

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ ЗБЕКИСТАН
ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ**

**РЕЦИДИВИРУЮЩИЕ БРОНХИТЫ У ДЕТЕЙ:
ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ, ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И
ЛЕЧЕНИЯ**

Монография

Ташкент – 2020

Авторы:

Юсупова Гулноза Аманиллаевна - доцент кафедры детских болезней №2 Ташкентской Медицинской Академии, кандидат медицинских наук.

Каримджанов Илхам Асамович – заведующий кафедры детских болезней №2 Ташкентской Медицинской Академии, доктор медицинских наук, профессор.

Рецензенты:

А.Т.Султанов - доктор медицинских наук, профессор кафедры «Педиатрия и детское питание» Ташкентского института усовершенствование врачей

А.А.Хамраев - доктор медицинских наук, профессор, кафедры «Внутренних болезней № 2» Ташкентской Медицинской Академии

Монография рассмотрено и утверждена на заседании проблемной комиссии ТМА, протокол № 3 от «12» октябрь 2019 г.

Монография рассмотрено и утверждено на заседании Ученого Совета ТМА, протокол № 6 от «20» ноябрь 2019 г.

Ученый секретарь Ученого Совета ТМА

Исмаилова Г.А.

В монографии отражены современные представления о факторах риска развития заболевания, особенностей изменений иммунной системы и микробиоценоза кишечника у детей, больных рецидивирующим бронхитом. В ней авторы выдвигают собственную гипотезу взаимосвязи нарушений иммунного статуса и микробиоценоза кишечника и возможностей их коррекции гомеопатическими препаратами.

Монография предназначена для педиатров, врачей общей практики и студентов медицинских ВУЗов.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	5
Введение	6
ГЛАВА I. Факторы риска возникновения частых респираторных инфекций и развития РБ у детей	
1.1. Терминология, классификация и критерии включения детей в группу часто болеющих острыми респираторными заболеваниями.	11
1.2. Факторы предрасполагающие к частым респираторным инфекционным заболеваниям	12
1.3. Терминология, классификация и критерии диагностики РБ у детей	15
1.4. Факторы, предрасполагающие к развитию рецидивирующего бронхита	19
1.5. Состояние местного и системного иммунитета	21
1.6. Особенности микробного биоценоза кишечника	29
ГЛАВА II. Современные представления о РБ	
2.1. Некоторые вопросы этиологии, факторы риска и патогенеза РБ у детей	37
2.2. Патогенетические аспекты рецидивирующего бронхита	44
2.3. Критерии и современные методы диагностики РБ у детей	55
2.4. Современное лечение РБ у детей	57
ГЛАВА III. Клинико-лабораторные проявления РБ у детей	
3.1. Клинические особенности РБ у детей	70
3.2. Клинические признаки ДК у детей больных РБ	76
3.3. Бактериологическая характеристика дисбиотических нарушений при РБ у детей	78
3.4. Факторы риска развития РБ и дисбактериоза кишечника	81

3.5. Состояние иммунитета у детей больных рецидивирующим бронхитом на фоне дисбактериоза кишечника	84
3.6. Взаимобусловленность факторов риска развития дисбактериоза кишечника, рецидивирующего бронхита и состояние иммунитета у детей	87
ГЛАВА IV. Лечение РБ у детей	
4.1. Общие принципы лечения РБ у детей	90
4.2. Традиционная терапия ДК у детей, больных РБ	94
4.3. Комплексная гомеопатическая терапия в лечении РБ у детей	99
ГЛАВА V. Иммунореабилитация и особенности иммунопрофилактики частых острых респираторных инфекций у детей больных РБ	
5.1. Иммунореабилитация и особенности иммунопрофилактики	104
5.2. Классификация иммуотропных препаратов и возможности иммуномодулирующей терапии на современном этапе	105
Заключение	110
Список использованной литературы	126

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

БАД – биологически активная добавка

ГНЦ – государственный научный центр

ДК – дисбактериоз кишечника

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИИ – иммунорегуляторный индекс

Ig – иммуноглобулин

ИФН – интерферон

ОКИ – острая кишечная инфекция

ОРИ- острая респираторная инфекция

ОРВИ – острая респираторно-вирусная инфекция

ПВ – пищевые волокна

ПЭП – перинатальная энцефалопатия

РБ – рецидивирующий бронхит

СВД- синдром вегетативной дистонии

УПМ – условно-патогенная микрофлора

ФП – функциональное питание

ЧБД – часто болеющие дети

ЦНС - центральная нервная система

ВВЕДЕНИЕ

На протяжении нескольких десятков лет в общей структуре заболеваемости детского возраста ведущее место занимают болезни органов дыхания [77, 85, 134, 145, 192, 198], доля которых, по данным официальной статистики, составляет 50–73% [63, 80, 90]. В структуре острых и рецидивирующих заболеваний дыхательных путей у детей одной из основных причин амбулаторной обращаемости к педиатру является бронхит, максимально высокий уровень заболеваемости которого регистрируется в возрасте до 3 лет, а затем от 9 до 15 лет [23, 41, 133, 143, 197]. В структуре респираторной заболеваемости детей устойчиво доминируют острые респираторные инфекции (ОРИ) [33, 60, 63, 85, 177, 180]. Ежегодно в нашей стране регистрируются десятки миллионов случаев ОРИ, среди которых 52% всех обращений приходится на долю детей, а в структуре инфекционной заболеваемости у детей ОРИ превышают уровень всех остальных инфекций в 7–7,5 раза, составляя 90% обращений в амбулаторной педиатрической практике [22, 36, 90, 145]. Максимальный уровень заболеваемости ОРИ регистрируется у детей раннего возраста, дошкольников и младших школьников [59, 63, 77, 114, 128, 141]. В настоящее время патоморфоз острых респираторных заболеваний приобрел тенденцию к более тяжелому и осложненному течению [25, 56, 211]. В структуре инфекционно-воспалительных заболеваний у детей, пролеченных в стационаре, заболевания верхних и нижних дыхательных путей составляют 54% случаев [90, 211]. Значительный рост инфекционной респираторной патологии обусловлен рядом существенных факторов: ухудшением экологической обстановки, повсеместным и бесконтрольным применением антимикробных препаратов, изменением свойств самих возбудителей, что и привело к нарушению рециркуляции обычных инфекций [29, 44, 59, 106, 112, 181, 208].

В последние годы отмечается увеличение контингента детей, часто болеющих острыми респираторными инфекциями (ЧБД) [16, 47, 72, 88, 121, 147]. По данным многочисленных европейских исследований, группа часто болеющих детей составляет почти 5% популяции детей в возрасте от 3 до 6 лет. По данным российских исследователей, доля ЧБД в детской популяции колеблется в широком диапазоне – от 15 до 75% и не имеет тенденции к снижению на протяжении последнего десятилетия. Согласно современным представлениям возникновение частых острых респираторных заболеваний у детей обусловлено влиянием генетических [17, 42, 75, 89, 96], медико-биологических [50, 59, 158, 166], социально гигиенических [16, 32, 112] и других неблагоприятных факторов, действие которых приводит к нарушению функционирования как иерархической организации механизмов противoinфекционной защиты, так и практически всех органов и систем организма [5, 21, 56, 93, 195].

Рецидивирующие или повторяющиеся респираторные инфекции, превышая адаптационные возможности детского организма, могут привести к нарушению функционирования механизмов элиминации инфекционных агентов и обусловить развитие хронической патологии [56, 88, 106, 145, 194].

В структуре острых и рецидивирующих заболеваний дыхательных путей у детей одной из основных причин амбулаторной обращаемости к педиатру является бронхит, максимально высокий уровень заболеваемости которого регистрируется в возрасте до 3 лет, а затем от 9 до 15 лет [23, 41, 133, 143, 197]. При этом наличие у детей сопутствующих состояний [128, 143], воздействие неблагоприятных факторов внешней среды [112] обуславливают формирование затяжных и рецидивирующих форм бронхитов. [20, 209], что придает существенную социально-экономическую значимость проблеме рецидивирующего бронхита (РБ) у детей [41, 57, 106, 152, 197].

Рецидивирующие бронхиты (РБ) представляют собой одну из самых распространенных форм патологии органов дыхания в детском возрасте. Ими страдают 50-100 из 1000 детей в возрасте до 6 лет, а в экологически неблагоприятных зонах заболеваемость достигает до 250 на 1000 детей, распространенность рецидивирующего бронхита составляет 16,4 случаев на 1000 детей. [24, 58]. Актуальность проблемы РБ у детей определяется, во-первых, его распространенностью в структуре заболеваний органов дыхания у детей – в среднем 2,5 на 1000 детей в возрасте 1–15 лет. При этом РБ болеют 2,3% детей в возрасте до трех лет, 7,1% дошкольного и 2,6% школьного возраста [23, 133, 143, 152]. Во-вторых, неоднозначностью его прогноза – у 75–80% детей регистрируют спонтанное выздоровление, тогда как у каждого 4– 5 ребенка заболевание трансформируется в хронический бронхит или бронхиальную астму [23, 106, 192–194, 213].

Учитывая, что большая часть территории Узбекистана относится к зоне «экологического бедствия» можно представить, насколько актуальна данная проблема для нашего региона. Изучение кишечной микрофлоры дошкольников, живущих в экологически неблагоприятных регионах, позволило установить наличие у абсолютного большинства детей дисбактериоза кишечника и их подверженности к бронхолегочной патологии [88]. Дисбактериоз кишечника в современной дефиниции Отраслевого стандарта представлен как клинко-лабораторный синдром, возникающий при целом ряде заболеваний и клинических ситуаций, который характеризуется изменением качественного и /или количественного состава нормофлоры, метаболическими и иммунологическими нарушениями [147]. С другой стороны, поиск причин ухудшения здоровья детей и изучение механизмов развития болезней выявил ряд факторов, которые повышают риск развития многих патологических состояний. Среди факторов риска изменения в составе кишечной микробиоты занимают одно из

первых мест, т.е. дисбактериоз является не только следствием различных заболеваний, но и способствует развитию патологического процесса в организме и в дальнейшем становится одним из факторов, обуславливающих тяжесть и длительность их течения [81]. Не менее важным в этом плане являются причины, связанные с изменением иммунного реагирования организма [150]. При анализе распространенности иммунопатологических синдромов у детей с дисбактериозами толстой кишки было установлено, что в структуре названных синдромов ведущее место занимает инфекционный (57,1%), далее – аллергический (47,8%) и в 37% случаев – смешанный с другой стороны, поиск причин ухудшения здоровья детей и изучение механизмов развития болезней выявил ряд факторов, которые повышают риск развития многих патологических состояний. Не менее важным в этом плане являются причины, связанные с изменением иммунного реагирования организма [150]. Инфекционный синдром проявлялся рецидивирующим характером течения острых и хронических инфекционно-воспалительных заболеваний различной этиологии и локализации [147].

В связи с этим своевременная и качественная диагностика РБ, а также правильный выбор тактики лечения является наиболее важной задачей практического здравоохранения.

Применяемые ныне методы лечения дисбактериоза кишечника: лечебное питание, пробиотики, антибактериальная терапия, фаготерапия, стимуляция роста микроорганизмов нормофлоры кишечника, энтеросорбенты, ферментные препараты не всегда достигают желаемого результата. В последнее время, как одно из направлений клинической медицины получило широкое распространение за рубежом гомеопатическая терапия. Клинический опыт исследователей Германии, России, Украины позволяет утверждать, что использование гомеопатических препаратов в лечении различных патологиче-

ских состояний у детей можно считать оправданным и необходимым в силу их высокой эффективности. Особенно это важно у больных рецидивирующими респираторными инфекциями, так как частая антибактериальная терапия обуславливает сенсбилизацию организма, дисбиотические нарушения кишечника и снижение иммунитета. В связи с этим изучение состояния микробиоценоза кишечника и его эффективная коррекция является одним из путей профилактики хронических бронхолегочных заболеваний у детей, больных рецидивирующими бронхитами, что и определяет актуальность выбранного направления.

ГЛАВА I. ФАКТОРЫ РИСКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ ЧАСТЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ И РАЗВИТИЯ РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО БРОНХИТА У ДЕТЕЙ

1.1. Терминология, классификация и критерии включения детей в группу часто болеющих острыми респираторными заболеваниями.

По мнению многочисленных исследователей, высокий уровень общей заболеваемости детского населения обусловлен наличием контингента часто болеющих острыми респираторными заболеваниями детей [33, 56, 145, 192]. До настоящего времени существует ряд разночтений как в терминологии, так и критериях включения и кластеризации ЧБД [84, 88, 92, 147, 150, 206]. В настоящее время к ЧБД относят детей, которые более часто, чем остальные дети, болеют острыми респираторными заболеваниями и не имеют наследственных, врожденных или хронических заболеваний, способствующих развитию повторных ОРИ [16, 122, 145, 181, 199]. ЧБД – это не нозологический диагноз, а группа наблюдения детей, у которых повторные ОРИ возникают из-за транзиторных отклонений в системах защиты организма [47, 72, 89, 139, 187, 198].

Подходы к оценке критической частоты заболеваемости в детском возрасте отличны в разных странах [16]. Согласно определению ВОЗ к ЧБД относятся дети, перенесшие более пяти эпизодов ОРИ за год. В США принято считать, что клинически здоровые дети в возрасте от 1 до 3 лет могут переносить до 8 эпизодов ОРИ в год [150]. Согласно критериям А. А. Баранова и В. Ю. Альбицкого к группе ЧБД относят детей, которые болеют ОРИ 4 и более раз в год на первом году жизни; шесть и более раз в год в возрасте от 1 до 3 лет; 5 и более раз в год в возрасте от 3 до 5 лет; 4 ОРИ и более раз в год в возрасте старше 5 лет [16, 32, 33].

По данным Г. А. Самсыгиной, Г. С. Коваль (2009) и других научных коллективов, у здоровых детей максимальная заболеваемость ОРИ отмечается в возрасте от 6 месяцев до 6 лет, составляя в среднем 4–6 заболеваний в год; среди школьников заболеваемость снижается до 2–5, а среди подростков – не превышает 2–4 случая ОРИ на протяжении года [141, 145, 205, 206].

Согласно данным В. Ю. Альбицкого и соавт. [16], удельный вес ЧБД среди детей младшего школьного возраста составляет 20,5%, первых 7 лет жизни – 25,4%, детей до 14 лет жизни – 20,2%.

У часто болеющих детей, согласно данным А. Л. Заплатникова, Н. А. Коровиной (2008), максимальная частота ОРИ регистрируется в возрасте 2–3 лет, наименьшая в 17 лет [88, 122], что совпадает с данными Э. Э. Локшиной, О. В. Зайцевой (2009) – чаще болеют дети в возрасте от 3 до 7 лет, составляя 65% наблюдений [139], и результатами З. С. Макаровой (2005) – наибольшее число ЧБД выявляется в раннем и дошкольном возрасте, составляя от 75% до 50% [147].

Исследования, проведенные Л. И. Захаровой и соавт. (2002), показали, что дети в возрасте 10 лет и старше болеют острыми респираторными заболеваниями в 2–2,5 раза реже, чем дети первых 3 лет жизни [89].

1.2. Факторы, предрасполагающие к частым респираторным инфекционным заболеваниям

Возникновение у детей частых респираторных инфекций является неаддитивным результатом влияния многих как эндогенных, так и экзогенных факторов [4, 7, 56, 72, 95, 111, 140, 185, 195, 201].

Причины частой заболеваемости респираторными инфекциями у детей можно разделить на две большие группы [180]:

1. Причины, связанные с большим числом контактов с потенциальными возбудителями, которые в условиях выраженного изменения иммунного реагирования проявляются в виде очередного эпизода ОРИ (начало посещения детских дошкольных учреждений; неоправданно широкие контакты внутри семьи и семьи с окружающими неоправданное, без соответствующих показаний, назначение антибиотиков и антипиретиков; низкая санитарная культура и дефекты ухода за детьми; неблагоприятные социально-бытовые условия).

2. Причины, связанные с изменением иммунного реагирования организма (неблагоприятные анти- и перинатальные факторы; курение родителей, особенно матерей; предрасположенность к Th₂-типу иммунного ответа и др.).

С патогенетической точки зрения в развитии частых респираторных инфекций у детей доказана взаимосвязь физиологической незрелости иммунитета ребенка и механизма, провоцирующего первые признаки респираторных инфекций, с наличием одного или нескольких факторов риска в окружающей среде [218].

Ю. Г. Антипкин и соавторы [21, 22, 59] выделяют такие предрасполагающие к частым респираторным заболеваниям факторы, как определенная незрелость иммунной системы у детей; неблагоприятная экологическая обстановка в крупных промышленных центрах и городах; низкий уровень санитарной культуры, неблагоприятные социально-бытовые условия; раннее начало посещения детских дошкольных учреждений; недостаточно сбалансированное питание, гипо- и авитаминозы; очаги хронической инфекции в лор-органах и органах брюшной полости; дисбактериоз кишечника; изменения функции желез внутренней секреции; аллергизация организма; частые психоэмоциональные стрессы; назначение необоснованной антибактериальной терапии.

Наследственность имеет большое значение в реализации повышенной индивидуальной чувствительности человека к возникновению, течению и исходам разных заболеваний. Благодаря тесной связи между структурой и функцией HLA, ее роли в иммунном ответе, HLA-гены рассматриваются в качестве маркеров, имеющих патогенетическое значение при многих заболеваниях, в первую очередь при патологических процессах с нарушением иммунитета [44, 74, 124].

Наследственная предрасположенность к повторным респираторным инфекциям у ЧБД была подтверждена результатами эпидемиологического исследования – более 56% ЧБД имеют хотя бы одного родителя с выявленной в детстве повышенной чувствительностью к инфекциям дыхательных путей; в том случае, если оба родителя не были часто болеющими в детстве, данный процент снижается примерно до 9% [126].

В ряде работ доказано существование закономерности между реализацией частоты ОРИ и возрастом ребенка, что обусловлено особенностями местных и общих механизмов защиты в определенные возрастные периоды, при этом наиболее высокая частота ОРИ реализуется на третьем и седьмом годах жизни, совпадая с иммунологическими кризисами этого периода жизни [33, 47, 79, 89, 109].

Существенным фактором, предопределяющим возникновение частых респираторных заболеваний, является социализация ребенка, в частности начало посещения детских дошкольных учреждений [47, 56, 112, 154], что обусловлено особенностями эпидемического процесса, увеличением контактов ребенка, ростом психоэмоциональных нагрузок, реакциями стресса. Критически важным экзогенным фактором риска возникновения частых респираторных заболеваний является сверхранняя социализация – чем раньше ребе-

нок начинает посещать организованные коллективы, тем выше риск частых респираторных заболеваний.

Таким образом, под влиянием различных неблагоприятных факторов у детей с незрелыми защитно-приспособительными механизмами формируется патологический порочный круг: антигенная стимуляция иммунной системы под действием инфекционных агентов приводит не к напряжению иммунитета, а к истощению его резервов, затем к развитию вторичных иммунодефицитных состояний, что способствует рецидивированию патологии и повышению заболеваемости детей.

1.3. Терминология, классификация и критерии диагностики рецидивирующего бронхита у детей

Среди контингента детей, которые часто и длительно болеют респираторными заболеваниями, значительную часть составляют дети с рецидивирующим бронхитом (РБ) [20, 25, 41, 106, 133, 139]. Согласно современным представлениям рецидивирующий бронхит – мультифакторное, экозависимое заболевание, ведущим патогенетическим звеном которого является рецидивирующее воспаление слизистой бронхиального дерева, обусловленное снижением местных факторов защиты и общей иммунологической резистентности организма [23, 143, 146, 191].

Существенным моментом, определяющим терминологическую дискуссию РБ у детей, является вопрос классификации и критериев диагностики. Однако в МКБ-10 выделяют только две формы бронхита: острый и хронический. Выделение РБ в детском возрасте как нозологической единицы в настоящее время в странах СНГ является общепризнанным [20, 41, 133, 146, 152, 197, 213].

В современной классификации бронхолегочных заболеваний у детей при определении РБ учитываются лишь два признака: количество эпизодов острого бронхита в течение года (3 и более раз) и продолжительность сохранения клинических признаков бронхита (2 недели и более) [23, 25, 106, 139, 192, 209]. В Украине разработан протокол диагностики и лечения рецидивирующего бронхита. Согласно ему диагностические критерии рецидивирующего бронхита состоят из симптомов острого (простого) бронхита, повторяющегося 3 и более раз в год [191], которые представлены ниже.

1. Длительное течение обострения (3–4 недели и дольше).
2. Умеренное повышение температуры тела, но чаще в течение 2–4 дней. Может быть длительный субфебрилитет.
3. Длительный (3–4 недели) кашель, который доминирует в клинической картине и имеет самый разнообразный характер (сухой, чаще влажный) грубый. Мокрота имеет слизистый или слизисто-гнойный характер.
4. В период рецидива общее состояние ребенка нарушено мало. Нет признаков дыхательной недостаточности.
5. Перкуторный тон над легкими не изменен.
6. Аускультативно выслушивается жесткое дыхание. Отмечаются сухие или влажные малозвучные средне- и крупнопузырчатые хрипы. Хрипы рассеянные, меняются по характеру и локализации, менее продолжительные, чем кашель.
7. На рентгенограмме грудной клетки наблюдается усиление легочного рисунка, расширение корней легких, которое сохраняется даже в период ремиссии [191].

По данным Ю. Г. Антипкина и соавт. (2008), у 70% детей, больных РБ, к подростковому возрасту отмечается стойкая клинико-функциональная ремиссия, у 20% детей, больных РБ, заболевание приобретает черты «переходной фор-

мы», а у 10% детей, больных РБ с атопией, болезнь трансформируется в бронхиальную астму [20, 25].

Исходы РБ у детей определяются вкладом разнообразных факторов в формирование хронического воспалительного процесса дыхательных путей, и если возможность трансформации РБ в бронхиальную астму у детей является доказанным фактом, то возможность трансформации в хронический бронхит – дискуссионный вопрос до настоящего времени [193, 194].

Эпидемиологические исследования последних десятилетий с использованием современных критериев диагностики позволяют считать, что рецидивирующие бронхиты, особенно обструктивные формы, являются манифестацией бронхиальной астмы [20, 26, 143, 145, 181, 192]. В частности, исследования Р. G. Holt и Р. D. Sly (2002) показали, что у детей с высоким риском формирования бронхиальной астмы имеет место генетический дефект, ассоциированный с поздним постнатальным созреванием функции Th₁ Т-клеток (уменьшение выработки G-интерферона и интерлейкина-12), что ведет к повышению риска развития как атопической сенсibilизации, так и к тяжелым повторным респираторным вирусным инфекциям с поражением нижних дыхательных путей, результатом чего является персистенция воспаления, которая сопровождается ремоделированием дыхательных путей и возникновением гиперреактивности бронхов.

Что касается возможности трансформации РБ у детей в хронический (первичный) бронхит, то в настоящее время не существует единой точки зрения. Большинство авторов подвергают сомнению не только существование первичного хронического бронхита у детей как отдельной нозологической формы, но и возможность трансформации РБ в хронический бронхит, ссылаясь на то, что в детском возрасте не успевают реализоваться факторы риска (ку-

рение, действие поллютантов и др.), которые ответственны за развитие данной формы хронического бронхита [23, 57, 145, 192–194].

Данные о распространенности РБ в разных странах варьируют в пределах от 1,64% до 8,6–9,8% и более, что объясняется не только условиями проживания и особенностями предрасположения, но и различием методологии эпидемиологических исследований, дискусионностью трактовки заболевания [20, 41, 133, 143, 152].

В России, по официальным данным (IKSMED.ru @ 2009), РБ составляет 25,8% в структуре рецидивирующих и хронических бронхолегочных заболеваний, занимая второе место после бронхиальной астмы (57,3%), а распространенность РБ при пересчете контингента детей, состоящих на диспансерном учете, на все детское население России, обслуживаемое поликлиниками, была определена как 2,5 на 1000.

В Украине РБ страдают в среднем три ребенка на 1000 детей в возрасте 1–15 лет [41, 106, 133, 145, 152, 209], хотя в разных источниках последних 5–10 лет констатируется, что распространенность РБ может составлять 7 на 1000 детского населения, при этом наибольшая распространенность РБ приходится на ранний возраст. Так, по данным Ю. Г. Антипкина и соавт. (2003–2008), распространенность РБ составляет от 2 до 4 на 1000 детей в возрасте от 1 года до 15 лет (в среднем 2,5 на 1000 детей); с возрастом же удельный вес РБ в структуре респираторной патологии уменьшается, занимая 2,3% среди детей младше 3 лет, 7,14% детей дошкольного и 2,56% школьного возраста [20, 23, 25]. По данным Р. В. Артамонова (2008), в основном РБ болеют дети первых 5 лет жизни, при этом частота регистрации РБ у детей 2–3 лет составляет 40–50 на 1000, а у детей в возрасте от 4 до 6 лет 50–75 на 1000 детского населения [26].

1.4. Факторы, предрасполагающие к развитию рецидивирующего бронхита

Многофакторность развития РБ у детей широко обсуждается в научной литературе. Основными факторами риска развития РБ у детей выделены: генетическая предрасположенность к респираторным заболеваниям и их длительному течению; неблагоприятные экологические факторы, климатические и социальные условия; инфицирование ассоциацией возбудителей и их персистенция со снижением преимущественно местной реактивности бронхов; неэффективность эвакуаторной способности бронхиального дерева [26, 41, 106, 133, 143, 145, 198].

По данным Ю. Г. Антипкина и соавт. [20, 23, 25], вероятность развития РБ определяют экопатология; наследственная предрасположенность; транзиторные или постоянные нарушения иммунного статуса; снижение факторов местного иммунитета; искусственное вскармливание до года и нерациональное питание в старшем возрасте; низкий социальный статус семьи; раннее начало заболевания и наличие тяжелой перенесенной инфекции в раннем возрасте; нерациональное лечение, в т. ч. использование антибиотиков; наличие хронических очагов инфекции и сопутствующей патологии бронхов; низкие показатели физического развития; курение активное и пассивное.

Особое значение в этиопатогенезе РБ имеет персистенция вирусов, особенно если длительность вирусемии составляет 2–3 месяца [26, 209]. Респираторные вирусы, нарушая барьерные функции слизистой оболочки дыхательных путей, снижают местную и общую иммунологическую резистентность организма и тем самым создают предпосылки для возникновения повторных ОРВИ [20]. Взаимосвязь между течением респираторной вирусной инфекции и реализацией рецидивов бронхита подтверждена нарастанием титра противови-

русных антител в течение болезни, при этом РБ чаще всего ассоциируется с наличием адено- и РС-вирусов, вирусом парагриппа [26].

По данным разных авторов, у детей младшего возраста с РБ преобладают вирусно-вирусные и вирусно-бактериальные ассоциации (вирус простого герпеса, цитомегаловирус, аденовирус, вирус парагриппа, гемофильная палочка, золотистый стафилококк, пневмококк), реже выявляется атипичная флора и достаточно редко у детей в возрасте 3–8 лет РБ развивается на фоне инфицирования ВЭБ. У детей дошкольного и школьного возраста с РБ преобладают хламидия и микоплазма, кокковая и грамотрицательная флора [197, 209].

Течение РБ само ограниченное. Так, почти у трети больных рецидивы обычно прекращаются к школьному возрасту, а у детей с хронической лор-патологией – до 7–9 лет [26].

Среди факторов, имеющих значение в формировании РБ у детей, определенное место занимают генетические и конституциональные факторы, семейная предрасположенность [126, 134, 154, 192].

Известно, что формированию измененной реактивности могут способствовать не только генетические факторы [17, 24, 42, 61, 96], но и перинатальные повреждения плода [77, 114, 128, 182], а также неблагополучие в постнатальном периоде [22, 29, 44, 112].

Мы разделяем мнение ряда авторов о том, что неоднократно перенесенные заболевания органов дыхания на первом году жизни в последующем способствуют формированию частой респираторной заболеваемости и РБ [20, 29, 56, 84, 182, 192, 193].

По данным литературы, у детей с РБ к школьному возрасту формируются очаги хронического воспаления лор-органов (тонзиллиты, синуситы), что усугубляет состояние местного иммунитета слизистых верхних дыхательных путей и способствует рецидивированию бронхита. Преобладание в структуре

лор-патологии хронического тонзиллита следует рассматривать в контексте того, что небные миндалины являются одним из образований целостной лимфоидной системы и принимают активное участие в формировании местных и общих защитных реакций (синтез лизоцима, интерферона, секреторного IgA), а лимфоидные клетки небных миндалин способны практически ко всем реакциям клеточного иммунитета [41, 93, 94, 148, 159, 173].

1.5. Состояние местного и системного иммунитета

Созревание иммунной системы происходит постепенно, подвергаясь беспрерывной тренировочной нагрузке со стороны внешней среды [6, 56, 79, 99, 109]. При слишком высокой частоте возникновения инфекций иммунная система не успевает адекватно реагировать на антигенную стимуляцию, адаптивные возможности организма истощаются или находятся в состоянии постоянного функционального напряжения [29, 47, 72, 160].

