. Обструктивный бронхит у детей раннего возраста с перинатальным поражением ЦНС / Р.Р. Шиляев, Е.Б. Копилова, Т.Д. Смирнова и др. // Российский педиатрический журнал. 2004. - № 3. - С. 46-47.

131. Шабалов Н.П. Детские болезни: Учебник. — СПб.; М.; Харьков; Минск: Питр, 1999. — С. 204-234.

132. Шевелева С.А. Пробиотики, пребиотики и пробиотические продукты. Современное состояние вопроса // Вопросы питания. - 1999. - № 2. - С. 32-40.

133. Шендеров Б.А. Нормальная микрофлора человека и некоторые вопросы микроэкологической токсикологии // Антибиотики и мед. биотехнология. - 1987.- № 3.- С. 164-170.

134. Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. Т. 1: Микрофлора человека и животных и ее функции. - М.: Изд-во «Грантъ», 1998. - 188 с.

135. Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. Т. 2: Социально-экологические и клинические последствия дисбаланса микробной экологии человека и животных. - М.: Изд-во «Грантъ», 1998. - 420 с.

136. Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. Т. 3: Пробиотики и функциональное питание. - М.: Изд-во «Грантъ», 2001.-288 с.

137. Щербаков П.Л. Микроэкология желудочно-кишечного тракта / П.Л. Щербаков, И.О. Иваников, Л.В. Кудрявцева // Рос. мед. журн. - 2001. - № 2. - С. 41-43.

138. Р.В.Эпштейн – Литвак, Ф.А. Вильшанской в модификации (101).

139. Юнкеров В.И., Григорьев С.Г. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. - СПб.: ВМедА, 2002. - 266 с.

140. Buist A.S. Risk factors for CODP // Eur. Respir. Rev. - 2006. - Vol. 6, № 39. - P. 253-258.

141. Burge P.S. Occupation and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) // Eur. Respir. J. - 2004. - Vol. 7-P. 1032-1034.

142. Burney P. Why study the epidemiology of asthma? (Editional) // Thorax.2008.-Vol. 43.-P. 425-428.

143. Dossing M. Risk factors for chronic obstructive lung disease in Saudi Arabia / M. Dossing, J. Khan, F. al-Rabiah // Respiratory Med. - 2004. - Vol. 88. - P. 519-522.

144. Fagon J.I. Characterization of distal bronchial microflora during acute exacerbation of chronic bronchitis / J.I. Fagon, J. Chastre, J.L. Tronillet et al. // Am. Rev. Respir. Dis. - 2000. - Vol. 142, № 5. - P. 1004-1008.

145. Hogg J.C. Site and nature of airway jbstruction in chronic obstructive lung disease / J.C. Hogg, J.L. Wright, B.R. Wiggs et al. // N. Engl. J. Med. - 2008. -Vol. 278.-P. 1355-1360.

146. Hoidal J.R. Cellular and biochemical mechanisms in chronic obstructive pulmonary disease / J.R. Hoidal, P.K. Jeffery // J. Management of chronic obstructive pulmonary disease. / Eds D.S. Postma., N.M. Siabakas. - The European Respiratory Society Monograph. - 2008. - P. 1-302.

147. Jonsson J.S. Acute bronchitis and clinical outcome three years later: prospective cohort study / J.S. Jonsson, T. Gislason, D. Gislason, J. Sigurdsson // Brit Med. J. - 2008. - Vol. 317. - P. 1433-1437.

148. Martinez F.D. Increased incidence of asthma in children of smoking mothers / F.D. Martinez, M.G. Cline, B. Burrows // Pediatrics. - 2002. - Vol. 89. - P. 21-26.

149. Matute-Bello G. Fas/Fas ligand system mediates epithelial injury, but not pulmonary host defenses, in response to inhaled bacteria / G. Matute-Bello, C.B. Frevert, K. Liles et al. // Infect. Immun. - 2001. - Vol. 69, N2 9. - P. 5768-5776.

150. Nelson Textbook of Pediatrics. Robert M. Kliegman, Richard E. Behrman, Hal B. Jenson, Bonita F. Stanton, 18th edition, Saunders, 2007.

151. Repine J.E. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease / J.E. Repine, A. Bast, I. Lankhorst // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. - 2007. - Vol. 156.-P. 341-357.

152. Rijcken B., Britton J. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease: Management of chronic obstructive pulmonary disease / Ed. by D.S. Postma, N.N. Siafakus // Eur. Resp. Monograph. - 2008. - Vol. 3, № 7. - P. 41-74.

153. Sandford A.J. Genetic risk factors for chronic obstructive pulmonary disease / A.J Sandford, T.D. Weir, P. Pare // Eur. Respir. J. - 1997. - Vol. 10. - P. 1380-1391.

154. Siafacas N.M. ERS Consensus Statement: optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease // Eur. Respir. J. - 1996. - Vol. 39, №6.-P. 270-275.

155. Respiratory symptoms and lung function in relation to atopy in children born preterm / M. Siltanen, E. Savilahti, M. Pohjavuori, M. Kajosaari //Pediatr Pulmonol. 2004 (Jan.). - Vol. 37 (1). - P. 43-9.

156. Risk factors for near-fatal asthma / A.F. Gelb et al. // Chest. 2004 (Oct.). -Vol. 12 6 (4).-P. 1138-46.

157. The Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2010.

158. The placentas of patients with severe acute respiratory syndrome: a pathophysiological evaluation / W.F. Ng et al. // Pathology. 2006 (Jun). - Vol. 38 (3).-P. 210-8.

159. Gurwitz D. Neresed incidence of bronchial reactivity in children with history of bronchialitis //J.Pediatria, -1999-, №4, P.551-555.

160. Jesenberger V., Jentsch S. Deadly encounter, ubiquitin meets apoptosis. // Nature Rev. Mol. Cell Biol. - 2002. - Vol. 3. - P. 112-121.

161. DispersynGD, Mesotten L, Meuris B, Maes A, Mortelmans L, Flameng W, Ramaekers F, Borgers M. Dissociation of cardiomyocyte apoptosis and dedifferenti-ation in infarct border zones. //Ear Heart J.-2002- Vol 23- P.849-57.

162. Falck G; Gnarpe J; Gnarpe H Prevalence of Chlamydia pneumoniae in healthy children and in children with respiratory tract infections.// Pediatr-Infect-Dis-J. -2009- Jun; 16(6). -P.549-554.

163. 0zaltin F, Besbas N, Uckan D, Tuncer M, Topaloglu R, Ozen S, Saatci U, Bakkaloglu A.The role of apoptosis in childhood Henoch-Schonlein purpura.//Clin Rheumatol. - 2003.-Oct; 22(4-5). - P.265-7.

164. Chantry C.J., Howard C.R., Auinger P.Full breastfeeding duration and associated decrease in respiratory tract infection in US children.Pediatrics -2006-; №117: P.425-32.