Согласно концепции, предложенной Патриком Холтом в 2001 году, многие хронические заболевания взрослых являются результатом нарушения созревания иммунной системы в детстве, а повышенная частота ОРИ и формирование хронических воспалительных процессов респираторного тракта сопровождаются нарушениями иммунной реактивности. Однако многочисленные исследования иммунного статуса у ЧБД [8, 9, 76, 111, 170, 187, 213] показали наличие преходящей функциональной нестабильности иммунитета, которая повышает их восприимчивость к инфекции и только в том случае, когда частота ОРИ превышает порог толерантности иммунной системы, адекватного восстановления функциональных характеристик иммунной системы не происходит [20, 92].

Литературный обзор исследований, проведенных в Европе у детей с рецидивирующими респираторными инфекциями еще в конце прошлого столетия,

показал, что самые частые описания снижения иммунитета выглядели следующим образом: *дефицит IgA* (абсолютная недостаточность IgA < 5 мг% регистрировалась в 2,5–16% случаев. Снижение уровня IgA наблюдается в 8,8–22% случаев); *нарушение клеточно-опосредованного иммунитета* (вариабельные, но значительные количественные и качественные отклонения: недостаток Т-лимфоцитов, изменения субпопуляций лимфоцитов до 50% в изученных случаях, недостаточность ответа на митогены, что может быть объяснено медленным восстановлением численности Тлимфоцитов после перенесенной ОРВИ у ЧБД по сравнению со здоровыми детьми); *снижение хемотаксиса нейтрофилов* (наблюдалось от 66% до 31% случаев (учитывая, что эти дети обследовались в состоянии здоровья, но без учета времени, прошедшего после последней инфекции, данный фактор считается больше побочным эффектом, обусловленным снижением выработки лимфокинов, вносящих вклад в хемотаксис нейтрофилов, чем истинной недостаточностью нейтрофилов); *недостаточная выработка интерферона* (что обуславливает слабый ответ на вторжение в организм вируса).

Изучение Л. С. Намазовой и соавт. (2006) особенностей иммунологического реагирования детей крупных городов Российской Федерации показало, что у ЧБД, независимо от места проживания, имеются изменения цитокинового статуса, выражающиеся в повышении концентрации IL-4, IL-8 и снижении содержания ИФН-γ.

По данным Н. А. Коровиной и соавт. у ЧБД при исследовании лимфоцитов и их рецепторов обнаружены изменения клеточного иммунитета: резкое повышение экспрессии рецепторов индукции апоптоза (CD95) лимфоидных клеток, снижение уровня общих В-лимфоцитов (CD20) и активированных CD8 (CD8 DR+), а также уменьшение экспрессии молекул адгезии (CD54, CD11b). Полученные данные о высокой экспрессии рецепторов индукции апоптоза в

периоде ремиссии у ЧБД позволяют интерпретировать данный факт как защитный механизм для уменьшения продукции IgM (ЧБД в период ремиссии характеризуются высоким уровнем IgM при нормальных значениях IgG и IgA), или же данные изменения свидетельствуют о наличии очагов хронической инфекции в организме ребенка, что требует выработки соответствующего пула антител (IgM) [88, 122].

Цитокиновый статус ЧБД в период ремиссии ОРВИ, по данным литературы [9, 18, 111, 239], характеризуется повышением спонтанной гиперпродукции IL-2 при одновременном снижении содержания активированных Tсупрессоров (CD8 DR+), а также концентрации IL-4, IL-6. Нарушение фагоцитоза диагностируется у 81,3% ЧБД, при этом все показатели фагоцитарной активности достоверно снижены. В интерфероновом статусе ЧБД показатели сывороточного интерферона сохраняются в пределах нормы в 100% случаев, интерферона- α – в 65,6%, а интерферона- γ – в 26,9% [88, 122].

Возникновение воспалительного процесса сопровождается мобилизацией различных иммунологических факторов макроорганизма. От степени выраженности их реакции в большей мере зависит дальнейшее течение и исход заболеваний органов дыхания [72, 109, 134, 192].

Разнообразие и многочисленность возбудителей инфекционных заболеваний, с которыми перманентно сталкивается слизистая оболочка респираторного тракта (в среднем городской житель вдыхает не менее 10^4 – 10^5 различных микроорганизмов), предполагает наличие сложной, мультифакториальной организации локальной защиты респираторного тракта[3]. Ее основными структурно-функциональными компонентами, выполняющими определенные задачи, считают механический барьер, системы врожденной неспецифической защиты и специфического иммунитета. Характеризуя кратко противoinфекционную защиту респираторного тракта, можно отметить, что механический

барьер органов дыхания обусловлен физически непрерывным слоем эпителиальных клеток, постоянно возобновляемых слизевым покрытием, которые пространственно разобщают внутреннюю среду организма и инфекционные агенты эвакуаторной деятельностью реснитчатого эпителия, трахеобронхиального дерева, кашля. Врожденная неспецифическая защита бронхолегочной системы организована высококоординированной деятельностью эпителиоцитов, макрофагов, альвеолярных макрофагов, нейтрофилов, дендритных клеток, эозинофилов и других клеток, которые участвуют в развитии процесса воспаления, элиминации инфекционных агентов, синтезируют биологически активные вещества с выраженной противобактериальной, противогрибковой, противовирусной активностью. Система специфического иммунного ответа распознает инфекционные агенты, продукты их жизнедеятельности, которые несут определенные антигенные структуры, и формирует приобретенный иммунитет [3].

Кооперация механизмов механического барьера, врожденной неспецифической защиты и специфического иммунного ответа направлена на рекогницию, локализацию, киллинг и элиминацию инфекционных агентов для поддержания относительной стерильности респираторного тракта. Нарушение функции любого компонента системы защиты органов дыхания может привести к возникновению повторных, частых острых респираторных инфекций, развитию хронических форм заболевания органов дыхания, сопровождающихся формированием деформаций бронхиального дерева, пневмосклероза, эмфиземы легкого [3].

В защите респираторного тракта человека от инфекционных агентов важную роль играют опсонизирующие протеины – маннозосвязывающий лектин (MBL) и фиколины, которые, взаимодействуя с внешней мембраной бактерий, грибов и поверхностных гликопротеинов вирусов, без участия антител активи-

руют систему комплемента, вызывающую осмозис инфекционных агентов. Уровень продукции MBL и, вероятно, фиколинов предопределяет процессы саногенеза инфекционно-воспалительных заболеваний респираторного тракта. Дальнейшие исследования позволят определить значение саногенетического вклада данных коллектинов в процесс выздоровления при различных конкретных заболеваниях органов дыхания. Внедрение в практику процедуры определения гаплотипа MBL2 позволит провести ранние мероприятия по модификации образа жизни, направленной на предупреждение развития инфекционных заболеваний [7]. Механизмы врожденной неспецифической защиты выполняют первичную и немедленную защиту респираторного тракта от инфекционных агентов в отличие от специфического иммунитета, которому для реализации своего действия, учитывая время, требуемое для клональной генерации Т- и В-лимфоцитов с релевантными специфическими рецепторами, и продолжительность дифференцировки эффекторных клеток, необходимо от 4 до 7 суток [6].

Важными местными факторами защиты респираторного тракта является секретируемая бокаловидными клетками и эпителиоцитами слизи, в состав которой входят обладающие антибактериальной активностью лизоцим, лактоферрин, секреторный иммуноглобулин А (sIgA) и бактерицидные вещества бронхиального секрета: лизоцим, интерферон, лактоферрин, трансферрин, α -1-антитрипсин а также альвеолярные макрофаги и сурфактант легких, который также способствует механическому удалению частиц, защищая бронхи и легкие от внешних агентов [27, 93, 94, 116].

Лизоцим (Lyz) – щелочной фермент с молекулярной массой 14kDa, который находится преимущественно в неактивном состоянии в первичных и вторичных гранулах нейтрофилов и продуцируется преимущественно клетками серозных подслизистых желез и (в меньшей степени) эпителиоцитами слизи-

стой оболочки респираторного тракта, нейтрофилами, макрофагами, моноцитами [3]. Концентрация Lyz в секрете респираторного тракта колеблется от 0,1 до 1 мг/мл. Наиболее высокая концентрация лизоцима в бронхиальном секрете характерна для детей до 3-летнего возраста [160]. Lyz проявляет бактериостатическую и бактерицидную активность преимущественно к грамположительной кокковой флоре, в то время как на грамотрицательную флору влияет опосредованно, в частности как синергист лактоферрина, комплемента и SLPI [242], а также обладает противогрибковыми свойствами, гидролизуя N-гликозиды поверхности мембраны грибов [38]. Lyz обладает иммуномодулирующим действием за счет фрагмента Thr-Leu-Lys-Arg, который индуцирует фагоцитоз и хемотаксис лейкоцитов, активирует репарацию слизистых оболочек и способен ингибировать лимфобластогенез [3, 11].

Одной из возможных причин развития частых респираторных заболеваний и РБ многие авторы считают врожденные или транзиторные нарушения местного иммунитета респираторного тракта, в частности недостаточность SIgA, который создает пространственное затруднение в процессе прикрепления инфекционного агента к рецептору клетки, агглютинирует бактерии, нейтрализует бактериальные токсины, осуществляет бактериолизис в присутствии лизоцима и комплемента, предохраняя макроорганизм от возможности инфицирования [11, 93, 160, 173].

Система местного иммунитета, морфологическим субстратом которой является лимфоидная бронхиальная ткань (BALT), лимфоидная интерстициальная ткань (GALT), фолликулы слизистых оболочек респираторного и пищеварительного трактов, функционирует как единая авторегенераторная организация и имеет достаточную автономность от системного иммунитета [3, 94, 148, 160]. Ответ местного иммунитета кишечника отличается от системных реак-

ций иммунной системы. Одним из основных отличий является участие в иммунном ответе клеток интестинального эпителия.

Эпителий слизистой оболочки играет одну из ведущих ролей в развитии ответа механизмами местного иммунитета, продуцируя многие цитокины, включая интерлейкин-7R, интерлейкин-8, А-фактор некроза опухоли, моноцитарный хемотаксический фактор-1, стимулирующий гранулоцитомакрофагальный фактор и другие. Реакция интестинального эпителия на воздействие бактериальных патогенных факторов в связи с тем, что он постоянно находится в бактериальном окружении кишечной микрофлоры, достаточно специфична.

В иммуноглобулиновом спектре секретов – слезах, слюне, назальной и трахеобронхиальной жидкостях, в кишечном содержимом, желчи, панкреатическом соке, в молозиве, в секретах мочеполового тракта – человеческого организма преобладающим иммуноглобулиновым классом является IgA. На долю продуцирующих IgA клеток – плазмоцитов в собственной пластинке кишечной слизистой оболочки приходится более 80% всей популяции, что значительно превышает их содержание в лимфатических узлах и селезенке. Непосредственным первичным стимулом пролиферации синтезирующих IgA клеток в кишечной слизистой оболочке являются микробные антигены.

В местном специфическом иммунном ответе, кроме SIgA, важное значение имеют иммуноглобулины класса G, M, E. Однако данные о наличии IgG в секретах достаточно противоречивы. Так, Н. У. Renolds (1978), W. W. Merrill, E. P. Amendo и соавт. полагают, что местный синтез IgG не происходит, в то время как Р. Brandtzaer, Н. Pryndz придерживаются мнения о существовании местного синтеза IgG.

Считают, что IgG играют значительную роль в реализации иммунологической защиты в дистальных отделах респираторного тракта. Имеются данные

том, что секреторные антитела класса G стимулируют функцию альвеолярных макрофагов.

Установлено, что при недостаточной продукции SIgA происходит повышение концентрации IgM в секретах, который, соединяясь с SCкомпонентом, осуществляет защитную функцию, присущую SIgA. Иммуноглобулин E участвует в регуляции проницаемости мембранных структур, в том числе и эпителия сосудов.

Уровень IgA у человека меняется (уменьшается) в зависимости от его возраста, факторов внешней среды и на фоне болезней. У здоровых детей в возрасте от 0 до 3 лет уровень IgA в слюне составляет 370–670 мг/л, а с 8 лет и у здоровых взрослых этот уровень снижается до 115,3–299,7 мг/л [91].

Показано, что у детей от 1 до 3 мес средняя концентрация IgA в 2,8 раза ниже содержания IgA, в возрасте от 1 до 11 мес частота обнаружения IgA составляет 78%. Уровень продукции секреторных иммуноглобулинов в интестинальном регионе зависит от возраста ребенка. Постепенно с увеличением возраста наблюдается снижение концентрации IgA. Так, у детей в возрасте от 3 до 6 лет концентрации IgA ниже более чем в 10 раз, чем в первые 3 мес жизни. Наличие IgM у детей первого года жизни обнаруживается в 2/3 случаев и с увеличением возраста ребенка наблюдается снижение его концентрации [99, 109].

В патогенезе рецидивирующих форм бронхита рядом авторов среди иммунологических нарушений у детей отмечены снижение уровня секреторных IgA, фиксированных на слизистых, и локально синтезированных IgM и IgG, недостаточность фагоцитарной функции, низкий уровень специфического иммунитета к вирусным и бактериальным агентам или полное его отсутствие.

Исследования последних лет показали, что уровень IgA может иметь прогностическую значимость в оценке состояния здоровья населения при массовых

обследованиях – снижение IgA может указывать на недостаточность функции местного иммунитета или может быть связан с угнетающим действием вирусов на его синтез или истощением его продукции при чрезвычайно высокой потребности в условиях частого возникновения вирусных инфекций, а его повышенное количество – на дисбаланс в иммунной системе.

1.6. Особенности микробного биоценоза кожи и кишечника

Организм человека и населяющие его микроорганизмы – это единая экосистема. Сегодня нормальную микрофлору рассматривают как совокупность множества микробиоценозов, которые характеризуются определенным видовым составом и занимают тот или иной биотоп в организме. Сформировавшийся микробиоценоз существует как единое целое, как сообщество объединенных пищевыми цепями и связанных микроэкологией видов [43, 127, 129, 166]. В любом микробиоценозе различают постоянно встречающиеся виды микроорганизмов – характерные (индигенная, автохтонная флора), добавочные и случайные – транзиторные (аллохтонная флора) [39, 120, 153, 157, 204]. Совокупность микробных биоценозов, встречающихся в организме здоровых людей, составляет нормальную микрофлору человека, которую рассматривают как самостоятельный экстракорпоральный орган с характерным анатомическим строением (биопленка) и определенными функциями. Микроорганизмы, составляющие нормальную микрофлору, образуют четкую морфологическую структуру – биопленку, толщина которой колеблется от 0,1 до 0,5 мм. Биопленка представляет собой полисахаридный каркас, состоящий из микробных полисахаридов и муцина, который продуцирует клетки макроорганизма. В этом каркасе иммобилизованы микроколонии бактерий – представителей нормальной микрофлоры, которые могут располагаться в несколько слоев. В состав нормальной микрофлоры входят как анаэробные, так и аэроб-

ные бактерии, соотношение которых в большинстве биоценозов составляет 10:1–100:1 [150, 153].

Установлено, что нормальная микрофлора обладает достаточно высокой видовой и индивидуальной специфичностью и стабильностью [43]. Общий генофонд присутствующей в нашем организме микрофлоры насчитывает 400 тыс. генов, что в 12 раз превышает размер генома человека. Столь большой их набор определяет и колоссальную функциональную активность микроорганизмов, участвующих в регуляции многих физиологических иммунных реакций, обеспечивающих защиту организма от заболеваний, включая инфекционные.

Нормальная микрофлора отдельных биотопов различна, но подчиняется ряду основных закономерностей:

- она представлена несколькими видами, среди которых выделяют доминантные виды и виды-наполнители;
- преобладающими являются анаэробные бактерии;
- она образует биопленку;
- нормальная микрофлора достаточно стабильна.

Вся нормальная микрофлора человека подразделяется на резидентную (постоянную), составляющую до 90% присутствующих в организме микробов, факультативную – менее 9,5% и транзиторную (случайную) – до 0,5%. Около 20% микроорганизмов от общего числа обитает в полости рта (более 200 видов), 18–20% приходится на кожные покровы, 15–16% – на глотку, 2–4% на урогенитальный тракт у мужчин и примерно 10% на вагинальный биотоп у женщин, а больше всего микроорганизмов (до 40%) – в желудочнокишечном тракте [157].

Формирование качественного и количественного состава нормальной микрофлоры регулируется сложными антагонистическими и синергическими от-

ношениями между отдельными ее представителями в составе биоценозов [43, 127, 195, 204].

Заселение бактериями различных областей тела начинается в момент рождения человека и продолжается на протяжении всей его жизни [153, 179, 204, 208]. В первые часы и дни жизни ребенка лимфоидная ткань получает мощную стимуляцию заселяющейся микрофлорой, вследствие чего начинает немедленно нарастать количество интраэпителиальных лимфоцитов, иммуноглобулин-продуцирующих клеток, как в лимфоидных фолликулах, так и в собственной пластинке, и в значительной степени повышается концентрация сывороточных иммуноглобулинов. Иммунные эффекты индигенной молочной кислоты микрофлоры, созревание и рост кишечного эпителия тесно связаны с составом и биоактивностью грудного молока, в котором обнаружены нуклеотиды, sIgA-антитела, IL-10, тромбоцит-активирующий фактор, трансформирующий фактор роста, лактоферрин, вазоактивный интестинальный пептид, соматостатин, эпителиальный и инсулиноподобный факторы роста, цитокины, пролактин, олигосахариды. Олигосахариды входят в структуру клеточной мембраны млекопитающих, являются рецепторами для антител, токсинов, гормонов, патогенов и вирусов и могут блокировать связывание специфических патогенов со структурами рецепторов на поверхности клетки, ингибировать колонизацию и рост патогенных факторов в течение всего периода грудного вскармливания младенца [157].

Наличие широкого спектра олигосахаридов [164] и глюкоконъюгатов в женском молоке может представлять главный механизм, посредством которого грудное вскармливание защищает новорожденных от кишечных и других патогенов в течение периода становления микрофлоры кишечника. Олигосахариды грудного молока, проходя через весь кишечник ребенка, вскармливаемого грудью, защищают от повреждения слизистую оболочку на всем протя-

жении ЖКТ, а специфические олигосахариды грудного молока действуют как противовоспалительные компоненты и таким образом уменьшают частоту воспалительных заболеваний у детей, находящихся на грудном вскармливании.

Формирование микробиоценоза кишечника определяется множеством факторов, среди которых ключевое значение имеют как генетические, способ рождения, микрофлора матери, так и состав грудного молока, прием про- и пребиотиков, а также неоправданно широкое использование антибиотиков и биопрепаратов.

К наиболее значимым локальным и системным эффектам кишечной микробиоты организма человека относятся трофические и энергетические функции: тепловое обеспечение организма, энергообеспечение эпителия, регулирование перистальтики кишечника, детоксикация и выведение экзогенных и эндогенных субстратов и метаболитов, поддержание ионного гомеостаза организма, образование сигнальных молекул, в том числе нейротрансмиттеров, стимуляция иммунной системы, стимуляция местного иммунитета, образование нормальных иммуноглобулинов, обеспечение цитопротекции и колонизационной резистентности, повышение резистентности эпителиальных клеток к мутагенам (канцерогенам), ингибирование роста патогенов и адгезии патогенов к эпителию, «перехват» вирусов, поддержание физико-химических параметров гомеостаза преэпителиальной зоны, поставка субстратов глюконеогенеза и липогенеза, участие в противоопухолевом надзоре, синтез и поставка организму витаминов [43].

Нормальная микрофлора характеризуется анатомическими особенностями – каждая экологическая ниша имеет свой видовой состав. Некоторые биотопы стабильны по своему составу, а другие (транзиторная микрофлора) постоянно меняется в зависимости от внешних факторов. В норме многие

ткани и органы здорового человека свободны от микроорганизмов, то есть являются стерильными. К ним относятся внутренние органы, головной и спинной мозг, альвеолы легких, внутреннее и среднее ухо, кровь, лимфа, спинномозговая жидкость, матка, почки, мочеточники и моча в мочевом пузыре. Это обеспечивается наличием неспецифических клеточных и гуморальных факторов иммунитета, препятствующих проникновению микробов в эти ткани и органы [43, 127, 157].

На всех открытых поверхностях и во всех открытых полостях формируется достаточно стойкая микрофлора, специфичная для данного органа, биотопа или его участка – эпитопа. Наиболее богаты микроорганизмами ротовая полость, толстый кишечник, верхние отделы дыхательной системы, наружные отделы мочеполовой системы и кожа, особенно ее волосистая часть.

Одним из механизмов, которые определяют сохранение постоянства внутренней среды организма, является функционирование его нормальной микрофлоры. Микроэкологическая система кожи и пищеварительного тракта представляет собой открытый биоценоз. Рождение ребенка сопровождается естественной колонизацией его кожи и слизистых оболочек, сообщающихся с внешней средой, формируя микроэкологическую систему организма [153, 179, 204, 208].

Исследование микрофлоры кожи представляет значительный интерес, по крайней мере, с двух позиций: во-первых, количественный и качественный состав микрофлоры кожи определяет состояние общих защитных сил детского организма; во-вторых, кожа – как экологическая ниша и барьер – наряду с органами дыхания и пищеварения формирует бассейн обитания как сапрофитной, так и условно-патогенной микрофлоры.

Обычно на коже преобладают грамположительные бактерии. В норме типичными обитателями кожи являются различные виды *Staphylococcus* (в частно-

сти, *S. Epidermidis*), *Micrococcus*, *Propionibacterium*, *Corynebacterium*, *Brevibacterium*, *Acinetobacter*. Представители рода *Corynebacterium* иногда составляют до 70% всей кожной микрофлоры. Некоторые виды образуют липазы, разрушающие выделения жировых желез. *S. aureus* является условно патогенным микроорганизмом биоценоза кожи. Основные зоны колонизации – эпидермис (особенно роговой слой), кожные железы (сальные и потовые) и верхние отделы волосяных фолликулов. Микрофлора волосяного покрова идентична микрофлоре кожи [43].

В связи с малым количеством работ по изучению микробной обсемененности кожи у детей с заболеваниями органов дыхания мы сочли обоснованным провести эти исследования у детей с РБ. Нарушение микроэкологии на самых ранних этапах постнатального развития предeterminирует высокую вероятность возникновения отдаленных неблагоприятных последствий. По данным Л. И. Чернышовой, только у 30% новорожденных отмечается нормально сформированная микрофлора слизистых оболочек, а результаты исследования Е. М. Лукьяновой, Ю. Г. Антипкина показали, что у новорожденных и детей раннего возраста за пять лет (с 2000 по 2004 гг.) рост контаминации кишечника энтерококками в высоких концентрациях увеличился в 4,5 раза.

Известно, что представители нормальной микробной флоры вступают в тесный и специфический контакт с эпителиоцитами слизистых оболочек [127], который для лактобацилл обусловлен действием фактора стимулирующего агрегацию, для *Escherichia coli* опосредован действием фактора колонизации, образуя на их поверхности клеток микробный биослой, обуславливая формирование колонизационной резистентности. При колонизации бактерии *Escherichia coli* вступают во взаимосвязь с антигенами главного комплекса гистосовместимости, экспрессированных на поверхности клеточных мембран.

Состав микробной флоры кишечника характеризуется относительной стабильностью в качественном и количественном отношении, особенно преобладающих ее представителей – бифидо- и колифлоры [39, 157]. Многочисленные исследования показали, что бифидобактерии составляют большую часть как полостной, так и флоры слизистых оболочек, с которыми она находится в тесной ассоциативной связи. У детей различают 3 вида бифидобактерий: *B. bifidum*, *B. longum*, *B. infantis*. Среди лактобацилл различают 12 видов [39, 43, 204]. Рост колонии бифидобактерий стимулирует бифидус-фактор – 2-амино-3-карбокси-1,4-нафтохинон, рост колонии *E. Coli* находится в высокой зависимости от рибосомальной активности так называемого г-фактора [39, 157].

Нормальная микрофлора, кооперируясь с организмом хозяина, играет существенную роль в обеспечении так называемой колонизационной резистентности – совокупности механизмов, придающих индивидуальную стабильность нормальной микрофлоре и обеспечивающих предотвращение заселения хозяина посторонними микроорганизмами [120, 204].

Известно, что лактобациллы в процессе нормального метаболизма образуют молочную кислоту (лактобактерии могут размножаться при pH 3,8), под действием которой погибают представители патогенной микрофлоры, исключая *Klebsiella oxytoca*. В процессе жизнедеятельности лактобацилл также образуется перекись водорода, и продуцируются вещества с антибиотической активностью – лизоцим, лактоцидин, лактолин, М6-протеин и этанол, подавляющий рост грибов [43, 127, 129, 157]. Лактобациллы являются вторым основным микробиологическим звеном формирования колонизационной резистентности открытых полостей организма.

Нормальная микрофлора кишечника вызывает антигенное раздражение слизистой кишечника, потенцируя включение механизмов системного и локаль-

ного иммунитета: повышается синтез IgE, пропердина, комплемента, лизоцима. Слизь, содержащая секреторный IgA, защищает слизистую оболочку ЖКТ от деградации макромолекул, физической и химической агрессии, а также от атак микробов, бактериальных токсинов и паразитов. Секреторный IgA, оказывая бактерицидное действие, выполняет роль главного «чистильщика» слизистой оболочки ЖКТ [127, 157].

Бифидобактерии участвуют в формировании иммунологической реактивности, стимулируя лимфоидный аппарат, синтез иммуноглобулинов, способствуя увеличению уровня пропердина и комплемента [43, 157]. На фоне снижения количества бифидобактерий повышается проницаемость эпителиального барьера кишечника для макромолекул пищи и снижается уровень секреторного IgA. Недостаток последнего способствует повышенному риску атопии [39]. Существует связь между составом микрофлоры и зрелостью иммунного ответа у детей, так как его реализация обусловлена влиянием бактерий на дифференцировку Т-лимфоцитов в Пейеровых бляшках [157].

Обобщая вышеизложенное, можно сказать, что микробиологический фенотип человека формируется под влиянием генотипических особенностей и факторов среды, а взаимосвязь между состоянием резистентности организма к инфекционным агентам и микробиоценозом организма носит неоднозначный характер. Сегодня существуют доказательства определяющей роли местных и системных механизмов иммунной системы в регуляции микробного гомеостаза макроорганизма [46, 157], что определяет значимость изучения особенностей микробной колонизации, в формировании которой превалирует случайная компонента, создающая необходимые условия для становления иммунитета как в ранний неонатальный период, так и в последующие возрастные периоды детства [120, 204].

ГЛАВА II. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О РЕЦИДИВИРУЮЩИХ БРОНХИТАХ.

2.1. Некоторые вопросы этиологии, факторы риска и патогенеза РБ у детей

Болезни органов дыхания в настоящее время занимают одно из лидирующих мест в структуре детской заболеваемости и остаются актуальной проблемой педиатрии. Одним из наиболее распространенных поражений нижних дыхательных путей являются бронхиты, которые развиваются у 50 % детей [12, 16, 20].

Распространенность рецидивирующего бронхита (РБ) составляет 16,4 случаев на 1 000 детей [9]. Так, в возрасте 3-6 лет она выше в 5-6 раз, чем в благоприятных районах, достигая 250 случаев на 1 000 детей [2, 11, 26].

Согласно современным представлениям, РБ - мультифакторное, экозависимое заболевание, ведущим патогенетическим звеном которого является рецидивирующее воспаление слизистой бронхиального дерева, обусловленное снижением местных факторов защиты и общей иммунологической резистентности организма, в ответ на инфекционные, аллергические, токсические, физические и нейрогуморальные воздействия, формирующее гиперреактивность дыхательных путей. Важно отметить, что повторные эпизоды бронхообструктивного синдрома, сопровождающего респираторные вирусные инфекции, как правило, формируют бронхиальную гиперреактивность, что определяет возможность фенотипической реализации бронхиальной астмы у детей раннего возраста [4, 30].

Бронхит как самостоятельная нозологическая форма в патологии детского возраста был выделен во второй половине XX века, которая ознаменовалась более благоприятными социально-экономическими условиями жизни обще-

ства и широким внедрением функциональных методов исследования в практику. Группировали бронхиты по генезу, клинической форме, этиологии, локализации, по характеру воспалительного процесса. Определяя бронхит по клинической форме как «острый», «рецидивирующий» или «хронический», имели в виду не только временные параметры бронхита, но и главным образом его клиническую характеристику, отражая не только характер начала и длительность заболевания, сколько особенности патологического процесса, лежащего в основе каждого из них [6, 18].

Острым бронхитом (J20.0-J20.9), согласно современной классификации, называется острое воспаление слизистой оболочки бронхов, вызываемое различными инфекционными, реже физическими или химическими факторами, которое клинически проявляется кашлем, диффузными сухими и разнокалиберными влажными хрипами в легких без специфических рентгенологических признаков.

Острый обструктивный бронхит протекает с синдромом бронхиальной обструкции, характеризуется преимущественным поражением мелких бронхов, чаще на фоне острой респираторной вирусной инфекции. Проявляется экспираторной одышкой, шумным свистящим дыханием, рассеянными сухими и разнокалиберными влажными хрипами в легких. Рентгенологически выявляется усиление легочного рисунка, а также признаки вздутия легочной ткани при отсутствии инфильтративных и очаговых теней в легких.

Повторные эпизоды острого бронхита, диагностируемые 2-3 и более раз в год, преимущественно на фоне респираторных вирусных инфекций, определяются как РБ (J40.0). Клинические и рентгенологические проявления в период заболевания соответствуют признакам острого бронхита [11, 21].

В зарубежной литературе повторяющиеся в течение года эпизоды острого бронхита у детей преимущественно дошкольного возраста получили название рекуррентных (recurrent), то есть повторных заболеваний [16, 17].

В современной классификации подчеркивается, что РБ встречается, как правило, у детей первых 4-5 лет жизни. По данным многих авторов, эта нозология наиболее часто регистрируется в возрасте до 7 лет [16, 17, 21, 23].

В основе возрастного ограничения лежат особенности респираторной и иммунной системы, которые в значительной степени связаны с процессами их развития и созревания. По данным литературы, в первые годы жизни ребенка происходят интенсивные процессы роста и дифференцировки элементов легочной ткани и к 6-7 годам морфогенез считается завершенным [3, 16].

В возрасте 1-6 лет происходит переориентация иммунного ответа на инфекционные антигены. Недостаточность системы местного иммунитета и некоторые другие возрастные особенности иммунной системы организма ребенка являются факторами, обуславливающими более высокую чувствительность детей младшего возраста к инфекциям [8, 18, 19, 24].

Биоценоз верхних дыхательных путей и кишечника у малышей также находится в процессе становления. Причем микробный пейзаж весьма нестабилен, полиморфен, зависим от окружающей среды и меняется с возрастом ребенка, приближаясь к таковому у взрослого человека только к 5-8-летнему возрасту [18].

У малышей при респираторных инфекциях нередко вовлекаются и нижние дыхательные пути с развитием синдрома бронхиальной обструкции, который определяет тяжесть состояния ребенка и часто является причиной госпитализации в стационар. По литературным данным, частота выраженных клинических признаков бронхообструкции при РБ составляет 70-80 % [20]. Впоследствии у значительного числа детей (у 54 %) возможны повторные эпизоды

обструктивного бронхита, которые обусловлены повышенной гиперреактивностью бронхов [13] и определяются как РБ (J40.0), согласно современной классификации бронхолегочных заболеваний у детей.

В связи с тем, что бронхообструктивный синдром встречается при разнообразной патологии, то есть является универсальным для некоторых нозологий, необходимо в каждом конкретном случае по возможности решить вопрос об основном заболевании. Учитывая, что верификация диагноза у детей раннего возраста сложна, данная нозология в результате гипердиагностики стала собирательным понятием. Принимая во внимание отсутствие в МКБ 10 диагноза «рецидивирующий бронхит», данная нозология стала дискуссионной при принятии современной классификации бронхолегочных заболеваний у детей [20]. Однако в МКБ-10 выделяют только две формы бронхита: острый и хронический. Выделение РБ в детском возрасте как нозологической единицы в настоящее время в странах СНГ является общепризнанным [20, 41, 133, 146, 152, 197, 213].

Опираясь на зарубежную литературу, выделяют фенотипы, имеющие как клиническое, так и прогностическое значение. По дебюту и продолжительности различают транзиторную обструкцию, которая наблюдается у детей только первые три года жизни, и персистирующую, которая наблюдается в первые 6 лет жизни. Развитие обструктивного бронхита у детей после трех лет жизни считается поздним началом и разделяется на атопический и неатопический фенотип, то есть в сочетании с атопией и без нее [3, 4, 37].

Анализ полученных при длительном наблюдении сведений показал, что у детей с транзиторной обструкцией легочная функция изменена с рождения, еще до первого эпизода. Риск развития бронхиальной астмы у них не велик. Напротив, у детей с персистирующей обструкцией функция легких при рождении не изменена и, вместе с тем, отмечается высокий риск развития брон-

хиальной астмы [3, 4]. На основании ряда исследований показано, что транзиторная обструкция с возрастом под влиянием экологических и социальных факторов с высокой вероятностью может реализоваться в хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ) [36, 37, 39].

Исследованиями последних лет определены наиболее значимые факторы, способствующие развитию рецидивирующего бронхита у детей: возрастные особенности дыхательных путей и грудной клетки; респираторная инфекция (респираторно-синтициальные вирусы, вирусы гриппа и парагриппа, аденовирус, микоплазма); особенности местного иммунитета; социальные факторы (пассивное курение, раннее посещение детских дошкольных учреждений); экологические факторы; отягощенный акушерский, перинатальный анамнез, наследственный и аллергологический анамнез, наличие сопутствующей ЛОР-патологии и других очагов хронической инфекции, тимомегалия [2, 5, 21, 26, 31, 35].

В современной интерпретации произошла переоценка значимости отдельных этиологических факторов в формировании рецидивирующего бронхита. В настоящее время существует единое мнение о лидирующей роли инфекции в развитии и обострении РБ. Из инфекционных факторов наибольшее значение в этиологии бронхитов имеют вирусы (95 % случаев) и вирусно-бактериальные ассоциации. На втором месте по значимости стоит бактериальная природа заболевания (пневмококк, гемофильная палочка), затем - грибы и простейшие, а в ряде случаев могут быть обусловлены атипичной флорой (микоплазма, хламидии, легионеллы, пневмоцисты). Среди вирусов ведущее место занимают респираторно-синтициальные (РС) вирусы, аденовирусы. Реже в качестве причины бронхитов выступают такие вирусы, как вирусы гриппа и парагриппа, энтеровирусы, вирус кори, цитомегаловирусы, коронарновирус, ЕСНО-вирусы, Коксаки вирусы [7, 8, 9, 18, 27].

Имеются сообщения о том, что дети с атопическим фенотипом обструктивно-го синдрома генетически предрасположены к персистирующему течению некоторых вирусных и атипичных (РС-вирусы, аденовирусы, парагриппы, бока-вирусы) инфекций [9, 18]. Предполагается, что к развитию атопического фе-нотипа бронхиальной обструкции приводит не сама РС инфекция, а предше-ствующие ей воздействия неблагоприятных генетических и антенатальных факторов [4].

Респираторные вирусы повреждают мерцательный эпителий слизистой обо-лочки дыхательного тракта, увеличивают ее проницаемость для аллергенов, токсических веществ и чувствительность ирритативных рецепторов подсли-зистого слоя бронхов, что вызывает повышение бронхиальной гиперреактив-ности [1, 2, 4, 7, 9, 13, 14, 18, 25, 29].

В патогенезе гиперреактивности дыхательных путей решающая роль отво-дится развитию воспаления, которое может быть вызвано инфекционными, аллергическими, токсическими, физическими и нейрогуморальными воздей-ствиями. Цитокиновая система является инициатором каскада реакций, в свою очередь, приводящих к выбросу новых медиаторов и миграции клеток в очаг воспаления, преобразуя «замкнутый круг», предрасполагая к продолжи-тельному течению бронхиальной обструкции и суперинфекции [7].

Воспалительные процессы, развивающиеся под действием вирусов, приводят к появлению отека слизистой оболочки, гиперсекреции вязкой слизи, ухуд-шению мукоцилиарного транспорта [7, 9]. В свою очередь, нарушение дре-нажной функции бронхиального дерева способствует колонизации патоген-ной микрофлоры [18]. Кроме того, вирусы подавляют активность макрофагов и снижают местный неспецифический иммунитет. В результате создаются условия для бактериальной или микст-суперинфекции (вирусно-

бактериальной), что приводит к развитию затяжного воспалительного процесса [9].

Установлено, что респираторные инфекции могут изменять иммунный ответ человека, увеличивая продукцию иммуноглобулинов класса Е, интерлейкина-4, интерлейкина-5, фактора некроза опухоли, в то же время уменьшая способность к продукции интерферона [9].

В настоящее время рассматривается целая группа вирусов (РС вирусы, вирусы парагриппа, бокавирусы), потенциально ответственных за формирование персистирующего фенотипа обструкции с высоким риском реализации в бронхиальную астму. На сегодняшний день обсуждается вопрос: ведет ли рецидивирующая инфекция дыхательных путей к реализации астмы или дети предрасположены к бронхиальной астме, так как у них измененный уровень интерферона или другой цитокиновый ответ [4, 27, 28].

Определенное влияние оказывает и алкоголизм родителей. У детей с алкогольной фетопатией развивается атония бронхов, нарушается мукоцилиарный клиренс, тормозится развитие защитных иммунологических реакций [3].

Многими авторами обосновывается ведущая роль неблагоприятия экологической обстановки в регионе проживания в патогенезе гиперреактивности дыхательных путей [9, 10, 30, 38].

Большое значение в развитии РБ отводится анте- и перинатальным факторам. У детей, родившихся у матерей с преэклампсией, гипертензией, диабетом, повышен риск развития ранней транзиторной, персистирующей обструкции, назначение антибиотиков во время родов может обуславливать как раннюю транзиторную, так и персистирующую обструкцию [4, 15, 21, 28].

Синдром бронхиальной обструкции при заболеваниях легких у недоношенных детей связывают с комбинацией незрелости легких, оксигенотерапии и вентиляционной поддержки (бронхолегочная дисплазия). Прежде всего, это

касается детей с низкой массой тела при рождении и тяжелым неонатальным респираторным заболеванием. Однако недоношенные дети с изначальным отсутствием заболеваний неонатального периода также имеют сниженную респираторную функцию при обследовании в более позднем возрасте. Механизм снижения функции дыхательных путей у детей, родившихся недоношенными, не детерминирован и может быть результатом более мелкого размера дыхательных путей и снижения эластичности легочной ткани, что вторично ведет к изменению альвеоляризации легочной паренхимы [3, 4].

Таким образом, приведенные литературные данные свидетельствуют о том, что этиопатогенез РБ сложен, не все его звенья достаточно изучены. Дальнейшие исследования в этом направлении позволят оптимизировать критерии прогнозирования риска возникновения РБ у детей. Персистирующее течение заболевания требует взаимопонимания между родителями ребенка и врачом в соблюдении последовательных реабилитационных программ, для улучшения состояния здоровья пациента, в связи с чем поиск оптимальных лечебно-реабилитационных технологий, позволяющих проводить своевременную коррекцию нарушений проходимости бронхов, является важной задачей педиатров и пульмонологов.

2.2. Патогенетические аспекты рецидивирующего бронхита

Заболевания органов дыхания занимают ведущее место в структуре заболеваемости детей. Прежде всего, это касается группы часто болеющих детей, в которой наиболее высок риск развития респираторных инфекций и их осложненных форм. Около 80 % детей обращаются на прием к иммунологу именно по поводу рецидивирующих респираторных заболеваний [83].

Результаты исследований Махкамовой Г.Т. с соавт. (2009) показывают, что определенное значение в формировании частой респираторной вирусной ин-

фекции могут иметь такие факторы, как наследственность (аллергия), хронические очаговые инфекции и бронхолегочные заболевания у родителей, а также вредные привычки (курение, алкоголизм) и другие социально-гигиенические факторы [96].

Нишанбаев Р.Т. (2009) при анализе факторов, способствующих возникновению частых респираторных заболеваний у обследуемых детей выявил, что по частоте из психосоциальных факторов на первом плане стоят неблагоприятные материально-бытовые условия (26%), низкий уровень санитарной культуры родителей (21%), с меньшей частотой неполный состав семьи (9%) и степень внимания к ребенку (17%). Результаты анализа медико-биологических факторов показали большую частоту перинатальных поражений ЦНС (55%), неблагоприятного течения беременности (32%), патологии родов (23%). Реже отмечены такие факторы как нерациональное вскармливание, низкая или высокая масса при рождении, недоношенность. Сочетание психосоциальных и медико-биологических факторов, способствующих повторной респираторной заболеваемости наблюдалось у 74% детей [107].

Княжева Е.Д. с соавт. (2010) изучая формирование заболеваемости детей первого года жизни, установили, что существует зависимость заболеваемости от срока возникновения у детей первого заболевания и условий проживания. Среди обследованных ими детей к концу первого года жизни 86% детей переболели тем или иным заболеванием, первыми заболеваниями у 47,7% детей были болезни органов дыхания [76].

По единодушному мнению большинства исследователей одной из основных причин частых и длительных респираторных заболеваний являются дисбактериозы слизистых, кожи, желудочно-кишечного тракта, бронхолегочной системы и иной локализации различной степени выраженности, которые приводят к нарушениям иммунологической реактивности организма ребенка

и повышенной чувствительности к вирусным и бактериальным инфекциям. В связи с этим, в последние годы возрос интерес к изучению состояния микробиоценоза кишечника при различных заболеваниях [44, 54, 104, 125, 171, 174, 209].

Дисбактериоз – это сложный процесс, не только отягощающий основное заболевание, а при ряде патологий являющийся основным звеном в патогенезе болезни [4, 7, 50, 61, 115]. В связи с этим своевременная и качественная диагностика дисбактериоза кишечника, а также правильный выбор тактики лечения является наиболее важной задачей практического здравоохранения [63, 75, 77, 78, 162]. С этим согласуется мнение отечественных исследователей, считающих, что дисбактериоз – важное звено патогенеза ряда заболеваний органов пищеварения, дыхательных путей и кожи, влияющее на течение и исход болезни, и часто требующее специального лечения [51, 70, 112, 113, 166].

Жураев Н.Б. с соавт. (2010) изучая влияние состава микрофлоры кишечника на формирование различных заболеваний у детей медико-социального отделения, пришли к выводу, что дети, страдающие дисбактериозом кишечника больше подвержены ОРВИ с осложнениями и формируют группу часто болеющих детей [56].

Наибольшее значение дисбактериоз кишечника имеет для детей раннего и дошкольного возраста, поскольку у них данное патологическое состояние помимо функциональных отклонений сопровождается морфологическими изменениями слизистой кишечника. В ответ на изменения кишечного микробиоценоза у детей первых лет жизни, формируется неблагоприятный преморбидный фон, который при воздействии различных провоцирующих факторов может трансформироваться в патологический процесс [10, 35, 98, 102, 164].

Любые заболевания, протекающие с дисбактериозом кишечника, начинаясь в раннем детском возрасте, могут принимать затяжное, хроническое, рецидивирующее течение, избирательно поражая дыхательную, пищеварительную, мочевыделительную и другие системы, нередко приводя к тяжёлым последствиям [11, 49]. Имеющиеся в литературе данные о состоянии кишечного микробиоценоза при соматических и некоторых инфекционных заболеваниях у детей свидетельствуют о высокой частоте выявленных нарушений. О частоте дисбактериоза кишечника свидетельствуют, следующие данные: при выписке из детских стационаров дисбактериоз кишечника встречается у 80-100% новорожденных, у 70-90% детей в возрасте до 1 года, у 60-70% детей в возрасте до 3 лет [34]. Обследования детей, страдающих хроническими гастроэнтерологическими заболеваниями, показывают, что дисбактериоз кишечника выявляется у 76% детей с гастродуоденитами, у 78% с патологией гепатобилиарной системы и у 86-100% детей с заболеваниями кишечника [51].

Установлен довольно широкий спектр причин, приводящих к нарушениям микробиоценоза кишечника [22, 79, 88, 128]. К факторам, способствующим развитию дисбактериоза можно отнести стресс, неадекватное питание, многие сопутствующие заболевания: хронический холецистит, панкреатит, туберкулез, вирусные гепатиты, функциональные расстройства кишечника, хирургические вмешательства, приобретенные или наследственные нарушения иммунной регуляции, массивное медикаментозное вмешательство (особенно антибиотики и иммуносупрессоры), влияние факторов внешней среды и др. [25, 142, 146].

Широкое использование лекарственных препаратов, особенно антибиотиков при частых респираторных заболеваниях у детей приводят к патологическим сдвигам микрофлоры кишечника. У большинства детей, больных ре-

цидивирующим бронхитом выявляется дефицит бифидофлоры и молочно-кислых бактерий, что приводит к нарушению обменных процессов, способствует развитию анемии, гипотрофии и ослаблению защитных механизмов организма [161,164, 206]. На протяжении последних десятилетий появились многочисленные данные, свидетельствующие о том, что в физиологических условиях микрофлора кишечника играет регуляторную роль, обеспечивает созревание иммунной системы и её сбалансированное функционирование в дальнейшей жизни. В ситуации же нестабильности биоценоза желудочно-кишечного тракта создаются предпосылки для напряжённости процессов иммунного реагирования, преодоления порога толерантности, формирования иммунной дисфункции [124, 155, 200].

В педиатрии дисбаланс иммунной системы и микрофлоры кишечника у детей встречается довольно часто и остаётся важной, сложной и до не конца решенной проблемой [28]. Формирование иммунологической компетенции в раннем возрасте имеет большие индивидуальные различия не только по интенсивности иммунного ответа, но и по срокам его появления. Эти различия обусловлены действием многочисленных факторов. Основными из них являются: экологическая среда ребенка, иммунологические взаимоотношения организма матери и плода, физиологическая зрелость ребенка к моменту рождения, состояние материнского иммунитета, способ вскармливания, заболевания, перенесенные в период новорожденности и на первом году жизни, характер и интенсивность ранней и искусственной антигенной стимуляции [72, 151].

В последние годы все чаще обращают внимание на иммунные механизмы развития кишечного дисбактериоза [39, 85]. Установлено, что кишечная флора принимает участие в формировании иммунной системы, а последняя может оказывать влияние на состав микрофлоры.

В литературе немного публикаций по клинико–иммунологическому обследованию детей, часто болеющих респираторными заболеваниями [2, 114].

Ряд исследователей указывают на нарушение процессов интерферонообразования (ИФН) у данной группы больных. Индивидуальная способность к синтезу ИФН генетически детерминирована, а резистентность к вирусным инфекциям во многом зависит от выработки ИФН еще до инфицирования [163].

В практическом плане очень важными являются новейшие иммунологические исследования длительно и часто болеющих детей, проведенные в ГНЦ Институт иммунологии Минздрава России [93]. В указанной научной работе были обследованы 150 ЧБД с повторными инфекциями верхних дыхательных путей и ЛОР–органов в возрасте 2-15 лет (74 мальчика и 76 девочек). Критерии включения: давность заболевания более 1 года; частота обострений ОРВИ более 6 раз в год; частота обострений сопутствующих заболеваний за последние 6 месяцев – 4 и более раз, и число дней с симптоматикой заболеваний 30 и более за последние 6 месяцев. Дополнительно обследовано 30 детей с частотой обострений ОРВИ менее 6 раз в год, и не имевших очагов хронической инфекции. Все дети в начале обследования осмотрены аллергологом–иммунологом, педиатром, а при необходимости и другими специалистами, включая отоларинголога, дерматолога и т.д. У большинства детей диагностирована сочетанная патология со стороны верхних дыхательных путей (обострения ОРВИ более 6 раз в год, аденоиды, трахеобронхиты, риносинуситы, фаринготонзиллиты, отиты, туботиты).

При рецидивирующих респираторных инфекциях (РРИ) способность клеток к синтезу α -ИФН снижена (5,7 Ед/мл) в сравнении с редко болеющими детьми (11,3 Ед/мл). При РРИ менее четко выражены сезонные ритмы синтеза ИФН: он снижен в течение всех сезонов, а у редко болеющих детей синтез ИФН клетками выше осенью и зимой, меньше выражен летом и весной [6].

При изучении факторов местного иммунитета у ЧБД выявлено снижение содержания секреторного IgA в слюне ($15,9 \pm 0,95$ мг%) по сравнению с редко болеющими детьми ($22,9 \pm 1,89$ мг%). Несколько снижен уровень и активность лизоцима в носовом секрете (у ЧБД – $22 \pm 0,2$ мкг/мл, у редко болеющих – $25 \pm 0,2$ мкг/мл). Уровень IgA и его фиксация на слизистых оболочках считается наиболее важным фактором, обеспечивающим резистентность к инфекциям. Лизоцим оказывает антибактериальное действие в комплексе с IgA и комплементом. Снижение синтеза IgA и лизоцима указывает на иммунодефицит в системе местного иммунитета у данной категории больных [6].

При РРИ отмечаются нарушения ферментативных систем на уровне клетки. Отмечено снижение активности миелопероксидазы ($136,3 \pm 3,1$ у.е. – у ЧБД, $145 \pm 3,2$ у.е. – у здоровых детей) в клетках и повышение активности щелочной фосфатазы ($96,3$ у.е. – у ЧБД, $80,2$ у.е. – у здоровых детей). Исследование функциональной активности нейтрофильных лейкоцитов в НСТ–тесте показывает снижение данного показателя (спонтанная активность – $4,5 \pm 1,4\%$; активированная – $20,2 \pm 2,8\%$; у редко болеющих детей $8,2 \pm 1,8\%$ и $35,4 \pm 3,6\%$, соответственно) [163].

При обследовании ЧБД с сопутствующей ЛОР–патологией выявлено достоверное снижение относительного и абсолютного количества ЕАС–РОК, Е–РОК, повышение сывороточного IgM. Дисиммуноглобулинемия выявлена у 75–93,8% детей. У 18,8% детей отмечено снижение абсолютного количества В–лимфоцитов [6].

По данным Харьяновой М.Е., у ЧБД, не имеющих очагов хронических инфекций и хронических сопутствующих заболеваний, не выявлено достоверных изменений иммунологических показателей по сравнению с клинически здоровыми детьми [159].

По данным Akikusa J.D., Kemp A.S., повторные инфекции дыхательных путей могут быть связаны с неспособностью иммунной системы детей вырабатывать антитела к 3 серотипу пневмококка; а нарушение выработки антител к нескольким серотипам может привести к развитию рецидивирующей пневмонии [180].

При обследовании 40 детей с транзиторной гипоглобулинемией и клиническими проявлениями рецидивирующих респираторных инфекций, хронического отита, хронического гастроэнтерита, хронического бронхита и бронхиальной астмы изолированное снижение IgG определено у 10 детей, снижение IgA – у 1 ребенка, снижение IgM – у 3 детей. IgG, M, A одновременно снижены у 9 детей; у 10 детей снижен уровень IgG и IgA; у 6 детей снижены IgA и IgM и у 1 ребенка снижен IgG и IgM. Наблюдались дети в возрасте от 5 до 60 месяцев, при этом у 33 детей уровень Ig нормализовался к 3 годам. У 7 детей уровень Ig был снижен в возрасте 40–57 месяцев, при этом у 3 детей снижен IgG и IgA, у 2 детей – снижен IgM и у 2 детей – IgA [199].

По мнению Daele J., Zicot A.F., развитие рецидивирующих респираторных инфекций зависит от работы системы мукоцилиарного клиренса, секреторных IgA и IgM, фиксированных на слизистых, и локально синтезированного IgG [189].

Отечественными учеными также изучены особенности иммунитета у детей больных рецидивирующим бронхитом и у часто болеющих детей [1, 107, 114, 170].

Усманова И.Л. (2010), анализируя современные возможности профилактики заболеваний у ЧБД считает, что основной причиной рецидивирования заболеваний является недостаток факторов местного иммунитета во входных воротах инфекции, а именно на слизистой оболочке носоглотки. Степень недостаточности защитных факторов местного иммунитета носоглотки определя-

ется ее клиническим состоянием: наличием хронической ЛОР-патологии. Профилактика повторных заболеваний у ЧБД должна идти по двум направлениям: укрепление состояния здоровья и предупреждение заболевания [149]. На основании вышеизложенного сделан вывод, что группа ЧБД неоднородна по характеру нарушений в иммунной системе, наблюдается персистенция инфекции в носоглотке, дисбиоз кишечника, повышение общего и специфического IgE. Клинически ЧБД характеризуются формированием очагов хронической инфекции, развитием сопутствующих и аллергических заболеваний [139].

На существенную роль иммунологических нарушений в развитии дисбактериоза указывали ряд исследователей [85,153,182]. Выявив у больных дисбактериозом кишечника циркулирующие в крови антитела и гиперчувствительность замедленного типа к антигенам кишечной палочки, протей и тканям кишечника, авторы констатируют, что иммунные нарушения могут явиться отправным пунктом в поражении слизистой кишечника и усугубить имеющуюся патологию кишечника. Причём, с углублением нарушений биоценоза кишечника больше проявляются и иммунологические нарушения [153].

Повреждение слизистой оболочки пищеварительного тракта с утратой его защитных свойств против микробов влечёт за собой усиленную продукцию иммуноглобулинов в просвет кишки и повышение их уровня в копрофильтрах, возникновение сенсibilизации организма к условно-патогенным микробам кишечника и аутоаллергических процессов с выработкой антител, включающихся в цепную реакцию самопрогрессирования, рецидивирования, перехода в хроническое течение болезни [182].

Более того, состояние микробиоценоза кишечника играет существенную роль в регуляции иммунного статуса организма, при этом нарушение состояния

иммунной системы может быть первичным, или процесс может начинаться с микрoэкологических нарушений в кишечнике, что ведёт к развитию иммунологических нарушений, отражаясь на течении основной болезни, или же дисбактериоз является следствием неблагоприятных воздействий на организм и его нормoфлору различных перечисленных выше патогенетических факторов, результатом чего является снижение функции иммунной системы. По – видимо, нельзя рассматривать наличие дисбактериоза как следствие, как индикатор неблагоприятных влияний на организм: акцент следует сделать и в сторону этиологической роли дисбактериоза в развитии той или иной патологии [69].

Клинические и лабораторные данные многих авторов свидетельствуют об определённом параллелизме изменений иммунного статуса и дисбактериоза кишечника при различных патологических состояниях. Вместе с тем, мало известно о количественном структурном содержании наблюдаемых параллелей при нарушениях иммунного статуса и дисбактериозе кишечника. Регистрируемые изменения биоценоза кишечника, иммунного статуса затрагивают все звенья изучаемых систем, т.е. как палочковидную, кокковую анаэробную и аэробную микрофлору кишечника, так и клеточные и гуморальные звенья иммунитета [85,153].

Роль и значение иммунной системы как ведущего фактора, влияющего на состояние нормoфлоры подчеркивают отдельные авторы, поскольку иммунодефициты стали приметой нашей жизни. Видимо, в связи с этим почти 90% населения нашей страны в той или иной мере страдает дисбактериозами. Истоки этого патологического состояния нередко находятся в раннем детстве. Дисбактериоз, либо предшествует развитию патологического процесса, либо возникает на фоне какого-либо заболевания кишечника, утяжеляя его течение [81, 91].

Особое место среди инфекционных факторов риска занимает кишечный дисбактериоз, значимость которого в формировании и развитии болезней, следует считать несомненной[96].

Дисбактериоз является важным звеном патогенеза ряда заболеваний органов пищеварения, дыхательных путей и кожи, влияющим на течение и исход болезни и часто требующим специального лечения [133, 165, 178].

В настоящее время установлено, что характер микрофлоры отражает не только состояние толстой кишки, но также и верхних отделов желудочно-кишечного тракта: желудка, гепатобилиарной системы, метаболизма в тонкой кишке, архитектонику кишечного содержимого и морфо-функциональные изменения характерные для различных болезней. В свою очередь, дисбактериоз кишечника существенно меняет состав внутренней среды кишки, что нарушает пищеварительные процессы, оказывает повреждающее действие на кишечную стенку и усугубляет уже имеющуюся мальабсорбцию [64, 97,145, 184, 204, 207, 213].

Течение любого заболевания во всех случаях отягощает дисбактериоз, нарушая процессы пищеварения: всасывание питательных веществ, усвоение железа, кальция и других микроэлементов, синтез витаминов. Продукты метаболизма и токсины, продуцируемые условно – патогенными бактериями, снижают детоксикационную способность печени, усиливают симптомы интоксикации, подавляют регенерацию слизистой оболочки кишечника, пролонгируют диспептический синдром. Имеющиеся в литературе данные о состоянии кишечного микробиоценоза при соматических и некоторых инфекционных заболеваниях у детей свидетельствуют о высокой частоте выявленных нарушений [188, 197].

После диарейных заболеваний продолжающиеся дисбактериозы являются одной из основных причин нарушения обмена веществ. В результате замедляется рост и развитие ребенка, развивается анемия [175].

Таким образом, через дисбактериоз кишечника замыкается патогенетический порочный круг, разорвать который необходимо, как для успешного лечения основного заболевания, так и для ликвидации его последствий. Очевидно, нарушение нормофлоры, состояние иммунного статуса и проявление болезни следует рассматривать в единстве, причем роль пускового механизма в каждом конкретном случае может принадлежать любому из этих компонентов триады: дисбактериозу, иммунному статусу и патологическому процессу. В одних случаях дисбактериоз даёт толчок развитию патологического процесса непосредственно, в других случаях – через развитие иммунодефицита, в-третьих, вызывает эти взаимосвязанные процессы. В связи с этим вопросы изучения влияния дисбактериоза кишечника на патогенетические механизмы развития рецидивирующего бронхита, на его клинические проявления и разработка эффективных методов лечения взаимообусловленных патологических состояний представляют собой медико-социальную проблему, что и определяет актуальность темы.

2.3. Критерии и современные методы диагностики РБ у детей

Диагноз РБ — клинический обычно не требует лабораторных исследований и рентгенографии. Общий клинический анализ крови малоинформативен (лейкоцитоз $\wedge 17 \times 10^9/\text{л}$, а у детей 2-3 мес $\wedge 20 \times 10^9/\text{л}$): в отсутствии других показателей не всегда может свидетельствовать о бактериальной инфекции у пациентов с бронхиолитом. Уровни С-реактивного белка и прокальцитонина, как правило, не повышаются. При остром РБ возможно использование методов

быстрой детекции вирусов с целью снижения частоты неоправданного использования антибактериальных препаратов. Экспресс-диагностика РС-вируса у детей, получающих профилактически паливизумаб, обоснована фармако-экономически, так как вследствие крайне малой вероятности развития повторной РС-инфекции в текущем году введение препарата необходимо прекратить [2]. Положительный результат экспресс-теста или теста полимеразной цепной реакции на РС-вирус в большинстве случаев подтверждает этиологическую роль последнего в развитии РБ [2]. Однако, рутинная идентификация вирусов при РБ редко бывает необходима в связи с широким спектром этих микроорганизмов, потенциально вызывающих данное заболевание. Рентгенологическое исследование при РБ рутинно проводить не рекомендуется, если у ребенка нет симптомов, подозрительных на пневмонию [2, 3, 10]. Исключение пневмонии необходимо при повышении температуры тела выше 38°C более 3 дней, симптомах токсикоза, укорочении перкуторного звука, асимметрии хрипов. На рентгенограмме органов грудной клетки у больных РБ часто выявляется вздутие легких, усиление бронхосудистого рисунка, участки понижения прозрачности легочной ткани, мелкие ателектазы, которые иногда ошибочно принимают за пневмонию, что ведет лишь к необоснованному назначению антибиотиков. Для определения степени тяжести дыхательной недостаточности при РБ и, соответственно, тактики ведения пациента необходим контроль оксигенации (в том числе после ингаляций бронхолитиков): следует использовать пульсоксиметрию, а определение газов крови и кислотно-основного состояния требуется только при тяжелой степени респираторных нарушений.

2.4. Современное лечение РБ у детей

Несмотря на широкий выбор средств, для лечения данной патологии актуальным остается поиск препаратов, сочетающих в себе универсальную противовирусную активность, доказанные эффективность и безопасность, а именно возможность применения у детей из групп риска. [40, 59].

Повышение эффективности лечения детей с рецидивирующими респираторными заболеваниями - одна из актуальных проблем в педиатрии [8, 26, 52, 58, 60, 74, 86, 89, 192].

В настоящее время разрабатываются новые подходы к решению данной проблемы [135, 136]. Для успешного лечения основного заболевания, приведшего к дисбактериозу, так и для ликвидации его последствий ведутся поиски эффективных лечебных воздействий [3, 5, 13, 18, 92, 100, 116, 150]. Традиционно препаратами выбора для базисной терапии являются антибактериальные и противовоспалительные средства [134]. Однако, в последние годы во всем мире отмечается значительный рост устойчивости возбудителей внебольничных и назокомиальных инфекций к антибактериальным препаратам [167, 168]. По мнению специалистов, одна из причин этого - необоснованное назначение антибиотиков, которые наряду с подавлением микробов возбудителей способны вызвать негативные побочные эффекты в виде дисбактериоза, сенсibilизации [101, 177]. Кроме того, действие большинства антибиотиков на иммунную систему может обусловить снижение интенсивности специфического иммунного ответа и фагоцитоза, а иногда вызвать парадоксальный эффект - затяжное воспаление, его рецидив или хроническое течение [82, 94, 203]. В связи с этим необходима своевременная коррекция дисбиотических нарушений кишечника, что, в конечном счете, будет способствовать восстановлению иммунитета и предупредит рецидивирование и хронизацию заболевания органов дыхания у детей [123, 129].

В настоящее время для лечения кишечного дисбактериоза используются следующие группы лекарственных препаратов, направленные на восстановление нормального биоценоза кишечника: пробиотики и антибактериальные средства [19, 27, 30, 179, 183, 190, 191, 192]. К пробиотикам относятся препараты микробного и немикробного происхождения, обладающие бифидо- и лактогенным действием. К микробным пробиотикам относятся биологические препараты, содержащие живые или лиофильно высушенные бактерии различных видов. Применение пробиотиков является типичным примером заместительной терапии [111, 144, 203, 208]. Этим и обусловлено наличие семейства эубиотиков, различающихся не только по форме и медико-биологическим характеристикам, но главным образом, по виду включенных в препарат представителей нормофлоры [20, 21, 33, 40, 48, 194, 195]. Более того, в отдельных работах указывается на эффективность пробиотиков в коррекции иммунитета у детей [105, 143, 198].

Достаточно сложным, требующим дальнейшего изучения, остается вопрос о назначении бактериальных препаратов с целью коррекции выявленных нарушений микробиоценоза кишечника у детей. Клиническими наблюдениями в настоящее время установлено, что выраженные количественные и качественные нарушения микробиоценоза кишечника, возникшие как вторичное состояние, могут играть значительную роль в патогенезе основного заболевания. В этих случаях в комплексную терапию основного заболевания должны быть включены и лечебные мероприятия, направленные на коррекцию выявленных нарушений в микробиоценозе кишечника [41, 42, 43, 57].

В комплексной терапии при нарушении микробиоценоза кишечника наряду с заместительной терапией (бифидумбактерин, лактобактерин, бификол и др.) при дефиците индигенной флоры применяют препараты, направленные на активацию, размножение и колонизацию собственной индигенной

флоры ребенка (нормаза, лизоцим, бифидумбактерин форте, дрожжевой экстракт «Фаворит» и др.) [23, 29, 31, 59, 147]. В ряде случаев показана селективная деконтаминация специфическими бактериофагами (протейный, клебсиеллезный и др.), оральными иммуноглобулинами (колипротейный лактоглобулин, комплексный иммуноглобулиновый препарат, антиротавирусный иммуноглобулин) и препаратами, содержащими микроорганизмы - антагонисты как патогенной, так и условно-патогенной микрофлоры (биоспорин, споробактерин, энтерол и др.). Для предупреждения нарушений микробиоценоза кишечника первостепенное значение имеют борьба с полипрагмазией, рациональное питание с включением в питание детей при угрозе возникновения дисбактериоза (например, при антибиотикотерапии) лечебно-профилактических продуктов питания [187].

Я.С.Циммерман (2000) останавливается на вопросе, который касается целесообразности и эффективности применения биопрепаратов, содержащих живые культуры бактерий облигатной группы: бифидо-, лакто- и колибактерина, а также комбинированных бактериальных пробиотиков типа бификола или бифацида. Обычно их рекомендуют назначать при тяжелой степени (III-IV) толстокишечного дисбиоза, когда резко снижается количество бифидо- и лактобактерий или они полностью отсутствуют [160].

В результате наблюдений в течение трех лет за детьми, получавшими лечение по поводу дисбактериоза кишечника (1-1,5 тысячи пациентов в год), Ю.А.Копанев и Л.Г.Кузьменко (2000) выделили некоторые особенности микробиологической коррекции [80]. В комплексной терапии дисбактериоза кишечника у детей выделяют следующие направления: иммунокоррекция, микробиологическая коррекция, коррекция нарушений функций желудочно-кишечного тракта, лечение сопутствующих заболеваний, прежде всего паразитарных и хронических инфекционных [90].

Использование комплексных схем лечения, включающих препараты этих направлений, дают более выраженный и стойкий клинический и микробиологический эффект, нежели лечение, охватывающее лишь одно из данных направлений.

Коррекция дисбиоза кишечника предполагает комплексный подход:

1. адекватное лечение основного заболевания, ставшего причиной развития дисбиоза;
2. восстановление нарушенных функций кишечника.
3. повышение общей резистентности макроорганизма за счет стимуляции его иммунологической и неспецифической защиты;
4. коррекция собственно дисбиоза с использованием функционального питания (ФП), пре-, про- и синбиотиков, а также (по строгим показаниям) кишечных антисептиков и других антибактериальных и антипаразитарных средств [156, 157].

При I и II степени дисбактериоза кишечника рекомендуется назначение ФП. Под ФП понимают использование продуктов естественного происхождения, обладающих способностью восстанавливать нарушенный микробиоценоз кишечника и биохимические реакции макроорганизма. В состав ФП входят продукты растительного, животного и микробного происхождения, содержащие бифидо-и лактобактерии, пищевые волокна (ПВ), естественные антиоксиданты [83,84,88,109,132]. Важно, что ПВ способствует восстановлению эубиоза толстого кишечника, выполняя роль матрицы для фиксации облигантных микроорганизмов, повышает колонизационную резистентность макроорганизма. Наряду с ПВ при дисбактериозе кишечника рекомендуют молочно-кислые продукты (кефир, простокваша, йогурты, творог, сметана, масло) [160].

В случае неэффективности ФП для коррекции дисбактериоза используют пребиотики – неперевариваемые компоненты пищи, которые служат субстратом для селективного роста популяции облигантных микроорганизмов, прежде

всего бифидо- и лактобактерий. Пребиотики целесообразно сочетать с пробиотиками, которые представляют собой препараты, изготовленные на основе живых микроорганизмов – представителей облигатной микрофлоры: бифидо-, лакто- и колибактерий, энтерококков [14,32,106,141].

Важно подчеркнуть, что применение пре- и пробиотиков - это не заместительная терапия, а средство обеспечения условий для восстановления нормобиоценоза кишечника. Препараты, в состав которых одновременно входят пре- и пробиотики именуют синбиотиками. Эффективность применения пре- и пробиотиков в лечении дисбактериоза кишечника у детей подтверждено результатами исследований многих зарубежных и отечественных авторов [99, 154, 172, 173, 181, 185, 210].

Российскими учеными предложена логика построения корригирующих медикаментозных программ нарушенного микробиоценоза кишечника у детей [119]; апробирован новый синбиотик «Бифидум-Мульти-1» в практике лечения детей с дисбактериозом кишечника [117], изучено состояние микрофлоры кишечника и ротоглотки у детей дошкольных учреждений и проведена коррекция синбиотиком «Бифидум-Мульти-2» [131], доказана эффективность использования «Бифидум-Мульти-1» в неонатологии с профилактической целью [111]; изучена клиническая эффективность и воздействие на микробиоценоз кишечника пробиотика «Аципол» [109], установлена эффективность нового препарата «Нормоспектрум» в практике лечения детей с дисбактериозом кишечника [118], обоснована возможность использования Актимель в педиатрии [148].

Лишь при III и IV степени дисбиоза кишечника возникает необходимость в назначении антибактериальных средств с целью подавления условно – патогенной и патогенной микрофлоры: рассчитывать на самовосстановление эубиоза кишечника при высоких степенях дисбактериоза нет оснований.

Начинать следует с кишечных антисептиков, которые избирательно подавляют условно – патогенные микроорганизмы и тем самым способствуют росту и размножению облигатной микрофлоры. К ним относятся нитроксилин, хлорхилнальдол, фуросолидон, нифуроксазид, неграм, фталилсульфатиазол, энтерол, бактисубтил, интетрикс, энтеро-седив, депентал-М, таннакомп и др [17].

Таким образом, коррекция дисбактериоза кишечника у детей представляется многогранной проблемой, которая требует учета как первопричины ее возникновения, так и множества сопутствующих факторов. Традиционная терапия дисбактериоза кишечника не всегда успешно справляется с выше указанными задачами. В настоящее время разработаны и внедрены в повседневную практику эффективные средства коррекции состава кишечной микрофлоры, к числу которых относятся гомеопатические препараты. Обоснованию эффективности применения гомеопатических препаратов в комплексе лечения дисбактериоза кишечника у детей посвящен следующий раздел обзора литературы.

Гомеопатический метод лечения известен уже более 200 лет и по прогнозам специалистов, станет неотъемлемой частью медицины XXI века.

Гомеопатический способ - есть единственный и лучший из всех тех возможных врачебных способов потому, что он держится прямого пути, ведущего к легкому, скорому и надежному излечению, не ослабляя больного и ни сколько не вредя ему. Это единственная прямая линия между двумя точками (С. Ганеман, "Органон врачебного искусства") [36].

Гомотоксикология представляет собой одно из альтернативных направлений медицинской науки, в котором синтезированы современные достижения медицины и возможности, предоставляемые гомеопатией. Гомеопатия как эффективный метод лечения приобретает все большее распространение в

мире. В развитых в медицинском отношении странах значительная часть населения (до 60%) использует при лечении гомеопатические средства [16, 126, 137].

От обычной фармакотерапии гомеопатический метод отличается использованием лекарственных средств природного происхождения в очень малых дозах, отсутствием противопоказаний и побочных эффектов. В этом плане гомеопатические препараты очень сходны по действию с БАД, которые более широко используются в современной практике врача-педиатра [12, 122, 138, 159, 169] и фитотерапии [163].

Химиотерапия, антибактериальная терапия и любая другая терапия иммунодепрессивного характера, применяемая чрезвычайно широко и часто необоснованно в течение всей жизни, вызывает существенное нарушение микробиологии, что приводит к вторжению в организм новых микроорганизмов, приобретению на этом фоне нормальной и условно патогенной флорой агрессивных свойств.

С этих позиций в терапии целесообразно использовать возможности управления симбиоза. Под этим подразумевается объединение естественных методов лечения при помощи природных средств, способствующих восстановлению функций естественных дезинтоксикационных систем, прежде всего печени, кишечника и почек, выведению из организма токсинов и продуктов обмена веществ и в итоге нормализации системы защиты организма, что, значительно повысит уровень здоровья в целом [186].

К эффективным методам такой терапии наряду с питанием, естественными сорбентами, эубиотиками относится антигомтоксическая терапия. Антигомтоксическая терапия может иметь различную продолжительность, ограничиваться периодом купирования острых проявлений болезни (1-2 недели). Однако в случаях сочетанной патологии, исходного дисбиоза, опор-

тунистического характера инфекций, неблагоприятного течения заболевания для достижения наиболее высокого клинического эффекта, дезинтоксикационного действия, надежного восстановления нарушенных функций органов и систем целесообразно продолжать ее не менее 3-5 недель, а при последовательном назначении ряда препаратов – до 2-3 месяцев. Такая тактика терапии, традиционно используемая при критических, угрожающих жизни, состояниях, является, в целом, оправданной, поскольку сравнительно быстро позволяет привести основные константы организма в диапазон так называемой физиологической нормы. Но в условиях длительной терапии различных хронических патологических процессов и особенно при гиперреактивных и гипиммунных состояниях у детей, такой подход к лечению нельзя считать целесообразным: продолжительное и интенсивное подавление естественных механизмов выздоровления (в частности, через блокаду воспалительных реакций антибактериальными, гормональными средствами), наряду с возможными ятрогенными осложнениями от общей лекарственной нагрузки на организм, часто сводят на «нет» даже промежуточные успехи в лечении данных проблемных групп больных, не говоря уже об отнюдь нерадостных отдаленных результатах этого лечения. Поэтому, видимо, стал актуален в педиатрической практике вопрос выбора не просто эффективного, но и наиболее щадящего режима терапии даже в случаях бесспорной целесообразности назначения таких средств как антибиотики [55, 95].

Нет сомнения, что для широкого круга врачей различных специальностей антигомтоксические препараты предоставляют уникальную возможность осуществлять физиологическое регулирование различных структурных уровней организации организма больного (организменный, органнй, тканевой, клеточный, субклеточный), оказывая «мягкое» воздействие на глубинные процессы, лежащие в основе формирования большинства распространенных

проблемных патологических состояний. Установленный комплексный механизм действия их в организме, включающий и развитие вспомогательной иммунологической реакции, как ничто лучше способствует ликвидации «порочных» патогенетических кругов, обуславливающих прогрессирование хронической патологии. Важно отметить, что антигомотоксические препараты, имеющие подобные аллопатическим средствам общие показания к назначению, способны расширить рамки индивидуального подхода к лечению, оптимизируя функционирование и сохраняя резервы иммунной системы больного ребенка – важной составляющей его общей реактивности [73, 152].

Гомеопатический метод лечения основан на применении средств растительного, минерального и природного происхождения, приготовленных по специальной технологии путем потенцирования. Он является абсолютно безопасным, не оказывает никаких побочных отрицательных эффектов и позволяет влиять на процессы формирования микрофлоры кишечника, стимуляцию бифидогенной активности, приживляемость бифидобактерий, введенных извне, а также улучшать клиническую симптоматику, уменьшая выраженность метеоризма, диареи, нормализуя моторную функцию ЖКТ путем стимуляции собственных защитных сил организма, т.е. осуществляя процесс саногенеза. Большое внимание уделяется понятию "конституция", которое характеризуется наследственно обусловленными особенностями морфологии, физиологии и психики.

Конституциональные гомеопатические препараты можно одновременно использовать для увеличения приживаемости коммерческих штаммов бифидобактерий у новорожденных и детей раннего возраста. Данные препараты назначаются в 30 разведении по 1-3 крупинки за щечку или под язык 1 раз в неделю [87].

Для лечения дисбактериоза у новорожденных и детей раннего возраста российскими учеными был применен комплексный суис-органный препарат фирмы Хеель (Германия) – «Мукоза композитум». В состав препарата входят вытяжки из слизистых оболочек всех отделов ЖКТ свиньи; этим и объясняется высокая эффективность лечения дисбактериоза: "подобное лечится подобным". В препарате «Мукоза композитум» содержатся также противовоспалительные средства (Argentum nitr., Belladonna), иммуномодуляторы (Sulfir, Natrium oxalaceticum), средства для лечения запора (Nux vom, Hydratis), антигеморрагические (Phosphorus, Lachesis, Ipecuahna).

На фоне проводимой терапии препаратом Мукоза композитум отмечалась быстрая инволюция симптомов: уменьшение общего беспокойства и возбудимости, затем после второй инъекции прекращение рвоты и срыгиваний, хорошая прибавка массы тела (25-30 г в сутки у новорожденных). Одновременно отмечалось улучшение характера стула, после 4 инъекции исчезали все патологические бифидо- и лактобактерии определяются в 10^7 - 10^8 разведении, грибы - определяются в низкой концентрации. В дальнейшем бифидобактерии обнаруживались в разведении 10^8 - 10^9 . Катамнестические (первые 6 мес жизни) убедительно свидетельствовали о длительности эффекта от проводимой терапии с помощью гомеопатического метода и после лечения. Одновременное применение препарата «Мукоза композитум» и «Бифидумбактерина» улучшало приживаемость последнего.

Осуществлять гомеопатическое лечение дисбактериоза можно, подбирая препараты по характеру фекальных масс с обязательным учетом "характерологических особенностей" каждого препарата [158].

Действие гомеопатических препаратов, подобранных по характеру стула, направлено на нормализацию нарушенных функций слизистых оболочек, моторики ЖКТ, увеличение приживляемости коммерческих штаммов бифи-

добактерий, а также на стимуляцию собственной бифидогенной активности. Улучшение приживляемости коммерческих бифидобактерий отмечается также при назначении следующих гомеопатических средств:

Chininum muriaticum (который является трофиком ЖКТ), *Iris 6* (имеет тропность к слизистой ЖКТ и панкреатической железе), *Belladonna 6* (особенно для детей с увеличенной массой тела, белокурых, сероглазых, опережающих по развитию своих сверстников) [65].

Высокий клинический эффект отмечен также при лечении кандидозного дисбактериоза нозодным препаратом фирмы “*Bioline Candida*” (Кандида)[52]. Нозоды - это препараты - приготовленные по гомеопатической технологии из патогенного возбудителя или продуктов его жизнедеятельности. В состав препарата *Candida*, кроме гомеопатических средств растительного происхождения (*Baptisia*, *Bryonia*, *Echinacea ang.*, *Eupatorium perf.*, *Helonias dioica*, *Thuja*, *Viscum album*, *Kreosotum*) входят нозоды *Candida albicans*, *Candida parapsilosis*. Препарат применяется по схеме: по 1 табл. 4 раза в день под язык до полного рассасывания за 15-30 минут до еды. Данный препарат оказывает выраженный положительный эффект при лечении молочницы, фарингомикоза, грибковой ангине, дисбиозе ЖКТ, персистирующем носительстве грибков группы Кандида (новорожденным - 1 табл. в день в виде раствора) [87].

Для улучшения клинической симптоматики, сопровождающей течение дисбактериоза, можно также подобрать комплексные гомеопатические средства: так, если в клинике преобладает жидкий стул, можно назначить *Diarheel* (Хеель, Германия).

Из комплексных отечественных препаратов рекомендуются препараты фирмы ЭДАС: ЭДАС 114 (если имеется поражение ЖКТ по типу; гастрита язвенной болезни, панкреатит; изжога, тошнота, снижение аппетита, чувство

полноты после еды, жгучие боли); ЭДАС 124 (клиника хронического запора с вялой дефекацией), ЭДАС 110 (сочетание дисбактериоза кишечника с аллергическими проявлениями на коже) [62,71].

Установлена высокая эффективность антигомотоксических препаратов в профилактике бактериальных инфекций верхних дыхательных путей у детей [23, 37, 45, 120, 130], при аллергическом рините у детей [127], у часто болеющих детей [140].

Отечественными учеными выявлена высокая эффективность гомеопатических средств местного производства в лечении диарейного синдрома при хроническом энтероколите у детей [46], при лечении дисбактериоза кишечника, как следствия ОКИ [2, 66, 176].

В комплексной терапии дисбактериоза для повышения защитных сил организма, с целью иммунокоррекции показано применение следующих препаратов: «Эхинацея композитум» (Хеель), «Энгисгол» (Хеель), ЭДАС 150 [152].

На сегодняшний день клинический опыт российских ученых позволяет утверждать, что использование конституциональных гомеопатических препаратов, подобранных по подобию, по характеру стула, суис органных препаратов, нозодов в лечении дисбактериоза у детей можно считать оправданным и необходимым в силу их высокой эффективности. Анализируя данное лечение у детей первого года жизни, и сравнивая его с лечением сухим коммерческим штаммом бифидобактерий, сделан вывод, что с использованием гомеопатических средств не только улучшается микрофлора кишечника, но и такие патологические состояния, как рахит, анемия, ОРВИ и др., встречаются гораздо реже, чем при лечении "Бифидумбактерином", что можно объяснить общеукрепляющим и регулирующим действием гомеопатических средств [87].

Таким образом, результаты проведенного системного анализа отечественной и зарубежной литературы по проблеме нарушения микробиоценоза кишечника и иммунитета при рецидивирующих заболеваниях органов дыхания у детей, показывают актуальность данной проблемы, что диктует необходимость поиска эффективных, безопасных методов лечения дисбактериоза кишечника и иммунокоррекции у детей. Этим требованиям в полной мере отвечает гомеопатическая терапия. Работ, посвященных применению современных отечественных гомеопатических средств для комплексной коррекции дисбактериоза кишечника и иммунитета у детей, больных рецидивирующим бронхитом в доступной нам литературе нет, что и побудило обратиться к этой проблеме.

ГЛАВА III. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ РБ У ДЕТЕЙ.

3.1. Клинические особенности рецидивирующего бронхита

У детей с РБ, находившихся под нашим наблюдением, частота предыдущих рецидивов бронхита составляла от 3 до 6 раз в год, и регистрировались они в основном в осенне-зимний и зимне-весенний периоды.

Всего под наблюдением были 93 ребенка с РБ в возрасте от 1 года до 8,5 лет с рецидивирующим бронхитом в стадии обострения (1-я гр.), из них 62 мальчика и 31 девочка, и 30 больных этим же заболеванием в стадии ремиссии (2-я гр.), в том числе 17 мальчиков и 13 девочек. Контрольную группу составили 20 детей, эпизодически болеющих ОРВИ. Обследования проводились в первые дни после поступления детей в стационар и на 7-8 день пребывания ребенка в стационаре, больные 2-й группы обследовались в стадии полной клинико-лабораторной ремиссии основного заболевания. Критерием выборки детей в группу обследования служил установленный диагноз рецидивирующего бронхита (бронхит, эпизоды которого повторялись 3 и более раз в течение 1-2 лет и характеризовались длительностью клинических проявлений).

Таблица 1.

Распределение больных в зависимости от возраста и пола.

Возраст	Всего		мальчики		Девочки	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1 год	5	5,4	3	4,9	2	6,45
1-3 года	44	47,3	29	46,8	15	48,4
3-6 лет	24	25,8	17	27,4	7	22,6
6-8 лет	17	18,3	12	19,3	5	16,1
8-9 лет	3	3,2	1	1,6	2	6,45

Всего:	93	100	62	100	31	100
--------	----	-----	----	-----	----	-----

Как видно из таблицы, абсолютное большинство обследованных нами больных были дети раннего и дошкольного возраста. Детей до 6 месяцев мы преднамеренно не обследовали, так как до этого срока диагноз рецидивирующего бронхита правомочен при частоте заболеваний рассчитываемого на год.

В зависимости от пола среди обследованных нами больных преобладали мальчики.

Полученные нами данные согласуются с положением о меньшей иммунологической устойчивости мальчиков по сравнению с девочками, что и обусловило большой удельный вес мальчиков среди обследуемых больных.

Анализ материала показывает, что среди обследованных нами больных преобладали больные с рецидивирующим обструктивным бронхитом. Известно, что обструктивный компонент в основном присущ детям с аллергической настроенностью. Среди обследованных нами больных у 31 ребенка отмечалась аллергическая настроенность: лекарственная аллергия у 10 (10,8%) больных, пищевая у 21 (22,6%).

Таблица 2.

Характеристика сопутствующих заболеваний у обследованных больных

Диагноз	абс.	%
Хронический тонзиллит	20	21,5
Реактивный гепатит	6	6,45
Неревматический кардит	4	4,3
Хронический риносинусит	7	7,52
Хронический аденоидит	3	3,22

ПЭП	4	4,3
Резидуально органическая энцефалопатия	1	1,07
Астеноневротический синдром	2	2,14
Субатрофический фарингит	1	1,07
Хронический энтероколит	4	4,3
Хронический гепатохолецистит	1	1,07
Хроническое расстройство питания	12	12,9
Тимомегалия	1	1,07
Фарингомикоз	1	1,07
Дисбактериоз кишечника	2	2,14

Как видно из таблицы у большинства детей отмечались сопутствующие заболевания. Известно, что одним из основных факторов риска рецидивирования заболевания является наличие у ребенка очагов хронической инфекции. У 35 (37,6%) наблюдаемых нами больных отмечались хронические заболевания. Дисбактериоз кишечника диагностирован при поступлении только у 2 (2,14%) больных детей. Это говорит о том, что клинической диагностике дисбактериоза кишечника не уделяется должное внимание.

Бактериологические исследования по диагностике дисбактериоза кишечника проведены в бактериологической лаборатории 2-ой клиники ТМА. Бактериологическое исследование кала для установления вида и степени дисбактериоза проводилось по методу по Н.М.Грачевой и соавт. (1986) и В.А.Знаменской и соавт. (1986) в модификации М.А. Баймуратовой, В.Э.Ворониным (2004г) [9]. Бактериологически диагноз дисбактериоза кишечника устанавливался путем сравнения полученных данных с нормальными показателями состава микрофлоры толстого кишечника у детей [9].

Материалом служил кал после естественной дефекации, который собирали в стерильный герметичный контейнер. Материал брали из средней порции кала деревянной палочкой в количестве не менее 2 гр. После взвешивания 1 гр. нативного кала его гомогенизировали в 9 мл физиологического раствора, получая исходное разведение материала (10⁻¹). Содержимое контейнера тщательно перемешивали и оставляли при комнатной температуре на 10-15 мин. Из исходного разведения делали высев на среду Эндо (M029R) для выделения патогенных энтеробактерий и массивный посев на жидкие среды обогащения. Попутно готовили дополнительные 100-кратные разведения материала в физиологическом растворе 10³, 10⁵, 10⁷, 10⁹. Из приготовленных разведений делали дозированные посеvy на питательные среды для культивирования различных групп микроорганизмов. Для получения роста на агаровых средах изолированных, доступных для счета колоний применяли стеклянные бусы, которые помещали в чашку с посевным материалом. При легком покачивании чашки с бусами в течение 1 мин. материал равномерно распределялся по питательной среде. Посев бусами начинали со среды, где засеян наиболее разведенный материал, а затем бусы переносили на чашки с посевами менее разведенного материала. Все среды инкубировали при 37°C 24-48 часов, чашки со средой Сабуро оставляли еще надвое суток при комнатной температуре. Для культивирования анаэробов использовали анаэростаты; посеvy инкубировали не менее 2 суток.

Определение общего микробного числа не является информативным, поэтому необходимо произвести подсчет количества и идентификацию конкретных видов микроорганизмов. После ночной инкубации производили подсчет колоний каждого вида аэробных организмов на плотных средах с учетом степени разведения кала и величины посевной дозы по формуле:

$$M = N \times 10^{n+1},$$

где М- число микробов в 1 гр. кала
N- число выросших на чашке колоний
n- степень разведения материала.

Количество бифидобактерий, бактероидов, лактобактерий, эшерихий, кластридий, энтерококков и стафилококков определяли по характерным культуральным свойствам на агаровых средах, а также по наличию характерных клеток в мазках окрашенных по Грамму.

Со сред обогащения делали высев на среды для выделения патогенных кишечных бактерий. Выделенные культуры идентифицировали по соответствующим схемам. На среде для бифидобактерий изучали характер роста, при этом обращали внимание на характерные колонии с дальнейшей их окраской по Грамму и микроскопией. На агаре Рогоза СЛ (M130) отмечался рост характерных для лактобактерий колоний, из типичных колоний готовили мазок и окрашивали по Грамму. На агаре с желчью и эскулином (M805) бактероиды в результате гидролиза эскулина образовывали черные колонии. Подсчет колоний ввелся с учетом морфологии и каталазного теста. На агаре Бэрда-Паркера (M043/M1140) отмечалось наличие типичных по морфологии колоний стафилококка. На среде Сабуро (M1067/M063) отмечался подозрительных на грибы Кандида колоний из которых готовили мазок и окрашивали по Грамму.

При трактовке результатов полученные результаты мы сравнивали с клиническими проявлениями патологического процесса у больного и по характеру отклонения микрофлоры кишечника от нормы в каждой возрастной группе условно выделяли четыре степени дисбактериоза кишечника. При оценке состояния микрофлоры кишечника детей руководствовались следующими критериями: 1) отсутствие или снижение бифидобактерий; 2) размножение условно-патогенных бактерий, таких как протей, лактозонегативные

энтеробактерии, гемолизирующий стафилококк, грибы рода Кандида; 3) сочетанный дисбактериоз, когда отсутствие или дефицит бифидофлоры.

Количество бактерий в кишечнике определяли в 1гр. испражнений и выражали в lg от КОЕ/г.

Иммунологические исследования проведены в институте Иммунологии АН РУз. Используются следующие методы исследования иммунной системы: выделение лимфоцитов из периферической крови (Boyum, 1968) на градиенте фиколл-верографин, определение субпопуляционного состава лимфоцитов с помощью моноклональных антител CD3, CD4, CD8, CD16, CD19 (производство ООО Сорбент, РФ, Москва). Фенотип иммунокомпетентных клеток определяли с помощью моноклональных антител по методу Залялиевой М.В. (2004 г.). Данный метод является оптимальным для проведения исследований в клинических лабораториях, а также с целью скрининговых и мониторинговых исследований [38].

Оценку состояния иммунной системы проводили по экспрессии антигенов CD - дифференцировочных и активационных. Определяли следующие маркеры иммунокомпетентных клеток: CD3 - Т-лимфоциты, CD4 - Т-хелперы/индукторы, CD8 - Т-супрессоры/цитотоксические лимфоциты, CD19 - В-лимфоциты, CD16 - естественные киллеры. Экспрессию рецепторов CD проводили в реакции розеткообразования с помощью моноклональных антител производства ООО Сорбент, Россия (Москва).

Применялся метод непрямого розеткообразования с использованием стабилизированных эритроцитов человека I (0) группы Rh-отрицательной крови (Вайнбах, 1980). Стабилизация эритроцитов формалином позволяет стандартизировать тест-системы и сохранять их в течение длительного времени (М.В. Залялиева, Р.С. Прохорова, 2001).

Содержание иммуноглобулинов определяли методом радиальной иммунодиффузии по Mancini (1969 г.) с применением моноспецифических сывороток против IgG, IgA, IgM Российского производства Московского института микробиологии и эпидемиологии им. Н.Ф. Гамалеи.

Из общеклинических лабораторных методов исследования были проведены: общий анализ крови, кала, мочи.

Статистическая обработка данных

Полученные данные обработаны на персональном компьютере Pentium-4 по программам, разработанным в пакете EXCEL с использованием библиотеки статистических функций с вычислением среднеарифметической (M), среднего квадратичного отклонения (σ), стандартной ошибки (m), относительных величин (частота, %), критерий Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (P). Различия средних величин считали достоверными при уровне значимости $P < 0,05$.

3.2. Клинические признаки дисбактериоза кишечника у детей, больных рецидивирующим бронхитом

Клинические проявления кишечного дисбиоза включают местные (кишечные) симптомы и синдромы, а также системные нарушения, обусловленные транслокацией кишечной микрофлоры и ее токсинов во внутреннюю среду макроорганизма, расстройством всасывания, иммунологическими нарушениями и др. Формирование кишечных проявлений дисбактериоза кишечника обусловлена тремя факторами: избыточная продукция органических кислот, бактериальная деконъюгация желчных кислот и моторные расстройства кишечника.

Клиническими проявлениями дисбактериоза кишечника у обследованных нами больных были боли в животе (81,7%), которые обусловлены избыточной продукцией органических кислот, повышающих осмолярность кишечного содержимого и снижающих внутрипросветный уровень рН, что приводит к задержке жидкости в просвете кишечника. Боли в животе носили чаще приступообразный характер, появлялись через 2-3 часа после еды, сопровождались вздутием живота, урчанием, позывами на дефекацию.

У детей раннего возраста в клинике преобладали такие симптомы, как общее беспокойство, повышенная возбудимость, метеоризм (64,5%), диарея (39,7%), тошнота и рвота (37,6%), признаки полигиповитаминоза (57%). При нарушениях кишечного всасывания в клинической картине доминировала диарея с гнилостным брожением, стеаторея, снижение массы тела. При декомпенсированных вариантах дисбактериоза кишечника в патологический процесс вовлекались гепатобилиарная система и поджелудочная железа, которое еще больше усугубляли мальабсорбцию и нарушения обменных процессов в организме.

У детей старшего возраста часто отмечались упорные запоры (52,7%), кишечные колики (32,2%). Запоры в основном были связаны со спастической дискинезией толстой кишки, которая обуславливала и болевой синдром. Больные жаловались на чувство распирания в желудке, отрыжку, снижение аппетита. При длительном течении кишечного дисбактериоза развивался интоксикационный и астено-невротический синдромы. Кроме того, наличие условно-патогенной микрофлоры в тонкой и толстой кишке являлись причиной развития воспалительных процессов. Степень выраженности клинических проявлений дисбактериоза кишечника не всегда коррелировала с ее степенью тяжести. У двоих наблюдаемых нами больных даже при выраженных нарушениях микрофлоры кишечника клинические проявления были скудными.

ми. По степени компенсации компенсированный дисбактериоз кишечника I-степени отмечался у 26,9%, субкомпенсированный дисбактериоз кишечника II-степени у 42,3% и декомпенсированная форма дисбактериоза III-степени у 30,8% больных.

3.3. Бактериологическая характеристика дисбиотических нарушений при рецидивирующем бронхите у детей.

Бактериологически дисбактериоз кишечника характеризуется появлением и значительным повышением количественного содержания таких условно-патогенных микроорганизмов, как гемолизирующие, лактозонегативные или слабоферментативные эшерихии, протеи и другие энтеробактерии, золотистый и эпидермальный стафилококк, грибы рода кандиды и др. Как правило, эти изменения происходят на фоне дефицита или отсутствия бифидобактерий, что приводит к нарушению нормальных количественных (10:1) соотношений между анаэробной и аэробной микрофлорой микробиоценоза кишечника. В этих случаях нередко наблюдается снижение (менее 1 млн/г фекалий) или повышение до 1 млрд. и выше полноценной кишечной палочки, появление ассоциаций условно-патогенных микробов.

Бактериологический диагноз кишечного дисбактериоза был подтвержден у 100% больных в стадии обострения и у 56,7% в стадии ремиссии. У 33,3% обследованных нами больных отмечался ассоциированный дисбактериоз, кандидозный у 38,8%, стафилококковый -11,1%, клебсиеллезный-5,6%, энтеробактерный-5,6%, бацилла сериус-5,6%.

Несмотря на случайность выборки больных рецидивирующим бронхитом, абсолютно у всех в стадии обострения заболевания отмечались признаки дисбиоза кишечника. По-видимому, это связано с распространенностью факторов риска развития дисбактериоза у наблюдаемых нами больных, не всегда

обоснованной антибиотикотерапией и экологическими условиями нашего региона. Из анамнеза обследованных нами больных установлено, что только 10,7% из них в период обострения заболевания и далее в периоде ремиссии получали препараты, корригирующие дисбиоз кишечника.

В стадии обострения рецидивирующего бронхита отмечались дисбиотические нарушения II-III степени тяжести, а у детей с рецидивирующим бронхитом в стадии ремиссии выявлен дисбактериоз I-II степени тяжести.

Таблица 3

Показатели кишечной микрофлоры у детей, больных рецидивирующим бронхитом

Микроорганизмы	Норма	Больные рецидивирующим бронхитом		P
		стадия обострения	стадия ремиссии	
Бифидобактерии	9-10	7,3±0,35	8,1±0,27	< 0,001
Лактобактерии	7-8	5,6±0,33	7,4±0,36	< 0,001
Общее количество аэробов	7-8	4,2±0,19	5,8±0,21	< 0,001
Кишечная палочка Л(+)	7-8	5,5±0,11	6,7±0,22	< 0,001
Кишечная палочка Л(-)	2-5	-	1,01±0,19	< 0,001
Энтерококки	6-8	5,7±0,17	4,6±0,20	< 0,001
Стафилококки золотистые	-	2,7±0,43	1,1±0,27	< 0,001
Грибы рода Кандида	2-4	4,7±0,9	3,2±0,4	< 0,001

При анализе количественного и качественного состава микрофлоры кишечника у детей, больных рецидивирующим бронхитом, обнаружено выраженное снижение содержания бифидобактерий и лактобактерий.

Дефицит анаэробов отразился и на аэробной части микробиоценоза кишечника. Так, наблюдалось уменьшение количества лактозопозитивных кишечных палочек на фоне увеличения содержания энтеробактерий, стафилококков, грибов рода Кандида. Дисбиотические сдвиги в большинстве случаев сопровождались выделением бактерий условно-патогенной группы.

В период обострения рецидивирующего бронхита при бактериологическом исследовании кала у 69,2% детей выявлена условно-патогенная микрофлора в титрах 10^4 и выше, причем наиболее часто встречались золотистый стафилококк и грибы рода Кандида.

В периоде ремиссии рецидивирующего бронхита дисбиотические нарушения в кишечнике сравнительно уменьшились, но полной нормализации показателей не наблюдалось ни у одного из обследованных нами больных.

Таким образом, в результате проведенных исследований установлено, что состояние микробиоценоза кишечника у детей, больных рецидивирующим бронхитом, характеризуется выраженностью дисбиотических нарушений в остром периоде заболевания, с уменьшением, но не купированием ее в периоде ремиссии болезни, что позволяет думать о взаимосвязи и взаимообусловленности этих двух патологических состояний и рассматривать дисбактериоз кишечника, не только как следствие бронхита, но и в качестве одного из факторов риска рецидивирования бронхолегочного процесса.

3.4. Факторы риска развития рецидивирующего бронхита и дисбактериоза кишечника

Для профилактики и повышения эффективности лечения рецидивирующего бронхита и дисбактериоза кишечника особенно важным является выявление факторов риска. Истоки этого патологического состояния нередко находятся в раннем детстве, в младенчестве и зачастую обусловлены состоянием здоровья матери до и во время беременности.

У абсолютного большинства матерей обследованных нами больных детей исходный уровень здоровья был неудовлетворительным: у более половины матерей отмечалась анемия, у половины - хронический пиелонефрит и патология щитовидной железы, высок уровень хронического тонзиллита. Естественно, надо полагать, что во время беременности состояние матерей еще более ухудшилось. Подтверждением сказанному являются нижеприведенные данные.

Удельный вес больных анемией матерей увеличился с 62,4% до 89,2%, выявлено во время беременности еще дополнительно 20 больных матерей с хроническим пиелонефритом, 73(78,5%) матерей перенесли во время беременности вирусную инфекцию, у 1/3 беременных женщин отмечались функциональные нарушения со стороны сердечно-сосудистой и нервной систем. Все вышеизложенные патологические состояния не могли не сказаться на течении беременности и родов.

У более половины всех матерей, обследованных нами детей беременность осложнялась токсикозом, у 29% беременность протекала с проявлениями гестоза, у более 1/3 матерей отмечалась нефропатия беременных. Патологическое течение беременности обусловило высокий удельный вес и патологии в родах: роды путём кесарева сечения у 40,9%, стремительные роды у 22,6%, затяжные роды у 17,2%, обвитие пуповины у 12,9%, преждевременная от-

слойка плаценты у 10,7% и др. Вполне естественно, что от больной матери с патологическим течением беременности и родов нельзя ожидать рождения здорового ребенка.

У более половины (65,6%) обследованных нами детей в периоде новорожденности констатирована перинатальная энцефалопатия, 21,5% детей перенесли внутричерепную родовую травму, 14 (15,1%) детей родились недоношенными, гнойно-септические заболевания отмечались у 16 (17,2%) обследованных нами детей в периоде новорожденности.

Патология периода новорожденности не могла не сказаться на формировании уровня здоровья ребенка, на его росте и развитии. Закономерным является наличие высокого удельного веса преморбидного фона у обследованных нами больных.

Основному диагнозу сопутствовали в 95,7% случаев анемия гипохромного характера, рахит отмечался у – 43,0% больных, аллергия 35,5%, хроническое расстройство питания у 12,9%. Взаимосвязь и взаимообусловленность патогенеза дисбактериоза кишечника и вышеуказанных преморбидных состояний неоднократно указывалась в научных исследованиях [49,164]. В частности, анемию, гипотрофию, рахит, можно рассматривать не только как сопутствующее дисбактериозу кишечника заболевание, но и как следствие его.

Известно, что истоки здоровья ребенка находятся в его родословной.

Таблица 4.

Характеристика семейного фона у обследованных детей

Заболевания	абс.	%
Количество семей с часто болеющими простудными заболеваниями родственниками	44	47,3
Количество семей с наличием больных хрониче-	37	39,7

ской бронхолегочной патологией		
Количество семей с наличием больных аллергическими заболеваниями	50	53,8

У 47,3% обследованных нами детей в семье отмечались часто болеющие простудными заболеваниями родственники, у 39,7% детей среди ближайших родственников диагностирована хроническая бронхолегочная патология и у 53,8% детей семейный фон был отягощен аллергическими заболеваниями.

Наряду с вышеизложенными факторами риска нами проанализированы еще специфичные для развития дисбактериоза причинные моменты. Среди обследованных нами больных отмечалась большая распространенность таких факторов риска развития дисбактериоза кишечника, как частые заболевания на первом году жизни, антибиотикотерапия до поступления ребенка в стационар, раннее смешанное и искусственное вскармливание, лечение матери антибиотиками во время беременности и др. Необходимо отметить, что только 10,7% детей во время антибиотикотерапии получали эубиотики с профилактической целью.

В формировании дисбиоза кишечника большое значение имеет характер питания ребенка. Среди обследованных нами детей на естественном вскармливании на первом году жизни находились 24,7%, смешанном- 43,1% и искусственном-32,2%. На момент обследования питание соответственно возрасту получали 40,8%. Не менее значимым является социальный статус: хорошие жилищные условия и достаточную материальную обеспеченность имели только 19,4% обследованных больных. Известно, что одним из предикторов нормального роста, развития и хорошего уровня здоровья ребенка является степень образованности родителей. Среди обследованных нами детей высшее образование имели 22,6% отцов и 10,8% матерей.

Таким образом, проведенный нами анализ распространенности факторов риска развития рецидивирующего бронхита и дисбактериоза кишечника у обследованных детей показал наличие высокого удельного веса преморбидных состояний как в родословной, так и у матери ребенка, что обусловило рождение ребенка с предрасположенностью к заболеванию, которое было реализовано у абсолютного большинства уже на первом году жизни. Следствием всех вышеизложенных фоновых состояний является развитие иммунодефицита, результаты изучения которого представлены ниже.

3.5. Состояние иммунитета у детей, больных рецидивирующим бронхитом.

Основной целью изучения иммунного статуса является идентификация причинных изменений, т.е. тех изменений, которые ведут к развитию иммунодефицитного состояния. Однако определенный интерес представляет также анализ следственных изменений, так как с его помощью можно оценить эффективность лечения и прогнозировать течение заболевания.

Изучено состояние клеточного и гуморального иммунитета у 52 детей, больных рецидивирующим бронхитом и дисбактериозом кишечника, из них 26 больных – в стадии обострения и 26 – в стадии ремиссии. Исследования проводились в лаборатории иммунорегуляции Института иммунологии АН РУз. Полученные данные сравнивали с нормативными показателями иммунной системы здоровых детей раннего и дошкольного возраста г. Ташкента, которые были любезно предоставлены лабораторией иммунорегуляции Института иммунологии АН РУз.

Выявлено достоверное повышение ($P < 0,001$) числа лимфоцитов периферической крови у основной группы в стадии обострения заболевания ($50,7 \pm 2,37\%$)

против ($41,2 \pm 2,5\%$) в стадии ремиссии болезни и по сравнению с эпизодически болеющими детьми ($37,5 \pm 1,3$).

Таблица 5.

Показатели иммунного статуса у больных рецидивирующим бронхитом, осложненным дисбактериозом кишечника

Показатель	Больные рецидивирующим бронхитом M±m, %	Эпизод. болеющие дети M± m(%)	P
Лейкоциты, мкл	8250±291	6430±193	<0,001
Лимфоциты, %	50,7±2,37	37,5 ±1,3	<0,001
Т-лимфоциты, %	55,5±2,85	63,1 ±1,5	<0,05
В-лимфоциты,	851,7±61,2	537±29,0	<0,001
CD4	28,0±1,88	38,2±1,52	<0,001
CD8	27,1±0,88	19,4±0,78	<0,001
CD16	20,3±0,91	8,3± 1,3	<0,001
IgG, мг%	1161±59	1170±39	>0,05
IgA, мг%	113,2±6,36	142,0±7,0	<0,01
IgM, мг%	99,7±5,49	119,5±7,41	<0,05
ИИ (CD4/CD8)	1,01±0,07	1,55±0,07	<0,001

Известно, что Т-клетки составляют основное содержание всех лимфоидных клеток и дифференцируются на ряд субпопуляций, выполняющих строго специфические функции.

Анализ содержания клеток Т-системы крови детей, больных РБ показал достоверное снижение относительного числа Т-лимфоцитов ($55,5 \pm 2,85\%$) по сравнению с контрольной группой ($63,1 \pm 1,5\%$) ($P < 0,05$).

Особый интерес представляет изучение иммунорегуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов: Т-хелперов/индукторов (CD4+), и Т-супрессоров/ цитотоксических лимфоцитов (CD8+).

Общеизвестно, что Т-хелперы/индукторы, являясь регуляторными клетками, усиливают клеточные реакции: осуществляют трансформацию В-лимфоцитов в плазматические клетки, образующие антитела, и праймируют CD8⁺клетки, которые, в свою очередь, распознают антигены на клеточной поверхности в комплексе с молекулами HLA и способны тормозить изменившиеся иммунологические реакции.

При анализе содержания CD4⁺ клеток был выявлен их дефицит: достоверное снижение относительного ($28,0 \pm 1,88\%$ против $38,2 \pm 1,52\%$) ($P < 0,001$).

При изучении количества Т-цитотоксических лимфоцитов относительное значение CD8⁺ клеток было достоверно повышено в сравнении с группой здоровых ($27,1 \pm 0,88\%$ против $19,4 \pm 0,78\%$) ($P < 0,001$). Анализ соотношения CD4⁺/CD8⁺ показал значительное снижение иммунорегуляторного индекса (ИИ) до 1,01 в стадии обострения заболевания, 1,36 в стадии ремиссии болезни, что свидетельствует о нарушении процесса иммунорегуляции ($P < 0,001$).

Известно, что существует определенная взаимосвязь между активностью естественных клеток - киллеров (НК) и резистентностью организма к заболеваниям. Биологическая роль НК-клеток определяется их избирательной эффекторной функцией, способностью к лизису чувствительных клеток мишеней и подчиняется принципам иммунного контроля.

Так, у детей, больных РБ выявлено повышение относительного содержания НК-клеток в крови, что составило в среднем $20,3 \pm 0,91\%$ против $8,3 \pm 1,3\%$ ($P < 0,001$).

Нарушения иммунного статуса, особенно его клеточного звена были более выражены при кандидозном дисбактериозе, как в ассоциированном, так и в изолированном виде. Это дает основание думать, что глубина нарушения иммунитета зависит от вида дисбактериоза.

Кроме показателей клеточного звена нами были исследованы показатели и гуморального звена иммунитета, в частности, В-лимфоциты, которые являются основным клеточным субстратом гуморального иммунного ответа. Количественное изучение В-лимфоцитов, репрессирующих маркерный рецептор CD19+, показало достоверное повышение их абсолютного числа в периферической крови детей, больных РБ ($851,7 \pm 61,2\%$) по сравнению с таковыми данными здоровых ($537 \pm 29,0\%$) ($P < 0,001$).

В каскадном развитии иммунного ответа важную функцию - функцию посредников выполняют иммуноглобулины, которые являются эффекторами гуморального ответа. Определение концентрации основных классов иммуноглобулинов у детей, больных РБ выявило достоверное снижение IgA ($113,2 \pm 6,36\text{мг}\%$) по сравнению с контролем ($142,0 \pm 7,0\text{мг}\%$) и достоверное снижение IgM ($99,7 \pm 5,49\text{мг}\%$ против $119,5 \pm 7,41\text{мг}\%$).

Таким образом, полученные данные указывают на имеющийся у детей с рецидивирующим бронхитом и дисбактериозом кишечника, дефицит клеточного и гуморального звеньев иммунитета. Обнаруженные изменения иммунного статуса, являясь интегральным показателем, отражающим неблагоприятное суммарное влияние ряда факторов на организм ребенка, позволили понять учащение числа случаев рецидива заболевания.

3.6. Взаимообусловленность факторов риска развития дисбактериоза кишечника, рецидивирующего бронхита и состояния иммунитета у детей

Рецидивирующий бронхит и дисбактериоз кишечника в практическом плане являются причиной и следствием развития иммунодефицитного состояния организма, с другой стороны, иммунодефицитное состояние поддержи-

вает и усиливает воспалительный процесс в бронхах и дисбиотические нарушения кишечника вследствие развития аутоиммунных процессов.

Микрофлоре слизистой кишечника отведена ведущая роль в формировании защитно-адаптационных механизмов среди аутомикрофлоры кожи и слизистых. Известно, что одной из важнейших функций микрофлоры кишечника является её участие в формировании иммунологической реактивности и иммунобиологического равновесия. При нарушении аутомикрофлоры кишечника запускаются иммунопатологические реакции, которые развиваются под влиянием микробных токсинов, поступающих в организм парентерально, через поврежденную слизистую толстого кишечника. На выраженные нарушения иммунобиологической реактивности при декомпенсированных дисбактериозах, в том числе на нарушения опсоно-фагоцитарного звена, гуморального и клеточного иммунитета, указывают многие авторы. По мнению ряда исследователей дисбаланс кишечной микрофлоры, даже без развития клинической симптоматики, может провоцировать несостоятельность как системы пищеварения, так и иммунной системы. Предполагается влияние и самой иммунной системы на формирование аутофлоры.

В результате полученных нами данных, можно сделать заключение, что говорить о влиянии разных видов дисбактериозов на тип иммунного ответа (гуморальный или клеточный) нет оснований и можно предположить единый механизм влияния разных дисбактериозов на иммунную систему. На основании достоверных различий ряда клинико-иммунологических показателей у детей с разными видами дисбактериоза, можно заключить, что прогноз для здоровья при кандидозном дисбактериозе наименее благоприятен, так как при этом заболевании степень выраженности и кишечных расстройств, и иммунной недостаточности достоверно выше. Из этого следует, что вид кишечного дисбактериоза может свидетельствовать о степени выраженности иммуно-

компроментации и тяжести проявления метаболических расстройств. Рецидивирующий бронхит приводит к истощению всего резервного защитного потенциала организма в целом с образованием порочного круга патологических изменений, когда следствие и причина периодически меняются местами.

Хронизация любого патологического процесса в практическом плане есть следствие развития иммунодефицитного состояния организма, с другой стороны иммунодефицитное состояние поддерживает и усиливает хроническое воспаление вследствие развития аутоиммунных процессов. Развившийся хронический воспалительный процесс приводит к истощению всего резервного защитного потенциала организма в целом с образованием порочного круга патологических изменений, когда следствие и причина периодически меняются местами. В клиническом плане эти процессы проявляются как рецидивы имеющихся хронических процессов с присоединением осложнений, развитием новых очагов хронических воспалений, наличием полигиповитаминозов и анемии.

Таким образом, изучение иммунного статуса у детей, больных РБ и дисбактериозом кишечника даёт возможность понять причину рецидивов острой заболеваемости. Это диктует необходимость разработки эффективных методов оздоровления с включением в комплекс лечения данного контингента больных, иммунокорректирующей терапии.

ГЛАВА IV. ЛЕЧЕНИЕ РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО БРОНХИТА У ДЕТЕЙ

4.1. Общие принципы лечения РБ у детей

Основной принцип лечения детей с рецидивирующими бронхитами, при всём их многообразии, сводится к подавлению инфекционного начала, улучшению мукоцилиарного очищения бронхов. Лечение при обострениях рецидивирующих бронхитов аналогично таковому при острых бронхитах создают оптимальный воздушный режим (температура воздуха 18-20 °С, влажность не менее 60%). Основные усилия направляют на устранение нарушений бронхиальной проходимости и снижение реактивности бронхов. По показаниям назначают муко- и секретолитики, бронхолитики, преимущественно в виде ингаляций. Антибактериальную терапию назначают по показаниям курсом на 7-10 дней. Ведущая роль принадлежит антибиотикотерапии. Адекватная антибиотикотерапия позволяет не только купировать симптомы острого воспаления, но и привести к эрадикации возбудителя, уменьшению частоты рецидивов, увеличению интервала между обострениями, что в конечном итоге улучшает качество жизни пациентов [29].

Выбор стартового препарата осуществляют эмпирически с учётом вероятной этиологии и чувствительности предполагаемого возбудителя к антимикробным препаратам (табл. 6). При этом всегда предпочтительна монотерапия пероральным лекарственным препаратом. В настоящее время в качестве антибактериальных препаратов первого выбора наиболее широко в амбулаторной практике при лечении бронхитов используют три группы антибиотиков, так называемые препараты "золотого стандарта": пенициллины (амоксциллин, ингибиторозащищенные пенициллины), цефалоспорины II-III поколения) и макролиды.

Таблица 6.

Антибактериальная терапия бронхитов у детей

Основные возбудители	Антибиотики выбора	Альтернативные антибиотики
Streptococcus pneumoniae Haemophilus influenzae Moraxella catarrhalis	Амоксициллин или макролиды внутрь	
Streptococcus pneumoniae Haemophilus influenzae* Moraxella catarrhalis	Амоксициллин/ клавуланат	Цефалоспорины II поколения внутрь, III поколения - парентерально

Примечание. * наличие у пациентов факторов риска, повышающих вероятность инфицирования штаммами, продуцирующими β -лактамазы (например, недавний приём антибиотиков). В последнее десятилетие наблюдается увеличение доли инфекций, вызываемых патогенами, продуцирующими β -лактамазы - ферменты, способные разрушать β -лактамное кольцо в структуре пенициллинов и цефалоспоринов [20, 21]. Данный механизм защиты характерен для таких возбудителей, как *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, энтеробактерий. В настоящее время в клинической практике используются соединения, инактивирующие β -лактамазы бактерий: клавулановая кислота (клавуланат), сульбактам и тазобактам. Эти соединения получили название ингибиторов β -лактамаз. Создание комбинированных "защищённых" препаратов позволило не только сохранить "старые" пенициллины, но и расширить спектр их действия в отношении ряда грамотрицательных бактерий [22, 23]. Наиболее часто используется сочетание амоксициллина и клавуланата. Добавление ингибитора β -лактамаз (клавулановой кислоты) к амоксициллину

значительно повышает эффективность антибактериальной терапии в случаях, когда возбудителями являются штаммы, вырабатывающие β -лактамазы [23, 24]. Быстрое и максимально полное всасывание активных веществ в верхних отделах тонкого кишечника обеспечивает не только быстрое проявление антибиотического эффекта, но и значительное уменьшение времени нахождения амоксициллина и клавулановой кислоты в кишечнике, сводя к минимуму его негативное влияние на кишечную микрофлору. Таким образом, преодолевается основной негативный эффект амоксициллина/клавуланата - диарейный синдром, связанный с побочными эффектами клавулановой кислоты из-за её неполного всасывания. [24, 13]. В педиатрической практике появление новой высокотехнологичной формы амоксициллина/клавуланата способствует также достижению высокой степени комплаенса, так как препарат в растворённом виде имеет приятный фруктовый вкус, что важно для ребенка.

Цефалоспорины имеют широкое применение в клинической практике благодаря высокой эффективности и относительно низкой токсичности. Для лечения тяжёлых форм бронхитов используются парентеральные цефалоспорины III поколения (цефотаксим, цефтриаксон). Несомненным преимуществом цефтриаксона является его уникальная фармакокинетика (период полувыведения этого антибиотика у детей составляет 5-7 часов), что позволяет применять этот препарат 1 раз в сутки. [25]. Особенности фармакокинетики и фармакодинамики макролидов обеспечивают эрадикацию основных респираторных патогенов, а безопасность и хорошая переносимость - высокую приверженность лечению, что позволяет рассматривать данную группу антибиотиков в качестве препаратов первого ряда при лечении бронхитов у детей, особенно у пациентов с непереносимостью β -лактамов [26]. При выраженной активности воспаления антибиотикотерапия проводится в режиме "ступенчатой" терапии. При этом антибиотики сначала назначаются парентерально

(внутривенно, внутримышечно). При улучшении состояния больного (обычно через 3-5 суток) переходят на пероральный приём антибиотика [27]. Если на фоне терапии состояние ребенка улучшилось, снизилась температура, исчезли симптомы интоксикации, появился аппетит, ребёнок стал активнее, значит, выбор антибиотика был сделан правильно и лечение следует продолжить. Если улучшения нет или оно незначительно, следует сменить антибиотик. Показаниями для смены антибиотика или подключения второго препарата является клиническая неэффективность терапии (сохранение лихорадки, дыхательной недостаточности, интоксикации, развитие осложнений). При этом коррекцию терапии следует осуществлять с учётом результатов микробиологического исследования мокроты. Длительность антибактериального лечения, как правило, составляет 7 дней (при остром бронхите) и 10-14 дней (при обострении хронического бронхита). Сложность выбора препарата и метода его введения, длительность курса антибиотиков у ребёнка с хроническим воспалительным процессом в лёгких обусловлена тем, что эти дети нередко получают повторные и длительные курсы антибиотикотерапии в связи с частыми обострениями. Существенный клинический эффект у этих больных оказывает сочетание парентерального пути введения антибиотиков и эндобронхиальной бронхологической санации с введением антибиотиков через бронхоскоп [28]. В последние годы в дополнение к оральному и парентеральному назначению антибиотиков стали использовать введение антибиотиков через небулайзер. При лечении детей с РБ обязательно применяются средства, действие которых направлено на улучшение дренажной функции бронхов. Широко применяются в педиатрической практике муколитические препараты прямого действия - производные цистеина - тиолики (ацетилцистеин). Однако необходимо учитывать, что эти препараты должны назначаться только при значительно повышенных показателях вязкости мокроты, поскольку

могут сделать секрет излишне жидким, вследствие чего возможен риск развития бронхореи. К мукоактивным препаратам непрямого (секретолитического) действия относят производные алкалоида вазицина - бромгексин и его метаболиты (амброксол) и мукорегуляторы на основе карбоцистеина. Эти препараты нормализуют реологические параметры секрета, ускоряют мукоцилиарный транспорт, оказывают противовоспалительное действие, при этом разжижение мокроты практически не сопровождается увеличением её объёма. Препараты растительного происхождения (корни ипекакуаны, солодки, алтея, девясила, трава термопсиса, чабреца), обладающие отхаркивающим эффектом рефлекторного действия, продолжают широко использоваться в практике комплексной терапии бронхитов. Важными элементами комплексной терапии больных с бронхитами являются физиотерапевтические мероприятия, массаж, постуральный дренаж, лечебная физкультура. Детям с аллергическими проявлениями необходимо создать щадящий антигенный режим: назначение элиминационных диет, ограничение контакта с аллергенами. При повторных эпизодах обструкции назначают длительное (не менее 3 мес) базисное лечение недокромилем или кромоглициевой кислотой по схеме и в дозах, принятых для лечения лёгкой формы бронхиальной астмы.

4.2. Традиционная терапия дисбактериоза кишечника у детей, больных рецидивирующим бронхитом.

Лечение и реабилитация детей, больных рецидивирующим бронхитом имеет большое медицинское и социальное значение. При оздоровлении данного контингента детей большая роль отводится лечению дисбактериоза кишечника. Анализ традиционной терапии обследованных нами больных с рецидивирующим бронхитом показал, что всем детям назначалась антибиотикотерапия (цефазолин, цефтриаксон и др.) и симптоматическая терапия (жа-

ропонижающие препараты, микстуры от кашля и др.). Учитывая, большой удельный вес обструктивного синдрома у обследованных нами больных (74,2%) назначались такие препараты как эуфиллин, глюкокортикостероиды, тиосульфат натрия, антигистаминные препараты. Несмотря на то, что клинические проявления дисбактериоза кишечника отмечались у абсолютного большинства больных при поступлении, диагноз дисбактериоз кишечника был выставлен как сопутствующее заболевание только двум больным. Среди обследованных больных только 10,7% детей при предыдущих рецидивах болезни на фоне антибиотикотерапии получали препараты для профилактики и лечения дисбактериоза кишечника. Эффективность лечения оценивалась нами на основании сравнительного анализа традиционной терапии без включения в комплекс пробиотиков и традиционной терапии с включением пробиотиков (линекс, лакто-джи) в лечение рецидивирующего бронхита и дисбактериоза кишечника. Оценивались частота рецидивирующих инфекций дыхательных путей (за период 6-12 месяцев после лечения), продолжительность заболевания (в днях) и тяжесть течения, необходимость применения антибиотиков, характер течения фоновых заболеваний и частота обострений очагов хронических инфекций. Эффект лечения оценивался как удовлетворительный, если:

- инфекции дыхательных путей продолжали рецидивировать с той же частотой, что и до лечения, но протекали в более легкой форме.
- сокращалась продолжительность заболевания (на 30 % и более);
- отсутствовали осложнения, требующие назначения местной или системной антибактериальной терапии;
- не ухудшалось течение фоновых заболеваний;
- не отмечалось обострения очагов хронических инфекций.

Хороший эффект регистрировался, если:

- инфекции дыхательных путей регистрировались реже (в 1,5 раза и более);
- продолжительность заболевания сокращалась на 50% и более;
- не ухудшалось течение фоновых заболеваний и не отмечалось обострений очагов хронических инфекций.

Очень хорошим считался эффект, если за период наблюдения (6-12 месяцев) у ребенка не было зарегистрировано инфекций дыхательных путей. Если показатели до и после лечения не изменялись, то эффект считался неудовлетворительным.

Ретроспективная оценка эффективности традиционной терапии, полученной обследованными детьми до поступления к нам в стационар установила, что удовлетворительный эффект отмечался у 25,8% больных, хороший эффект у 2,2% и у 72% - неудовлетворительный эффект.

Таблица 7.

Средняя продолжительность клинических симптомов дисбактериоза кишечника у детей, больных рецидивирующим бронхитом в зависимости от проводимой терапии

Симптомы	Средняя продолжительность, дни		P
	Антибиотикотерапия	Антибиотики+пробиотики	
Боли в животе	4,93±0,21	4,27±0,18	<0,05
Метеоризм	3,76±0,2	3,29±0,2	<0,05
Диарея	5,56±2,37	4,24±2,31	<0,05
Запоры	7,94±0,3	7,1±0,4	<0,05
тошнота, рвота	1,93±0,17	1,85±0,13	<0,05
Снижение аппетита	3,87±0,23	2,93±0,27	<0,05

При анализе динамики исчезновения основных клинических симптомов дисбактериоза кишечника у детей, больных рецидивирующим бронхитом на фоне традиционной терапии, назначенной у нас в стационаре установлено, что кишечные проявления в виде болей в животе, метеоризма и диареи купировались сравнительно быстрее на фоне терапии антибиотика+пробиотики. Эти симптомы обусловлены избыточной продукцией органических кислот, которые повышают осмолярность кишечного содержимого и снижают внутрипросветный уровень рН, приводя к задержке жидкости в просвете кишечника. Запоры, связанные с моторными расстройствами кишечника (гипомоторная или спастическая дискинезия) также имели тенденцию к сравнительно более быстрой нормализации при включении в комплекс лечения пробиотиков. Признаки общей интоксикации организма, как тошнота, рвота, снижение аппетита, обусловленные транслокацией кишечной микрофлоры и ее токсинов во внутреннюю среду макроорганизма были более характерны для детей раннего возраста и также имели положительную динамику на фоне лечения антибиотика+пробиотики.

Таблица 8.

Средние значения показателя log (КОЕ/г) нормофлоры кишечника в зависимости от проводимой терапии

Микрофлора	Средние значения показателя log (КОЕ/г)			
	норма	До лечения	Антибиотикотерапия	Антибиотики+пробиотики
Бифидобактерии	9-10	7,3±0,35	5,1±0,32	7,1±0,43
Лактобактерии	7-8	5,6±0,33	4,2±0,31	5,3±0,56

Энтерококки	6-8	5,7±0,17	4,1±0,27	5,5±0,41
Стафилококки золотистые	-	2,7±0,43	3,5±0,37	2,6±0,48
Грибы рода Кан- дида	2-4	4,7±0,9	5,4±0,63	4,5±0,41

Анализируя средние значения показателя log (КОЕ/г) нормофлоры кишечника в динамике заболевания в зависимости от проводимой терапии установлено, что в группе больных, получавших антибиотикотерапию и симптоматическую терапию рецидивирующего бронхита дисбиотические изменения в микрофлоре кишечника прогрессируют.

Происходит дальнейшее достоверное снижение показателя log концентрации бифидобактерий – с 7,3±0,35 до 5,1±0,32 КОЕ/г испражнений (при норме 9-10 КОЕ/г) и лактобактерий- с 5,6±0,33 до 4,2±0,31 КОЕ/г (при норме 7-8 КОЕ/г); отмечается рост представителей УПМ, в том числе и в ассоциациях (*Klebsiella* + *St.aureus* или *St.aureus* + *Candida*), т.е имело место нарастание в динамике заболевания степени дисбактериоза кишечника.

В группе больных, получавших в комплексе традиционной терапии пробиотики существенных изменений в средних значениях log концентрации нормофлоры кишечника в динамике заболевания не выявлено и дисбиотические изменения не прогрессировали. Средние значения log концентрации бифидобактерий, лактобактерий оставались сниженными, но практически в тех же пределах, что и до начала лечения, дальнейшего роста представителей УПМ не наблюдалось.

Таким образом, проведенный анализ эффективности традиционной терапии рецидивирующего бронхита и дисбактериоза кишечника у обследованных

нами больных показал, что при монотерапии антибиотиками отмечается прогрессирование дисбиотических изменений в кишечнике; при включении в комплекс пробиотиков, хотя не наблюдается усугубления степени тяжести дисбактериоза кишечника, но и выраженной положительной динамики в показателях микрофлоры кишечника не отмечается. Это диктует необходимость поиска новых, более эффективных методов коррекции дисбактериоза кишечника у детей, больных рецидивирующим бронхитом.

4.3. Комплексная гомеопатическая терапия в лечении рецидивирующего бронхита у детей.

Лечение респираторных заболеваний у детей до настоящего времени остается сложной проблемой в связи с тем, что заболевания органов дыхания, имея различную этиологию, сходны по клиническим проявлениям. Кроме того, немало больных детей с респираторной патологией лечится в домашних условиях при отсутствии постоянного медицинского контроля, а зачастую и при осуществлении самостоятельного выбора родителями безрецептурных препаратов. Поэтому важно в арсенале лечебных средств иметь те, действие которых будет направлено на уменьшение и ликвидацию основных проявлений заболевания, независимо от этиологии, и в то же время будут безопасны для лечения детей.

В последние годы все большее признание получают гомеопатические препараты. Преимуществом препаратов является то, что биологически активные вещества (действующее начало) растений более естественно включаются в обменные процессы организма человека, чем синтетические препараты. Следствием этого является лучшая переносимость, более редкое развитие побочных эффектов и осложнений. Уровень развития современной фармацевтической промышленности дает возможность выпускать многокомпонентные

(комбинированные) гомеопатические препараты высокого качества, содержащие строго дозированное количество действующего вещества, что обеспечивает гарантированную безопасность и эффективность.

Нами апробирован метод комплексной гомеотерапии в коррекции частых простудных заболеваний у больных рецидивирующим бронхитом и проведена сравнительная оценка его эффективности с традиционной терапией. Для этого наблюдаемые нами больные поделены на две группы:

1-я (n=30) – традиционная терапия рецидивирующего бронхита (антибиотики, муколитики, витаминотерапия, эубиотики, физиотерапия, фитотерапия, ЛФК);

2-я (n=63) – традиционная терапия рецидивирующего бронхита плюс гомеопатическая коррекция частых простудных заболеваний.

Препаратами выбора явились апробированные нами гомеопатический препарат Инфлюцид.

С целью профилактики и лечения рецидивов бронхита применяли препарат Инфлюцид (производство Deutsche Homöopathie Union DHU-Arzneimittel GmbH & Co.KG. Германия), в состав которого входят аконит аптечный D3 25 мг, гелземий вечнозеленый D3 25 мг, ипекакуана D3 25 мг, переступень двудомный D2 25 мг, посконник кинипляный D1 25 мг, фосфор D5 25 мг. Препарат приводит к купированию воспалительного процесса, укрепляет защитные силы организма, улучшает восстановительные и обменные процессы. Препарат назначался с первых дней заболевания.

Курс лечения составлял 1-мес. Рекомендуемые дозы гомеопатического препарата Инфлюцид представлен в табл.9

Таблица 9

Доза гомеопатического препарата Инфлюцид

Возраст детей	Назначение
От 3 до 6 лет	По 1/2-табл. 3 раза в день
От 6 до 12 лет	По 1 табл. 3 раза в день

Клиническая картина эффективности препарата Инфлюцид оценивалась по улучшению общего состояния, купированию катаральных симптомов. По результатам наших исследований, в группе больных получавших препарат Инфлюцид, отмечаются купирование катаральных проявлений в первые трое суток у 43% больных, у остальных 57% в течении от 4 до 7 дней.

Нами подтверждено положение об эффективности использования гомеопатического препарата. Побочных эффектов при применении Инфлюцида мы не наблюдали.

Таблица 10

Показатели иммунного статуса у больных рецидивирующим бронхитом, осложненным дисбактериозом кишечника до и после лечения

Показатель	Рецидивирующий бронхит		Норма M±m,(%)	P
	До лечения M±m, %	После лечения M±m, %		
Лейкоциты,	8250±291	6970±207	6430±193	<0,001
Лимфоциты, %	50,7±2,37	41,2 ±2,5	37,5 ±1,3	<0,001
Т-лимфоциты, %	55,5±2,85	52,7 ±1,8	63,1 ±1,5	<0,05
В-лимфоциты,	851,7±61,2	648±37,1	537±29,0	<0,001
CD4	28,0±1,88	33,1 ±1,4	38,2±1,52	<0,001
CD8	27,1±0,88	24,3±1,33	19,4±0,78	<0,001
CD16	20,3±0,91	11,3 ±0,9	8,3± 1,3	<0,001
IgG, мг%	1161±59	1129 ±35,2	1170±39	>0,05

IgA, мг%	113,2±6,36	127±9,8	142,0±7,0	<0,01
IgM, мг%	99,7±5,49	104,8±7,4	119,5±7,41	<0,05
ИИ (СД4/СД8)	1,01±0,07	1,36	1,55±0,07	<0,001

Как видно из таблицы у больных рецидивирующим бронхитом на фоне гомеопатической терапии произошло сравнительное улучшение показателей иммунного статуса практически по всем параметрам, но полной нормализации не наступило. Это мы связываем с повторным исследованием состояния иммунитета через сравнительно небольшой промежуток времени (1мес). Для полного восстановления иммунитета необходим повторный месячный курс гомеопатического препарата.

Эффективность включения в комплекс терапии рецидивирующего бронхита гомеопатического препарата Инфлюцид заключалась в ускорении регрессии катаральных симптомов заболевания, улучшении общего самочувствия больных. Средняя продолжительность клинических симптомов рецидивирующего бронхита при включении в комплекс лечения гомеопатических препаратов Инфлюцид представлена в табл. 11

Таблица 11

Средняя продолжительность клинических симптомов рецидивирующего бронхита при включении в комплекс лечения гомеопатического препарата Инфлюцид

Симптомы	Средняя продолжительность, дни.		P
	основная группа, n=63	контрольная группа, n=30	
Повышение температуры	1,6±0,13	3,27±0,18	<0,001
Кашель	7,7±0,4	11,29±0,2	<0,001
Хрипы в легких	6,8±0,3	9,24±2,31	<0,001

Обструктивный синдром	3,7±0,2	5,1±0,4	∠0,001
-----------------------	---------	---------	--------

Как видно из таблицы, при включении в комплекс лечения рецидивирующего бронхита гомеопатического препарата Инфлюцид отмечается отчетливая положительная динамика клинических проявлений заболевания, наиболее выраженная в купировании катаральных явлений и обструктивного синдрома.

Результаты катамнестических наблюдений (первые 6 мес. жизни) убедительно свидетельствовали о длительности эффекта лечения с использованием гомеопатическим препаратом. После лечения, особенно в первые 3 месяца после приема препарата, наблюдалось снижение частоты заболеваемости респираторными инфекциями и отсутствие жалоб на клинические проявления дисбактериоза кишечника. Это диктует необходимость проведения повторных курсов лечения с гомеопатическим препаратом Инфлюцид для закрепления полученного результата. Одновременное применение препарата Инфлюцид и пробиотиков улучшало приживляемость последних. Побочных эффектов при применении препарата Инфлюцид мы не наблюдали.

Таким образом, в ходе проведенного исследования по изучению эффективности гомеопатического препарата Инфлюцид было установлено, что включение в комплекс традиционной терапии больных рецидивирующим бронхитом и дисбактериозом кишечника, приводит к ускорению купирования дисбиотических нарушений в кишечнике и к более быстрой ликвидации катаральных проявлений. Это дает основание считать, что назначение комплексной гомеотерапии больным рецидивирующим бронхитом, осложненным дисбактериозом кишечника является оправданным и необходимым в силу их высокой эффективности и отсутствия побочных эффектов.

ГЛАВА V. ИММУНОРЕАБИЛИТАЦИЯ И ОСОБЕННОСТИ ИММУНОПРОФИЛАКТИКИ ЧАСТЫХ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ БОЛЬНЫХ РБ.

5.1. Иммунореабилитация и особенности иммунопрофилактики

Иммунореабилитация занимает определенное место в различных направлениях современной терапевтической медицины и представляет собой совокупность медикаментозных и немедикаментозных способов воздействия на иммунную систему, целью которой является восстановление нарушенных функций [10, 15, 77, 141, 142, 147, 154].

По определению Р. И. Сепиашвили, иммунореабилитология – это наука, изучающая процессы восстановления функции иммунной системы до физиологической нормы под воздействием комплекса лечебно-профилактических мероприятий для достижения полного выздоровления больного (при остром течении болезни) или стойкой клинико-иммунологической ремиссии при исчезновении или минимизации рецидивов вторичная иммунная недостаточность, имеющая следующие типичные клинические проявления: склонность к упорно текущим инфекционно-воспалительным процессам любой локализации; частые рецидивы и вялое течение; резистентность к лечению традиционными средствами; преобладание в качестве возбудителей оппортунистических или условно-патогенных микроорганизмов, а также патогенной флоры с атипичными биологическими свойствами; наличие множественной устойчивости к этиотропным средствам.

5.2. Классификация иммуотропных препаратов и возможности иммуномодулирующей терапии на современном этапе

К настоящему времени разработано множество способов и средств, направленных на улучшение функционирования иммунной системы, основное место среди данного арсенала занимают иммуотропные препараты [10, 15, 36, 37, 83, 86, 108, 156], которые функционально разделены на три основные группы: иммуностимуляторы; иммунодепрессанты (иммуносупрессоры) и иммуномодуляторы [87, 101, 118, 122, 136, 149, 156].

Основной целью активной специфической ИСТ является формирование адекватного адаптивного иммунного ответа, который сопровождается пролиферацией цитотоксических антиген-специфических Т-лимфоцитов или плазматических клеток, продуцирующих специфические иммуноглобулины (Ig). Активная неспецифическая иммунотерапия предполагает активацию работы всей иммунной системы с расчетом на то, что повысится эффективность и специфического иммунного ответа на причинно-значимый антиген.

Пассивная специфическая иммунотерапия предполагает возмещение дефицита определенных медиаторов иммунного ответа или антител их экзогенными рекомбинантными формами.

При вторичных иммунодефицитах, которые Р. М. Хаитов и Б. В. Пинегин выделяют как спонтанные, иммуностимулирующая или иммунозаместительная терапия, проведенная с учетом профиля иммунной недостаточности, является наиболее эффективной, при этом реабилитация сводится к более или менее продолжительной неспецифической иммунопрофилактике. В системе профилактических мероприятий, направленных на снижение заболеваемости острыми респираторными инфекциями у детей, особое место занимает обеспечение здорового образа жизни [33, 85, 145, 177, 180].

Основными направлениями реабилитационных мероприятий РБ у детей являются: организация индивидуального оптимального режима дня ребенка; разработка индивидуального рациона питания; закаливание и физическое воспитание, способствующие повышению резистентности к действию низких температур и позволяющие стабилизировать системы терморегуляции и механизмы адаптации; санацию хронических очагов инфекции, коррекцию микроэлементозов, дотационную витаминотерапию, адаптогенотерапию и иммунную терапию [15, 77, 128, 147, 154].

В схемах неспецифической иммунопрофилактики ОРВИ в последние десятилетия широкое клиническое применение нашли бактериальные иммуномодуляторы, препараты интерферонов и индукторы интерферона, а также растительные (природные) иммуномодуляторы, витамины и микроэлементы [4, 5, 10, 11, 15, 34, 35, 175].

Для экстренной профилактики острых респираторных инфекций используются препараты рекомбинантного интерферона (лаферон, лаферобион, виферон, гриппферон), которые обладают способностью индуцировать синтез протеинов с выраженной противовирусной активностью [87, 118, 177, 180]. Рекомбинантные интерфероны имеют более высокий профиль эффективности и безопасности, по сравнению с природными формами [177, 181, 188].

В последнее время широко используются такие индукторы интерферона, как тилорон (амиксин), производное фенилтиометилиндола-3-карбоновой кислоты (арбидол) и акридонуксусной кислоты (циклоферон). Все эти препараты не только индуцируют синтез эндогенного интерферона, но и обладают иммуномодулирующим эффектом (стимулируют фагоцитоз и клеточный иммунитет). Также получил свое признание препарат анаферон – иммуномодулятор, содержащий сверхмалые дозы аффинно очищенных антител к гамма-интерферону (IFN- γ) [188, 189].

Достаточное поступление витаминов в соответствии с меняющимися потребностями растущего детского организма является обязательным условием для нормального развития и функционирования иммунной системы, что позволяет как сохранять резистентность к инфекционным агентам, так и эффективно элиминировать возбудитель из организма [4].

Дефицит витамина А, который по эпидемиологическим расчетам имеют приблизительно 100 миллионов детей в мире, может лежать в основе дисфункций иммунной системы, непосредственно изменяя метаболизм иммуноцитов или снижая барьерный уровень эпителиальной защиты организма. Показано, что на фоне дефицита витамина А замедляются процессы репарации эпителия слизистых оболочек, снижается активность ресничек реснитчатого эпителия, уменьшается способность нейтрофилов к фагоцитозу инфекционных агентов, резко снижается синтез специфических антител, особенно иммуноглобулинов классов А и G, к причинно-значимому инфекционному агенту, ингибируется процесс пролиферации Т-лимфоцитов, подавляется кооперация CD4⁺ и В-клеток, лимитируется генная экспрессия Th₂-ассоциированных цитокинов, что приводит к повышению риска развития различных инфекционных заболеваний и замедлению процессов саногенеза у детей [4, 10].

Субклинический дефицит витамина С является одним из наиболее широко распространенных патологических состояний и выявляется у 80% населения. Витамин С повышает системную резистентность организма человека к инфекционным, особенно вирусным, агентам, за счет его способности активировать деятельность серин/треониновых протеинкиназ С, что приводит к активации натуральных киллеров, обеспечивающих элиминацию вирусных агентов. Показано, что витамин С непосредственно или через регенерацию витамина Е предотвращает деструктивное действие кислородосодержащих активных метаболитов на лейкоциты. Витамин С способствует подавлению

процессов воспаления, ингибируя фактор транскрипции NF-κB, увеличивая внутриклеточную концентрацию АТФ [4].

Витамины группы В принимают участие практически во всех обменных процессах: ниацин (витамин РР), тиамин (витамин В₁), рибофлавин (витамин В₂) – в энергетическом обмене; пиридоксин (витамин В₆) и цианокобаламин (В₁₂) – в белковом обмене; фолат – в обмене нуклеиновых кислот; пантотеновая кислота – в жировом обмене, в образовании коферментов и простетических групп. Витамины В₁, В₂, В₆ принимают непосредственное участие в процессах метаболизма и стимулируют регенерацию тканей. Витамины В₁₂, В₆ и фолиевая кислота являются необходимыми компонентами синтеза ДНК, участвуют в обмене фосфолипидов, миелина, гомоцистеина, в связи с чем определяют уровень активности иммунной системы [4, 10].

Дефицит селена в организме сопровождается снижением активности нейтрофилов, супрессией пролиферации и дифференцировки Т-лимфоцитов, ингибцией экспрессии высокоаффинных рецепторов к IL-2 на поверхности Т-лимфоцитов, а восполнение дефицита селена приводит к активации натуральных киллеров и цитолитических Т-лимфоцитов, к экспрессии высокоаффинных рецепторов к IL-2 на поверхности Т-лимфоцитов [5, 140, 312]. Достаточная концентрация селена является существенным фактором, поддерживающим функциональную активность селенопротеинов – глутатионовой пероксидазы (оксидативного скавенджера), тиоредоксина, участвующего в регуляции активности рибонуклеотидной редуктазы, глюкокортикоидного рецептора, факторов транскрипции AP-1, NF-κB [5, 312] Известно, что дефицит магния, который участвует в формировании и активности более 300 ферментов, в популяции достигает 42% и более [5, 140].

Таким образом, восполнение потребностей организма витаминами и микроэлементами является одним из основных условий поддержания высокого уровня резистентности организма к инфекционным агентам.

Адаптогенотерапия: способностью усиливать иммунные реакции обладают многие растительные (эхинацея, женьшень, элеутерококк и другие) и биогенные (мумие, прополис и другие) препараты. Эти средства, а также витамины и микроэлементы (в особенности цинк, магний, селен) часто объединяют в группу адаптогенов. Так, эхинацея активизирует фагоцитарную активность нейтрофилов и макрофагов, стимулирует продукцию интерлейкинов, способствует трансформации В-лимфоцитов в плазматические клетки, улучшает функцию Т-хелперов [4, 5, 10].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Частые респираторные заболевания и рецидивирующий бронхит наносят существенный ущерб состоянию здоровья детей, в определенной мере обуславливая развитие хронической бронхолегочной патологии как инфекционно-воспалительного, так и аллергического генеза. В основе возникновения частых острых респираторных заболеваний и рецидивирующего бронхита у детей лежит нарушение многоуровневой, разнородной системы противоинфекционной защиты организма, которое связано с мультифакториальным влиянием неблагоприятных генетических, медико-биологических, социально-гигиенических факторов.

Развитию способствуют отягощенная наследственность по ХНЗЛ, высокая частота респираторных заболеваний в детстве родителей.

Наследственная предрасположенность к развитию частых острых респираторных заболеваний ассоциирована с носительством антигенов HLA-B7, HLA-B35, HLA-B39, гаплотипа A2/B12.

Основными неблагоприятными факторами возникновения частых респираторных заболеваний и рецидивирующего бронхита также являются: патология перинатального периода, наличие фоновых состояний, хронических очагов инфекции, неблагоприятное социальное положение семьи, пассивное курение, посещение ДДУ, профессиональные вредности у родителей.

В интеркуррентном периоде у ЧБД и в периоде ремиссии у детей, больных рецидивирующим бронхитом, наблюдаются однотипные изменения состояния иммунной, эндокринной, антиоксидантной систем, процесса перекисного окисления липидов и состояния липидного бислоя клеточных мембран.

Однотипность метаболических сдвигов является выражением адаптационной реакции органов и систем. Однако уровень изменения функционирования

адаптационных механизмов у ЧБД и детей, больных рецидивирующим бронхитом, разный.

Так, в интеркуррентный период физиологические системы, участвующие в элиминации инфекционных агентов и адаптационных реакциях организма ЧБД, отличаются своеобразным функционированием. Состояние иммунной системы характеризуется снижением потенции механизмов обеспечения оптимального уровня Т-лимфоцитов, повышением активности рецепции иммунокомпетентных клеток, развитием дисиммунноглобулинемии типа $AMg(g_2g_3g_4)$, снижением возможностей продукции высокоаффинных иммуноглобулинов системой местного иммунитета слизистой оболочки кишечника. Наблюдается снижение концентрации провоспалительных интерлейкинов $IL-1\beta$ и $IL-6$ в сыворотке крови к периоду школьного возраста.

Становление иммунного статуса у ЧБД отличается нарастающими нарушениями соотношения иммунорегуляторных субпопуляций за счет увеличения супрессорно-киллерной фракции, которые сопровождаются постепенным увеличением представительства клеток В-пула и усилением иммуноглобулиногенеза класса М до 6-летнего возраста. По всей вероятности, данные изменения характеризуют состояние иммунитета у ЧБД как быстро истощаемую систему, элементом компенсации которой является супрессорная направленность Т-клеточного пула.

Характерны недостаточность продукции тестостерона и нарушение сопряжения различных направлений стероидогенеза; изменение липидного состава клеточных мембран, ведущего к повышению его микровязкости; ускорение перекисного окисления липидов, усиление процессов инактивации гидроперекисей липидов глутатионпероксидазой, разобщение ферментов цикла супероксидного аниона – перекиси водорода и глутатионового цикла.

Приведенные данные можно рассматривать как свидетельство текущего патологического процесса у ЧБД в интеркуррентный период.

У детей, больных РБ, в период ремиссии наблюдается снижение уровня Т-лимфоцитов преимущественно за счет хелперно-индукторной субпопуляции, уровня «нулевых» лимфоцитов в сочетании с повышением содержания В-лимфоцитов и дисиммуноглобулинемией (AMG, AMg).

Нарушения иммунного статуса сопровождаются гормональным дисбалансом, который характеризуется снижением концентрации соматотропина сыворотки крови, гиперкортизолемией при нормальном уровне кортикотропина, снижением уровня тиреоидных гормонов с дистиреозом (за счет повышения уровня концентрации Т₃) при нормальном уровне тиреотропина, нарушением баланса между пролактином, половыми стероидами.

Характерна дестабилизация клеточных мембран с элементами метаболической защиты, которая проявляется изменением шести показателей липидного спектра мембран эритроцитов в виде снижения уровня общих фосфолипидов, фосфоэтаноламина и фосфатидилинозитола, повышения уровня свободного холестерина, кардиолипина, фосфатидных кислот. Происходит изменение соотношения фракций фосфолипидов между наружным и внутренним листками фосфолипидного бислоя.

Целесообразно выделять два этапа ремиссии рецидивирующего бронхита – нестойкой и стойкой клинической ремиссии. Нестойкая клиническая ремиссия наблюдается в течение 2–3 месяцев после последнего рецидива бронхита и характеризуется клинической микросимптоматикой, изменениями функции внешнего дыхания, тепловизионной, бронхологической характеристик, а также ультраструктурными повреждениями слизистой бронхов и мукоцилиарного транспорта, которые у преобладающего большинства имеют обратимый характер. В период нестойкой клинической ремиссии высока вероятность ре-

ализации новой ОРИ в рецидив бронхита, что необходимо учитывать при разработке программ реабилитации этого контингента больных.

Проведение информационного анализа состояния исследуемых систем позволило дать количественную оценку отклонения их энтропии как показателя неопределенности организации от энтропии, характерной для данных систем клинически здоровых детей. Результаты исследования эквивокации энтропии данных систем показали наличие достоверных изменений интегративного состояния, иммунной, эндокринной систем, липидного бислоя мембран, ПОЛ, АОС в интеркуррентном периоде ЧБД и в периоде ремиссии у детей, больных РБ. Наиболее значимые интегральные изменения были отмечены в состоянии иммунной системы.

Таким образом, медикаментозная реабилитация ЧБД и детей, больных РБ, требует дальнейшего усовершенствования мероприятий, направленных на восстановление адаптационных систем организма.

Клинико-иммунологические особенности ЧБД являются основанием для назначения иммуномодуляторов бактериального происхождения в схемах лечения и профилактики ОРИ. Проведение иммуномодулирующего трехкратного курса лечения препаратом бронхомунал позволяет достичь более полноценной и длительной компенсации, в значительной мере предотвращает возникновение последующих эпизодов ОРИ, уменьшает количество осложненных форм ОРИ, в большинстве случаев сопровождается формированием эубиоза кишечника и приводит к нормализации иммунного статуса у ЧБД как дошкольного, так и школьного возраста.

По современным эпидемиологическим данным, распространенность болезней органов дыхания у детей и подростков в 6 раз выше, чем у взрослых. Во всем мире острые респираторные инфекции занимают одно из ведущих мест в структуре заболеваемости. Наибольшую остроту и актуальность

имеет проблема рецидивирующих респираторных инфекций (РРИ). Это связано с высоким риском развития серьезных осложнений РРИ, неблагоприятным их влиянием на состояние здоровья растущего организма.

Несмотря на то, что заболевания респираторного тракта хорошо известны каждому педиатру и врачу общей практики, до сих пор существует множество нерешенных проблем в понимании этиологии и патогенеза отдельных форм заболеваний, в лечении и реабилитации данного контингента больных. В свете указанного чрезвычайно актуальной в клинической медицине продолжает оставаться проблема рецидивирующих респираторных инфекций у детей.

Рецидивирующие респираторные инфекции у детей приводят к нарушению развития функционирования различных органов и систем: органов дыхания с формированием хронических воспалительных процессов в бронхолегочной системе, сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, вегетативной нервной системы, способствуют срыву компенсаторно-адаптационных механизмов. Многократно переносимые вирусные заболевания приводят к значительно выраженному снижению иммунологической резистентности, т.е. эти дети являются иммунологически скомпрометированными.

При РРИ широко и чаще неоправданно используется большое количество медикаментов, т.е. имеет место полипрагмазия, при этом многие препараты (антибиотики, жаропонижающие и др.) сами обладают иммуносупрессивным действием и усиливают нарушения иммунологической резистентности, способствуют развитию аллергии.

Поиск причин частых респираторных заболеваний у детей и изучение механизмов развития болезней выявил ряд факторов, которые повышают риск развития многих патологических состояний. Среди факторов риска измене-

ния в составе кишечной микробиоты занимают одно из первых мест, т.е. дисбактериоз является не только следствием различных заболеваний, но и способствует развитию патологического процесса в организме и в дальнейшем становится одним из факторов, обуславливающих тяжесть и длительность их течения. В связи с этим своевременная и качественная диагностика дисбактериоза кишечника, а также правильный выбор тактики лечения является одним из путей профилактики рецидивирующих респираторных инфекций у детей.

Применяемые ныне методы лечения дисбактериоза кишечника: лечебное питание, пробиотики, антибактериальная терапия, фаготерапия, стимуляция роста микроорганизмов нормофлоры кишечника, энтеросорбенты, ферментные препараты не всегда достигают желаемого результата. В последнее время, как одно из направлений клинической медицины получило широкое распространение за рубежом гомеопатическая терапия. Клинический опыт зарубежных исследователей позволяет утверждать, что использование гомеопатических препаратов в лечении различных патологических состояний у детей можно считать оправданным и необходимым в силу их высокой эффективности. Особенно это важно у больных рецидивирующими респираторными инфекциями, так как частая антибактериальная терапия обуславливает сенсбилизацию организма, дисбиотические нарушения кишечника и снижение иммунитета. Все вышеизложенное определило цель исследования - совершенствование методов коррекции микробиоценоза кишечника у детей, больных рецидивирующими бронхитами на основе углубленной комплексной оценки взаимосвязи состояния кишечной микрофлоры и иммунитета.

Для решения поставленных задач нами обследовано 93 ребенка в возрасте от 1 года до 8,5 лет с рецидивирующим бронхитом в стадии обострения (1-я гр.), из них 62 мальчика и 31 девочка, и 30 больных этим же заболеванием в стадии ремиссии (2-я гр.), в том числе 17 мальчиков и 13 девочек. Контроль-

ную группу составили 20 практически здоровые дети. Исследования проведены на базе детского отделения клиники Ташкентской медицинской академии. Обследования проводились в первые дни после поступления детей в стационар и на 7-8 день болезни; больные 2-й группы обследовались в стадии полной клинико-лабораторной ремиссии основного заболевания.

Анализ результатов исследования показывает наличие выраженных дисбиотических нарушений в кишечнике у детей, больных рецидивирующим бронхитом, как в стадии обострения (100%), так и в стадии клинической ремиссии (56,7%). В стадии обострения рецидивирующего бронхита отмечались преимущественно дисбиотические нарушения II-III степени тяжести, а у детей с рецидивирующим бронхитом в стадии ремиссии выявлен дисбактериоз I-II степени тяжести.

Клиническими проявлениями дисбактериоза кишечника у обследованных нами больных были боли в животе (81,7%), метеоризм (64,5%), осмотическая диарея (39,7%), которые обусловлены избыточной продукцией органических кислот, повышающих осмолярность кишечного содержимого и снижающих внутрипросветный уровень рН, что приводит к задержке жидкости в просвете кишечника. Боли в животе носили чаще приступообразный характер, появлялись через 2-3 часа после еды, сопровождались вздутием живота, урчанием, позывами на дефекацию.

У детей раннего возраста в клинике преобладали такие симптомы, как общее беспокойство, боли в животе (64,5%), диарея (39,7%), тошнота, рвота (37,8%), признаки полигиповитаминоза (57%). При нарушениях кишечного всасывания в клинической картине доминировала диарея с гнилостным брожением, стеаторея, снижение массы тела. При декомпенсированных вариантах дисбактериоза кишечника (30,8%) в патологический процесс вовлека-

лись гепатобилиарная система и поджелудочная железа, которое еще больше усугубляли мальабсорбцию и нарушения обменных процессов в организме.

У детей старшего возраста часто отмечались упорные запоры (52,7%), кишечные колики (32,2%). Запоры в основном были связаны со спастической дискинезией толстой кишки, которая обуславливала болевой синдром. Больные жаловались на чувство распирания в желудке, отрыжку, снижение аппетита. При длительном течении кишечного дисбактериоза развивался интоксикационный и астено-невротический синдромы. Кроме того, наличие условно-патогенной микрофлоры в тонкой и толстой кишке являлись причиной развития воспалительных процессов. Степень выраженности клинических проявлений дисбактериоза кишечника не всегда коррелировала с ее степенью тяжести. У двоих наблюдаемых нами больных даже при выраженных нарушениях микрофлоры кишечника клинические проявления были скудными. В зависимости от степени тяжести и по степени компенсации компенсированный дисбактериоз кишечника I-степени отмечался у 26,9%, субкомпенсированный дисбактериоз кишечника II-степени у 42,3% и декомпенсированная форма дисбактериоза III-степени у 30,8% больных.

Бактериологический диагноз кишечного дисбактериоза был подтвержден у 100% больных в стадии обострения и у 56,7% в стадии ремиссии. У 33,3% обследованных нами больных отмечался ассоциированный дисбактериоз, кандидозный у 38,8%, стафилококковый -11,1%, клебсиеллезный-5,6%, энтеробактерный-5,6%, бацилла сериус-5,6%.

При анализе количественного и качественного состава микрофлоры кишечника у детей, больных рецидивирующим бронхитом, обнаружено выраженное снижение содержания бифидобактерий ($7,1 \pm 0,43$ КОЕ/г) и лактобактерий ($5,6 \pm 0,33$ КОЕ/г).

Дефицит анаэробов отразился и на аэробной части микробиоценоза кишечника. Так, наблюдалось уменьшение количества лактозопозитивных кишечных палочек на фоне увеличения содержания энтеробактерий, стафилококков, грибов рода Кандида. Дисбиотические сдвиги в большинстве случаев сопровождались выделением бактерий условно-патогенной группы.

В период обострения рецидивирующего бронхита при бактериологическом исследовании кала у 69,2% детей выявлена условно-патогенная микрофлора в титрах 10^4 и выше, причем наиболее часто встречались золотистый стафилококк и грибы рода Кандида.

Изучение факторов риска развития рецидивирующего бронхита и дисбактериоза кишечника позволило установить, что у абсолютного большинства матерей обследованных нами больных детей исходный уровень здоровья был неудовлетворительным: у более половины матерей отмечалась анемия, у половины - хронический пиелонефрит и патология щитовидной железы, высок уровень хронического тонзиллита. Во время беременности состояние матерей еще более ухудшилось: удельный вес больных анемией матерей увеличился с 62,4% до 89,2%, выявлено во время беременности еще дополнительно 20 больных матерей с хроническим пиелонефритом, 73(78,5%) матерей перенесли во время беременности вирусную инфекцию, у 1/3 беременных женщин отмечались функциональные нарушения со стороны сердечно-сосудистой и нервной систем.

У более половины всех матерей, обследованных нами детей беременность осложнялась токсикозом, у 29% беременность протекала с проявлениями гестоза, у более 1/3 матерей отмечалась нефропатия беременных. Патологическое течение беременности обусловило высокий удельный вес и патологии в родах: роды путём кесарева сечения у 40,9%, стремительные роды у

22,6%, затяжные роды у 17,2%, обвитие пуповины у 12,9%, преждевременная отслойка плаценты у 10,7% и др.

У 65,6% обследованных нами детей в периоде новорожденности констатирована перинатальная энцефалопатия, 21,5% детей перенесли внутричерепную родовую травму, 14 (15,1%) детей родились не в срок, гнойно-септические заболевания отмечались у 16 (17,2%) обследованных нами детей в периоде новорожденности. Патология периода новорожденности не могла не сказаться на формировании уровня здоровья ребенка, на его росте и развитии. Основному диагнозу сопутствовали в 95,7% случаев анемия гипохромного характера, рахит отмечался у – 43,0% больных, аллергия 35,5%, хроническое расстройство питания у 12,9%. Анализ родословной детей, больных рецидивирующим бронхитом позволил выявить у 47,3% наличие часто болеющих простудными заболеваниями родственников, у 39,7% - хронической бронхолегочной патологии и у 53,8% - аллергических заболеваний.

Наряду с вышеизложенными факторами риска нами проанализированы еще специфичные для развития дисбактериоза причинные моменты. Среди обследованных нами больных отмечалась большая распространенность таких факторов риска развития дисбактериоза кишечника, как частые заболевания на первом году жизни 84,9%, антибиотикотерапия до поступления ребенка в стационар 100%, раннее смешанное и искусственное вскармливание 75,3%, лечение матери антибиотиками во время беременности 22,5% и др. Необходимо отметить, что только 10,7% детей во время антибиотикотерапии получали эубиотики с профилактической целью.

Не менее значимым является социальный статус: хорошие жилищные условия и достаточную материальную обеспеченность имели только 19,4% обследованных больных. Известно, что одним из предикторов нормального роста, развития и хорошего уровня здоровья ребенка является степень обра-

зованности родителей. Среди обследованных нами детей высшее образование имели 22,6% отцов и 10,8% матерей.

Проведенный нами анализ распространенности факторов риска развития рецидивирующего бронхита и дисбактериоза кишечника у обследованных детей показал наличие высокого удельного веса преморбидных состояний как в родословной, так и у матери ребенка, что обусловило рождение ребенка с предрасположенностью к заболеванию, которое было реализовано у абсолютного большинства уже на первом году жизни.

Нами изучено состояние клеточного и гуморального иммунитета у 52 детей, больных рецидивирующим бронхитом, осложненный дисбактериозом кишечника. Выявлено достоверное повышение ($P < 0,001$) числа лимфоцитов периферической крови у основной группы ($50,7 \pm 2,37\%$) по сравнению с практически здоровыми детьми ($37,5 \pm 1,3$).

Анализ содержания клеток Т-системы крови детей, больных РБ показал достоверное снижение относительного числа Т-лимфоцитов ($55,5 \pm 2,85\%$) по сравнению с контрольной группой ($63,1 \pm 1,5\%$) ($P < 0,05$).

При анализе содержания CD4+ клеток был выявлен их дефицит: достоверное снижение относительного ($28,0 \pm 1,88\%$ против $38,2 \pm 1,52\%$) ($P < 0,001$).

При изучении количества Т-цитотоксических лимфоцитов относительное значение CD8+ клеток было достоверно повышено в сравнении с группой здоровых ($27,1 \pm 0,88\%$ против $19,4 \pm 0,78\%$) ($P < 0,001$). Анализ соотношения CD4+/CD8+ показал значительное снижение иммунорегуляторного индекса (ИИ) до 1,01 в стадии обострения заболевания, 1,36 в стадии ремиссии болезни, что свидетельствует о нарушении процесса иммунорегуляции ($P < 0,001$).

У детей, больных РБ выявлено повышение относительного содержания НК- клеток в крови, что составило в среднем $20,3 \pm 0,91\%$ против $8,3 \pm 1,3\%$ ($P < 0,001$).

Количественное изучение В-лимфоцитов, репрессирующих маркерный рецептор CD19+, показало достоверное повышение их абсолютного числа в периферической крови детей, больных РБ ($851,7 \pm 61,2\%$) по сравнению с таковыми данными здоровых ($537 \pm 29,0\%$) ($P < 0,001$).

Определение концентрации основных классов иммуноглобулинов у детей, больных РБ выявило достоверное снижение IgA ($113,2 \pm 6,36\text{мг}\%$) по сравнению с контролем ($142,0 \pm 7,0\text{мг}\%$) и достоверное снижение IgM ($99,7 \pm 5,49\text{мг}\%$ против $119,5 \pm 7,41\text{мг}\%$).

Полученные данные указывают на имеющийся у детей с рецидивирующим бронхитом, осложненный дисбактериозом кишечника, дефицит клеточного и гуморального звеньев иммунитета. Обнаруженные изменения иммунного статуса, являясь интегральным показателем, отражающим неблагоприятное суммарное влияние ряда факторов на организм ребенка, позволили понять учащение числа случаев рецидива заболевания. Рецидивирующий бронхит и дисбактериоз кишечника в практическом плане являются причиной и следствием развития иммунодефицитного состояния организма, с другой стороны, иммунодефицитное состояние поддерживает и усиливает воспалительный процесс в бронхах и дисбиотические нарушения кишечника вследствие развития аутоиммунных процессов.

В результате полученных нами данных, можно сделать заключение, что говорить о влиянии разных видов дисбактериозов на тип иммунного ответа (гуморальный или клеточный) нет оснований и можно предположить единый механизм влияния разных дисбактериозов на иммунную систему. На основании достоверных различий ряда клинико-иммунологических показателей у

детей с разными видами дисбактериоза, можно заключить, что прогноз для здоровья при кандидозном дисбактериозе наименее благоприятен, так как при этом заболевании степень выраженности и кишечных расстройств, и иммунной недостаточности достоверно выше. Из этого следует, что вид кишечного дисбактериоза может свидетельствовать о степени выраженности иммунокомпроментации и тяжести проявления метаболических расстройств. Рецидивирующий бронхит приводит к истощению всего резервного защитного потенциала организма в целом с образованием порочного круга патологических изменений, когда следствие и причина периодически меняются местами.

Изучение иммунного статуса у детей, больных РБ осложненный дисбактериозом кишечника даёт возможность понять причину рецидивов острой заболеваемости. Это диктует необходимость разработки эффективных методов оздоровления с включением в комплекс лечения данного контингента больных, иммунокорректирующей терапии.

Ретроспективная оценка эффективности традиционной терапии, полученной обследованными детьми до поступления к нам в стационар установила, что удовлетворительный эффект отмечался у 25,8% больных, хороший эффект у 2,2% и у 72% - неудовлетворительный эффект.

При анализе динамики исчезновения основных клинических симптомов дисбактериоза кишечника у детей, больных рецидивирующим бронхитом на фоне традиционной терапии, назначенной у нас в стационаре установлено, что кишечные проявления в виде болей в животе, метеоризма и диареи купировались сравнительно быстрее на фоне антибиотикотерапии+пробиотиков. Запоры, связанные с моторными расстройствами кишечника (гипомоторная или спастическая дискинезия) также имели тенденцию к сравнительно более быстрой нормализации при включении в комплекс лечения пробиотиков. Признаки общей интоксикации организма, как срыгивание, рвота, снижение

аппетита, обусловленные транслокацией кишечной микрофлоры и ее токсинов во внутреннюю среду макроорганизма были более характерны для детей раннего возраста и также имели положительную динамику на фоне антибиотикотерапии+пробиотиков.

Анализируя средние значения показателя \log (КОЕ/г) нормофлоры кишечника в динамике заболевания в зависимости от проводимой терапии установлено, что в группе больных, получавших антибиотикотерапию и симптоматическую терапию рецидивирующего бронхита дисбиотические изменения в микрофлоре кишечника прогрессируют.

Происходит дальнейшее достоверное снижение показателя \log концентрации бифидобактерий – с $7,3 \pm 0,35$ до $5,1 \pm 0,32$ КОЕ/г испражнений (при норме 9-10 КОЕ/г) и лактобактерий- с $5,6 \pm 0,33$ до $4,2 \pm 0,31$ КОЕ/г (при норме 7-8 КОЕ/г); отмечается рост представителей УПМ, в том числе и в ассоциациях (*Klebsiella* + *St.aureus* или *St.aureus* + *Candida*), т.е имело место нарастание в динамике заболевания степени дисбактериоза кишечника.

В группе больных, получавших в комплексе традиционной терапии пробиотики существенных изменений в средних значениях \log концентрации нормофлоры кишечника в динамике заболевания не выявлено и дисбиотические изменения не прогрессировали. Средние значения \log концентрации бифидобактерий, лактобактерий оставались сниженными, но практически в тех же пределах, что и до начала лечения, дальнейшего роста представителей УПМ не наблюдалось.

Проведенный анализ эффективности традиционной терапии рецидивирующего бронхита и дисбактериоза кишечника у обследованных нами больных показал, что при монотерапии антибиотиками отмечается прогрессирование дисбиотических изменений в кишечнике; при включении в комплекс пробиотиков, хотя не наблюдается усугубления степени тяжести дисбактери-

оза кишечника, но и выраженной положительной динамики в показателях микрофлоры кишечника не отмечается. Это диктует необходимость поиска новых, более эффективных методов коррекции дисбактериоза кишечника у детей, больных рецидивирующим бронхитом.

С целью профилактики и лечения рецидивов бронхита применяли препарат Инфлюцид. Препарат приводит к купированию воспалительного процесса, укрепляет защитные силы организма, улучшает восстановительные и обменные процессы. Препарат назначался с первых дней заболевания.

Курс лечения составлял 1-мес.

Клиническая картина эффективности препарата Инфлюцид оценивалась по улучшению общего состояния, купированию катаральных симптомов. По результатам наших исследований, в группе больных получавших препарат Инфлюцид, отмечаются купирование катаральных проявлений и нормализация стула в первые трое суток у 43% больных, у остальных 57% в течении от 4 до 7 дней. Наряду с улучшением клинических проявлений заболевания отмечалось улучшение показателей микрофлоры кишечника и показателей иммунитета. Побочных эффектов при применении препарата Инфлюцид мы не наблюдали.

Катамнестические наблюдения (первые 6 мес жизни) свидетельствовали о длительности эффекта от проводимой терапии с помощью гомеопатического препарата и после лечения.

Таким образом, выраженность дисбиотических нарушений в кишечнике у детей, больных рецидивирующим бронхитом, высокий удельный вес факторов риска развития заболевания, особенности ее течения и отсутствие достаточного эффекта от традиционной терапии обязывают искать новые подходы к терапии данного контингента больных. Включение в комплекс лечения больных рецидивирующим бронхитом, осложненный дисбактериозом

кишечника, гомеопатического препарата Инфлюцид можно считать оправданным и необходимым в силу высокой эффективности и отсутствия побочных эффектов.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдукадиров Н.Т., Шамсиев Ф.С. Особенности иммунного статуса у детей с рецидивирующими бронхитами. Сб.тезисов VI съезда педиатров Республики Узбекистан, Ташкент, 5 - 6 ноября 2009 г., С.44.
2. Абдуллаева Н., Муминов Д., Даминова М.Н. Эффективность применения ARBIO-2 при лечении дисбактериоза кишечника у детей. Сб.тезисов 36 научно-практическая конференция СНО, посвященная «Году молодёжи». Тошкент 2008г 16 апреля,С.117.
3. Абдуллаева М.А., Жураева З.Ё. Применение препарата «анаферон детский» в комплексном лечении рецидивирующего бронхита. Сб.тезисов VI съезда педиатров Республики Узбекистан, Ташкент, 5 - 6 ноября 2009 г. С.50.
4. Агафонова Н.А., Гиеова И.З., Григорьева Ю.В., Нарушение нормального состава кишечных бактерий: клиническое значение и вопросы терапии. Болезни органов дыхания, 2008, том 10, № 2, 41-50с.
5. Азизова Р.А., Карабекова Б.А., Мухитдинова М.И. Растительные средства при бронхолегочной патологии у детей. Сб.тезисов VI съезда педиатров Республики Узбекистан, Ташкент, 5 - 6 ноября 2009 г. С.69.
6. Альбицкий В.Ю., Баранов А.А.// В кн.: Часто болеющие дети. Клинико-социальные аспекты, пути оздоровления. Саратов, 1986. – 286с.
7. Ардатская М.Д., Мишункин О.Н., Иконников Н.С. «Дисбактериоз» кишечника: понятие, диагностические подходы и пути коррекции. Возможности и преимущества биохимического исследования кала. Пособие для врачей.- Москва, 2004, 24с.

8. Асадова Г.У. Оптимизация терапевтической тактики рецидивирующих бронхитов у детей дошкольного возраста. Автор. дисс...канд.мед.наук, Ташкент, 2006, С 7-8.
9. Бактериологическая диагностика дисбактериоза кишечника. Методические указания. Астана, 2004, 30с.
10. Барсук А.Л. Представления поликлинических врачей-педиатров по вопросам диагностики, профилактики и лечения дисбактериоза /А.Л.Барсук// Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.-2006.- №2. - 145-150с.
11. Бектимиров А.М., Худайбердиев Я.К., Касимов И.А., Мардаева Г.Т. Дисбиозы. Учебное пособие.- 2007.-52с.
12. Белобородова Э.И. Клиническое применения БАД на основе «Бифидогумма» и «Лактогумма» //Сибирский журнал гастроэнтерологии и гепатологии.-2004. -№ 18. С.123-124.
13. Бельмер С.В. Дисбактериоз кишечника и роль пробиотиков в его коррекции: научное издание /С.В.Бельмер, А.В.Малкоч// Леч.врач. – М., 2006. - № 6.18-23с. Библиогр.
14. Бельмер С.В., Гасилина Т.В., Малкоч А.В. Значение пребиотиков для функционирования кишечной микрофлоры. Ж. Мать и дитя. Педиатрия. Детская гастроэнтерология и нутрициология, Москва, 12 февраля, 2008, Том 16 № 3, 151-156с.
15. Бельмер С.В., Гасилина Т.В. Рациональное питание и состав кишечной микрофлоры. //Вопросы детской диетологии. – 2003. Т.1.- № 5. 17-20с.
16. Берике В. Materia medica гомеопатических препаратов. «Гомеопатическая медицина», Москва, 2002, 631с.
17. Блат С.Ф. Подходы к коррекции микробиологических нарушений /С.Ф.Блат// Русский медицинский журнал.-2007. Том 15.№ 1.50-51с.

18. Бляхер М.С., Федотов И.М., Лопатина Т.К. Ацилак и оздоровление часто болеющих детей. Ж.Вестник РАМН, 2005.- № 12. - С. 32-35.
19. Бондаренко В.М. Дисбиозы и препараты с пробиотической функцией: Обзор: научное издание В.М.Бондаренко, А.А.Воробьев // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. –М., 2004.-№ 1.- С. 84-
20. Бондаренко В.М. Поликомпонентные пробиотики: механизм действия и терапевтический эффект при дисбиозах кишечника / В.М.Бондаренко // Фарматека. – 2005.- №20.-46-54с.
21. Бондаренко В.М. Метаболитные пробиотики: механизмы терапевтического эффекта при микробиологических нарушениях / В.М.Бондаренко// Consilium medicum.- 2005. – Том 5.№ 6.-С. 437-443.
22. Бондаренко В.М. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке в аспекте дисбактериоза кишечника. Ж.Микробиологии, эпидемиологии иммунологии, Москва, 2006, № 6, С. 57-63.
23. Брашнина Н.П., Ворошко О.В. Респираторные заболевания у детей: лечение растительными и гомеопатическими препаратами. Ж.Применение гомеопатических препаратов в педиатрической практике. Информ. Вып. № 79, Часть II.
24. Бронхиты у детей. Пособие для врачей /Под ред. В.Л.Таточенко. Москва., 2004. – 89с.
25. Булатова Е.М., Габруская Т.В., Нетребенко О.К. Питание и формирование здоровой кишечной микрофлоры у детей первых месяцев жизни. Ж.Педиатрия, 2007, Том 86, № 3, С.84-89.
26. Василевский И.В. Иммунологические аспекты оздоровления часто болеющих детей // Медицинская панорама, 2003.- № 1.- С. 43 –46.
27. Верткин А.Л. Фармакотерапия дисбактериоза кишечника//Медицинская картотека МИРа. -1998. - С. 10.

28. Воеводин Д.А. с соавт. Дисбактериоз и иммунопатологический процесс. //Ж.Микробиологии, 2005, № 2, С.34-36.
29. Возможности коррекции нарушений микробной колонизации кишечника у детей первого года жизни /Г.А. Самсыгина, Г.Н. Буслаева Н.В.Овечкина и др.// Русский медицинский журнал.-2005.- Том 13.-№ 18 (Детская гастроэнтерология и нутрициология).-С.1215-1218.
30. Вековцев А.А. Медико-биологические и технологические аспекты разработки новых БАК препаратов на основе новейших технологий // Сибирский журнал гастроэнтерологии и гепатологии.- 2004.-№ 18.-С. 124-130.
31. Возможности препаратов на основе микробных метаболитов для восстановления кишечной микробиоты // Белоусова Е.А., Никитина Н.В., Мищуровская Т.С. и др. Consilium medicum.-2005.- № Прил.1 (Гастроэнтерология).-С.9-13.
32. Волков М.Ю. Коррекция нарушений микробиоценоза человека с помощью пробиотиков. Ж.Вопросы питания, 2006, № 4, С. 32-34.
33. Воробьев А.А., Бондаренко В.М., Лыкова Е.А. Микрoэкологические нарушения при клинической патологии и их коррекция бифидосодержащими пробиотиками. //Вестн. Росс. Акад. мед. наук. 2004. -№2. – С. 13-17.
34. Воробьев А.А., Абрамов Н.А. Дисбактериозы – актуальная проблема медицины //Дисбактериозы и эубиотики: Тез.докл.-Москва, 1996.-С.41.
35. Гайфутдинова Г.Р., Жураева З.Ё. Питание и формирование здоровой кишечной микрофлоры у детей первых месяцев жизни. Сб.тезисов VI съезда педиатров Республики Узбекистан, Ташкент, 5 - 6 ноября 2009 г. С.134.

36. Ганеман С. Органон врачебного искусства -6 издание, М., 1999, 346с.
37. Гарашенко Т.И. Антигомотоксические препараты в профилактике бактериальных инфекций верхних дыхательных путей у детей. Сб.тез. Науч.-практич. конферен.педиатров России «Фармакотерапия и фармакогенетика в педиатрии» 26-28 сент.2000г., Москва, С.24-26.
38. Гариб Ф.Ю., Залялиева М.В. Методы изучения субпопуляции лимфоцитов у человека при различных патологических состояниях //Метод рекомендации. -Ташкент, 1989. 21 с.
39. Геппе.Н.А. Актуальность проблемы бронхиальной астмы. / Педиатрия.- Москва. 2012. -Т.91, №3. С76-82.
40. Геппе. Н.А., Валиева С.Т., Фараджева Н.А., Оганян М.Р. Лечение ОРВИ и Гриппа в амбулаторно-поликлинической практике: результаты международной наблюдательной неинтервенционной программы «эрмитаж». 2017. Москва Терапия. №8.(18).63-78
41. Глушанова Н.А., Об эффективности коррекции дефицитного дисбактериоза кишечника гомо- и гетеропробиотиками /Н.А.Глушанова// Сибирский журнал -2004. –Том 19. № 3 С. 75-81.
42. Грачева Н.М., Партин О.С., Гончарова Г.Н. Бифистим в комплексном лечении больных с заболеваниями желудочно-кишечного тракта с сопутствующим дисбактериозом кишечника. Новые лекарственные препараты: экспресс – информация, 2004, № 3, С. 6-11.
43. Грачева Н.М.и др. Эуфлорины при дисбактериозе кишечника у детей. Новые лекарственные препараты: экспресс-информация -2006.-№12. С. 26-33.
44. Даминов Т.А.с соавт. Изменение микрофлоры кишечника у детей, больных ОВГВ и коррекция бифидумбактерином//Вопросы питания и диарейные заболевания у детей- матер.конфер.- 1997.- С. 99-103.

45. Даминова М.Н., Каримова М.Н., Шожалилова М.С. Эффективность гомеопатической терапии у часто болеющих детей. //Материалы научно-практической конференции с международным участием «Болезни печени в практике клинициста» 1-2 марта 2007-г. Харьков.
46. Даминова М.Н., Каримова М.Н., Шожалилова М.С. Эффективность ARBIO-2 в лечении диарейного синдрома при хроническом энтероколите у детей // Сб. научн. трудов Республиканской научно-практической конференции «Роль женщин-учёных в развитии научно-технического прогресса», г. Ташкент, 2007г.
47. Денисов А.К. Дисбактериоз кишечника: пути решения проблемы / А.К. Денисов, Ю.И. Кондрашин // Лечащий врач.- 2005 -№2.- С. 43.
48. Дорошенко Е, Современные пробиотики в лечении дисбактериоза кишечника/ Е. Дорошенко// Медицинский вестник.-2003. – N 33(200311). –С. 13.
49. Дисбактериозы у детей: учебное пособие //под редакцией А.А.Воробьева, С.Г.Пака - М., 1998г.
50. Дисбактериоз кишечника. Минушкин О.Н., Ардатская М.Д., Бабин В.Н., Домарадский И.В., Дубин А.В. //Российский медицинский журнал. 1999. -№ 3. – С. 40-44.
51. Дисбактериозлар: ташхиси, кечиши, даволаниши. Йулдошев А.Й. Мухамедов И.М., .Огай Д.К, Йулдошев М. А. //Узбекистон тиббиет журнали. -1998. -№ 5. -С. 103-107.
52. Ермакова И.Н. Эффективность препарата «Флюодитек» при лечении острых респираторных инфекций у часто болеющих детей. Ж.Педиатрия, Москва, 2007, Том 86, № 1, С.93-100.

53. Ефимов Б.А., Володин Н.Н., Кафарская Л.И. др., Характеристика микроорганизмов, колонизирующих кишечник человека. Ж.Микробиология, 2002- № 5.- С. 98-104.
54. Жалекеева П.А., Жиемуратова Г.К., Илясова А.М. Оценка состояния здоровья детей в зависимости характера вскармливания. Сборник тезисов VI съезд педиатров Республики Узбекистан, Ташкент, 5 - 6 ноября 2009 г. С.162.
55. Жуан Ж. Основные принципы и методология гомеопатической терапии. –Смоленск, 1998., 397с.
56. Жураев Н.Б., Мусаева С, Туйчиева М.Ш. Влияние состава микрофлоры кишечника на заболеваемость детей раннего возраста. Сб. тез. Респ.науч.-практ. конфер. «Актуальные проблемы педиатрии», Ташкент, 2010, С.44.
57. Забокрицкий А.Н., Ларионов П.П., Плохушко Е.Н. и др. Экспериментальная оценка эффективности нового бактериального препарата субтилакт при лечении дисбактериозов. Химико-фармацевтический журнал, 2006, Том 40, № 5, С. 3-7.
58. Зайцева С.В. Бронхиты у детей – возможности фитотерапии /С.В.Зайцева, О.В.Зайцева // Русский медицинский журнал. 2013. -Т.21, № 2.-с 96-102.
59. Заплатникова А.Л., Кондюрина Е.г., Елкина Т.Н. Многоплановая оценка схем терапии острых респираторных инфекций в условиях рутинной педиатрической практики. Антибиотики и химиотерапия. 2016; №6.1. Москва.
60. Закиров И.И., Сафина А.И. Респираторные проявления гастроэзофагального рефлюкса у детей. Вестник современной клинической медицины 2016; № 9.- С. 46-52.

61. Звягинцева Т.Д. Дисбактериоз кишечника: клиническое значение и перспективы лечения. Ж.Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2003- № 3.- С.70-74.
62. Зилов В.Г., Юсупов Г.А. Взаимная совместимость гомеопатических препаратов. Вестник новых медицинских технологий, 2004, Том XI, №4., С. 91-92
63. Златкина А.Р. Современные подходы к коррекции дисбиоза кишечника. //Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. -1999. Т.VIII. -№ 3.- С. 64-67.
64. Иванова Е.В., Перунова Н.Б., Балышев А.Б. Видовая характеристика и факторы персистенции бифидофлоры кишечника в норме и при дисбиозах. Ж. Микробиологии, эпидемиологии и иммунологии, Москва, 2009- № 2.- С. 89-93.
65. Ильенко Л.И. Дисбактериоз кишечника у детей: антигомотоксическое лечение и профилактика. Сб.тез. Науч.-практич. конферен.педиатров России «Фармакотерапия и фармакогенетика в педиатрии» 26-28 сент.2000г., Москва, С.51-53.
66. Информационный материал по гомеопатии (для врачей, провизоров и фармацевтов), Ташкент, 2007, 4-10с.
67. Каримов И.А. Наша главная задача – дальнейшее развитие страны и благосостояния народа// Доклад Президента РУз на заседании Кабинета Министров, посвященный итогам социально-экономического развития страны в 2009 году и важнейшим приоритетам экономической программы на 2010 год. Ташкент 29.01.2010
68. Каримов И.А. Модернизация страны и построение сильного гражданского общества – наш главный приоритет// Доклад Президента РУз на

совместном заседании Законодательной палаты и Сената Олий Мажлиса Республики Узбекистан. Ташкент 27.01.2010

69. Каримова М.Н., Ибрагимова Ф.М. Состояние микробиоценоза кишечника у детей с железодефицитной анемией. Тезисы докладов IV съезд микробиологов Узбекистана, 9-10 октября 2008г., С.158.
70. Каримова М.Н., Даминова М.Н., Коцанова Г.А. Состояние микробиоценоза кишечника у часто болеющих детей и пути его коррекции.// Сб.материалов XI конгресса педиатров России «Актуальные проблемы в педиатрии».-Москва-5-8 февраль, 2007г., С. 282.
71. Карпеев А.А., Киселева Т.Л., Костенникова З.П. и др. Гомеопатические лекарственные средства «Эдас». Справочник. Москва, 2001, 100с.
72. Карцева И.В. Клинико-иммунологическая характеристика рецидивирующих респираторных заболеваний у часто болеющих детей раннего возраста: Автореф. дисс....к.м.н. Екатеринбург, 2003, 14-15с.
73. Кёлер Г. Гомеопатия. «Гомеопатическая медицина» Смоленск, 1997., 600с.
74. Кирюхин А.В. Оптимизация лечения часто и длительно болеющих детей: иммунокоррекция ликолипидом // Рос. педиатр. журн.. -2001. -№5. - С. 27-29.
75. Киселев С.А. Пребиотики: новая стратегия лечения дисбактериоза. Ж.Качество жизни. Медицина, 2004 - № 2.- С. 70-71.
76. Княжева Е.Д., Алимджанов И.И., Ефименко О.В., и др. Формирование заболеваемости детей первого года жизни. Сб. тез. Респ.науч.-практ. конфер.«Актуальные проблемы педиатрии», Ташкент, 2010, С.60.
77. Кондракова О.А. Новые подходы к диагностике дисбактериоза кишечника: научное издание /О.А.Кондракова, Е.А. Грубова, А.М. Затева-лов // Клинич. лабораторная диагностика М., 2002.№ 9. –29с.

78. Конев Ю.В. Дисбиозы и их коррекция / Ю.В.Конев// Consilium medicum.- 2005. – Том 7. № 6.- С. 432-437.
79. Копанев Ю.А. Дисбактериоза кишечника и дисбиотические реакции у детей: Обзор Ю.А.Копанев, В.А.Алешкин // Педиатрия.- 2002.- № 6.- С.100-103.
80. Копанев Ю.А. Особенности применения препаратов для микробиологической коррекции дисбактериоза кишечника у детей / // Лечащий врач. – 2002.- № 5-6. С.50-51.
81. Корниенко Е.А., Нетребенко О.К., Украинцев С.Е. Роль кишечной микрофлоры и пробиотиков в развитии иммунитета у грудных детей. Ж.Педиатрия, Москва, 2009, Том 87 - № 1.- С. 77-83.
82. Коровина Н.А. Современные возможности иммунопрофилактики острых респираторных инфекций у часто болеющих детей. Педиатрическая фармакология.-2008.-Е.1, №1.-С21-25
83. Коровина Н.А., Заплатников А.Л. Острые респираторные вирусные инфекции в амбулаторной практике врача-педиатра. Москва. 2005, 61с.
84. Коровина Н.А., Заплатников А.Л., Бурцева Е.М., и др. Оптимизация профилактики и лечения вирусных инфекций у детей. //Поликлиника.- 2007. -№ 2.- С.70-73.
85. Костоломова Г.А. Клинико-иммунологический анализ дисбиотических состояний у детей: Автореф. дис....канд. мед. наук. – Тюмень, 2001. 17 с.
86. Латыпова Ш.А., Каримжанов И.А. Пути снижения заболеваемости детей с рецидивирующим обструктивным бронхитом. Сборник тезисов VI съезд педиатров Республики Узбекистан, Ташкент, 5 - 6 ноября 2009 г. С.246.
87. Лекции по актуальным проблемам педиатрии. РГМУ, 2000, 339-358с.

88. Леванова Л.А., Алёшкин В.А., Воробьев А.А. Нормальная кишечная микрофлора дошкольников живущих в экологически неблагоприятных условиях. Журн. Микробиология, эпидемиология, иммунология, 2002-№1.- С. 64-67.
89. Макарова З.С., Доскин В.А., Малиновская В.В. Эффективность применения мази виферон при реабилитации часто болеющих детей // Лечащий врач, 2006.- № 1.
90. Максудова Л.И. Дисбактериоз кишечника у детей с острой дизентерией//Мед.журн.Узбекистана.- 2001.- №4.- С. 41-43.
91. Малиновская В.В., Коровина Н.А., Захарова И.Н.и др. Коррекция нарушений местного иммунитета при дисбиозе кишечника у детей. //Русский медицинский журнал. -2006. Том 14. № 1 - С.57-61.
92. Маркова Т.П., Чувиров Д.Г., Гаращенко Т.И. Применение и механизм действия ИРС 19 в группе длительно и часто болеющих детей // Иммунология.- 2000.- № 5.
93. Маркова Т.П., Чувиров Д.Г. Длительно и часто болеющие дети // Рус.мед.журнал.- 2002.- Т.10, № 3.
94. Маркова Т.П., Чувиров Д.Г. Применение топических иммуномодуляторов в группе длительно и часто болеющих детей//В кн.: Иммунокоррекция в педиатрии под ред. М.В.Костинова. М., 2001: 91–99с.
95. Марьяновский А.А. Иммуно-физиологические основы антигомтоксической фармакотерапии. Сб.тез. Науч.-практич. конферен.педиатров России «Фармакотерапия и фармакогенетика в педиатрии» 26-28 сент.2000г., Москва, С.68-69.
96. Махкамова Г.Т., Гулямова М.А., Убайдуллаева С.А. Факторы, способствующие формированию частой респираторной вирусной инфекции у

- детей, и особенности их диспансеризации. Сборник тезисов VI съезд педиатров Республики Узбекистан, Ташкент, 5 - 6 ноября 2009 г. С.266.
97. Махмудов О.С., Камилова А.Т. Эубиоз и дисбактериоз кишечника у детей. Медицинский журнал Узбекистана, 2006- № 2.- С.81-87.
98. Микрoэкологические нарушения при дисбактериозе кишечника у детей Д.С. Мартыканова, О.К. Поздеев, В.И. Вершинина и др.// Казанский медицинский журнал. -2003.- Том 11.- № 5.- С.281-284.
99. Место пробиотиков в коррекции дисбиозов /Н.М. Грачева, Н.И. Леонтьева, И.Т. Щербаков, О.С. Партин// Справочник поликлинического врача.- 2005.- № 5.-49-51с.
100. Мизерницкий Ю.Л. Принципы терапии острых респираторных инфекций у детей. Пульмонология детского возраста проблемы и решения. – Вып.5. – Москва, 2005, 106-111с.
101. Митрохин С.Д. Дисбактериоз: современные представления. Диагностика. Возможности лечения. Ж. Антибиотики и химиотерапия, 2004, Том 49 - № 7.- С.22-33.
102. Мухамедов И.М. Проблема дисбактериозов-вчера, сегодня, завтра: научное издание / И.М.Мухамедов // Инфекция, иммунитет и фармакология. – Т., 2004.-№ 1.-с.153-154.
103. Мухамедов И.М., Махкамова Д.Э., Хужаева Ш.А. Особенности микрофлоры важнейших биотопов человека в норме и патологии и их коррекции. Сб.тез. III съезда микробиологов Узбекистана, Ташкент, 2005, С.86-87.
104. Мухамедов И.М., Махкамова Д.Э., Хужаева Ш.А. Микрoэкология важнейших биотопов человека в норме и патологии. Научн.- практ.межд.журн.»Авиценна», Ташкент, 2005, № 1-2, С.37-38.

105. Назаретян В.Г., Плаксина И.А., Настенко В.П. .Оценка эффективности различных способов фармакотерапии дисбактериоза // Журн. Педиатрия им.Г.Н.Сперанского. –М., 2004.- № 3.- С.105-106.
106. Нетребенко О.К. Пробиотики и пребиотики в питании детей грудного возраста. Ж.Педиатрия, 2007, Том 86- №1.- С.80-87.
107. Нишанбаев Р.Т. Состояние вегетативных и иммунных взаимоотношений у часто и длительно болеющих детей раннего возраста. Сборник тезисов VI съезд педиатров Республики Узбекистан, Ташкент, 5 - 6 ноября 2009 г. С.328.
108. Нишанбаев Р.Т., Ганиева Д.К., Умарова М.С., и др. Характеристика состояния микробиоценоза кишечника у детей с частыми и рецидивирующими острыми респираторными заболеваниями. Сб. тез.Респуб. науч.-практич.конференц. «Медико-биологичесике основы формирования здоровья детей и подростков», Ташкент, 2008, 196 С.
109. Новокшенов А.А., Соколова Н.В., Бережкова Т.В. Клиническая эффективность и воздействие на микробиоценоз кишечника пробиотика «Аципол» в комплексной терапии острых кишечных инфекций у детей. Ж.Педиатрия, 2007, Том 86- № 2.- С.87-92.
110. Новые возможности диагностики и лечения дисбиотических нарушений кишечника у детей /И.Н.Холодова и др.//Русский медицинский журнал. -2003. Том 11. № 20 (Детская гастроэнтерология и нутрициология) 1124-1125с.
111. Новый биопрепарат Бифидум-Мульти-1 и его использование в неонатологии с профилактической целью /Л.П.Пономарева и др.// Новые лекарственные препараты: экспресс-информация. - 2007.-№4 4-8с.
112. Нуралиев М.А. Особенности иммунной системы и микробиоценоза толстого кишечника у здоровых и больных диарейными заболеваниями

- детей, проживающих в Южном Приаралье и новые подходы к их коррекции.- Автореф. дисс.... д.м.н.- Ташкент .- 2001.- 32 с.
113. Нурузова З.А.с соавт. Дисбактериозы при заболеваниях ЖКТ и некоторые особенности их биокоррекции //Мед.журн.Узбекистана.- 2000.- №3.- С. 25-28.
114. .Нурмухаммедов Т.А., Каримова Д.И. Особенности иммунного статуса у детей с острыми заболеваниями верхних дыхательных путей на фоне тимомегалии. Сборник тезисов VI съезд педиатров Республики Узбекистан, Ташкент, 5 - 6 ноября 2009 г. С.337.
115. Олейникова А.Т. Дисбактериоз современный взгляд на проблему. Возможности баклаборатории в диагностике дисбактериоза кишечника: научное издание /А.Т.Олейникова,Е.А.Сорокина, А.И.Балашова // Актуал. вопр. медицины: сб .науч.-прак. работ по материалам МУЗ гор. клинич. б-цы № 1.- Новосибирск, 2005.- Т.7.С.409-412.
116. Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика / Научно-практическая программа. Союз педиатров России.-М., 2004.
117. Петрова М.С. Новый симбиотик Бифидум-Мульти в практике лечения детей с дисбактериозом кишечника /М.С.Петрова, Т.Н.Москалева, А.И.Соловьева// Новые лекарственные препараты: экспресс-информация.- 2007.-№4.15-20с.
118. Петрова М.С., Попова О.П., Соловьева А.И. и др «Нормоспектрум» в практике лечения детей с дисбактериозом кишечника. //Новые лекарственные препараты: экспресс – информация, 2005, № 12, 3-11с.
119. Приворотский В.Ф. Логика построения корригирующих медикаментозных программ нарушенного микробиоценоза кишечника у детей / В.Ф. Приворотский, Н.Е. Луппова, О.В. Щильникова // Русский медицин-

- ский журнал. -2005. Том 13. № 3 (Детская гастроэнтерология и нутрициология) С.163-167.
120. Попкова А.М. Самойлова Н.В., Игонина Н.П. Гомеопатические лечебные заболевания органов дыхания. Мед. консультация 2, 2007, 16-17с.
 121. Постникова Е.А., Пикина А.П., Кафарская Л.И., Изучение качественного и количественного состава микрофлоры кишечника у клинически здоровых детей в раннем возрасте. /Ж. микробиол., 2004. -№ 1.- С.67-69.
 122. Пупыкина К.А. Влияние растительного сбора на дисбактериоз кишечника. Ж.Фармация, Москва, 2007.- № 6.- С. 37-39.
 123. Розина Н.Н. Хронические заболевания легких у детей / Н.Н.Мезиринский. – М.:, Практика, 2011. - 48 с.
 124. Рустамова С.М., Мухаммедов И.М., Ишанходжаева Ф.У. Пути коррекции микрофлоры кишечника и системы иммунитета у детей, страдающих олигофренией. //Информ. письмо, 2006, № 175, С. 3
 125. Рустамова С.М. Состояние микрофлоры кишечника и системы иммунитета у детей с олигофренией и пути их коррекции. Автор. дисс...канд.мед.наук, Ташкент, 2006, 6-7с.
 126. Сайдахмедова З.Т., Бойко И.Б. Влияние биологически активных пищевых добавок на иммунный ответ к эритроцитам барана. Журн. Инфекция, иммунология, фармакология, 2005 - № 4 - С 64
 127. Самсонова Е.И., Смирнова Т.Н., Поляков В.Е. Успешный опыт комплексного гомеопатического лечения в амбулаторных условиях ребенка с аллергическим ринитом, страдавшего нейтропенией. Вестник оториноларингологии 2006, 2, С.57-59.

128. Самсыгина Г.А Особенности становления биоценоза кишечника и кишечный дисбактериоз / Г.А.Самсыгина// Лечащий врач.-2003.-№ 5. – С.52-57.
129. Самсыгина Г.А. Часто болеющие дети: проблемы патогенеза, диагностики и терапии // Педиатрия, 2005.- № 1.- С. 66 – 74.
130. Самсыгина Г.А., Богомильский М.Р., Казюкова Т.И., Профилактика и терапия острых респираторных заболеваний с использованием гомеопатических средств. Ж. Педиатрия, 2008. Том 87.- № 6.- С .92-96.
131. Состояние микрофлоры кишечника и ротоглотки у детей дошкольных учреждений: возможность коррекции синбиотиком Бифидум-Мульти-2 /Л.В.Феклисова и др.// Новые лекарственные препараты: экспресс-информация.- 2007.-№4.- 20-23с.
132. Солтан М.М., Использование функциональных продуктов питания для профилактики дисбактериоза кишечника у детей. //Ж.Профилактика заболеваний и укрепление здоровья, 2004. Том 7. - № 2.- С. 46.
133. Сотиболдиева Н.Р., Халматова Б.Т., Худойкулов Э.А.Исходы рецидивирующего бронхообструктивного синдрома у детей. Сборник тезисов VI съезд педиатров Республики Узбекистан, Ташкент, 5 - 6 ноября 2009 г. С.407.
134. Справочник по лечению детских болезней / Чичко М.В., Астапов А.А., Бугаева С.В., Василевский И.В. и др. - 2-е изд. - Минск: Беларусь, 2000, 274 с.
135. Старевская С.В., Молодцова В.П., Берлева О.В. Особенности проведения бронхоскопии у детей. Terra Medica 2014; № 3. 32-38 с.
136. Таточенко В.К. Препараты для симптоматического лечения острых респираторных вирусных инфекций у детей. Вопр. современной педиатрии, 2004, 3(4), 112-114 с.

137. Тайц Б.С. «Домашний гомеопатический лечебник» Санкт-Петербург, 2001, 223с.
138. Тимина Е.А. Коррекция заболеваний желудочно-кишечного тракта с помощью биологически активных добавок /Е.А.Тимина, С.В. Байбара// *Натуральная фармакология и косметология*. -2005. № 3. 17-19с.
139. Титов Л.П. Особенности иммунного статуса у часто и длительно болеющих детей аллергической патологией // *Иммунология*. -2000. -№ 3. - С. 29-33.
140. Тюрина Е.Н. Лечение часто болеющих детей гомеопатическими средствами. *Ж.Гомеопатия*, Москва, 2007. - № 2.- С. 45-46.
141. Урсова Н.И. Пробиотики в комплексной коррекции дисбактериоза кишечника у детей / Н.И.Урсова // *Лечащий врач*. –М., 2008. №1. – С.12- 13.
142. Урсова Н.И. Дисбактериозы у детей. Конспект врача: научное издание / Н.Урсова // *Медицинская газета*. –М., 2004.- № 20 (17 марта). – С.8-10.
143. Урсова Н.И. Коррекция дисбактериоза кишечника у детей с современных позиций /Н.И.Урсова// *Русский медицинский журнал*. -2005. Том 13. № 3 (*Детская гастроэнтерология и нутрициология*) С.144-147.
144. Урсова Н.И. Пробиотики в коррекции и профилактике кишечных дисбактериозов /Н.И.Урсова, С.В.Бельмер// *Детская больница*.-2005.- №1. С.58-63
145. Урсова Н.И.Нарушения микрофлоры кишечника у детей и их значение в патогенезе пищеварительной недостаточности /Н.И.Урсова// *Русский медицинский журнал*. -2005. Том 13. №27.-С.1874-1877.
146. Урсова Н.И.Нарушения микрофлоры и дисфункции билиарного тракта у детей. М., 218 с.

147. Урсова Н.И., Римарчук Г.В., Савицкая К.И. Особенности коррекции нарушений микрофлоры толстой кишки у детей. Росс. Педиатр. журнал., Москва, 2007, № 1, С.35-37.
148. Усенко Д.В. Возможности использования пробиотического продукта Actimel в педиатрии. Ж.Фарматека, 2006.- №5.- С.83-87.
149. Усманова И.Л. Современные возможности профилактики заболеваний у часто болеющих детей. Сб. тез. Респ.науч.-практ. конфер.«Актуальные проблемы педиатрии», Ташкент. 2010. С.96.
150. Учайкин В.Ф. Рецидивирующие респираторные инфекции у детей: применение иммуномодуляторов для лечения и профилактики. Ж.Педиатрия, 2009. - №1.- С.127-131.
151. Фазылова А.А. с соавт. Клинико-иммунологическая характеристика детей раннего возраста с дисбактериозом кишечника. //Росс. педиатр. журнал, 2005.- №5.- С. 26-29
152. Фатак С.Р. Краткий реперторий и материя медика гомеопатических лекарств. Новосибирск, 2000г.,863.с.
153. Федотова Т.А., Михайленко А.А., Сергеева С.Ф., Роль дисбактериоза кишечника в формировании иммунной недостаточности у детей. /Ж.Иммунология Москва, 2001.- №3.- С . 41-44.
154. Феклисова Л.В. Применение лактосодержащих пробиотиков: оценка многолетнего использования Аципола в педиатрической практикею Consilium modicum. Педиатрияю – 2007; 2;С. 123-127.
155. Хавкин А.И. Дисбиоз кишечника (дисбактериоз): научное издание / А.И.Хавкин, Н.С. Жихарева // Medical express. –Т., 2006.-№ 2.- С.14-15.
156. Хавкин А.И. Коррекция дисбиотических изменений кишечника у детей на современном этапе / А.И.Хавкин, Н.С. Жихарева // Русский меди-

- цинский журнал. -2004. Том 12. № 16 (Детская гастроэнтерология и нутрициология) С. 960-963.
157. Харитоновна Н.А., Петричук С.В., Духова З.Н., Дворяковский И.В. Подбор гомеопатических лекарственных средств для грудных детей с учетом ферментного статуса лимфоцитов. Росс. пед. журн. 2002.- №4.- С.25-27.
158. Харитоновна Н.А. Перспективы применения биологически активных добавок в педиатрической практике. Новые лекарственные препараты: экспресс – информация, 2004.- № 3.- С. 12-16.
159. Харьянова М.Е. Влияние полиоксидония и миелопида на формирование поствакцинального иммунитета у часто и длительно болеющих детей.// Автореф. дисс.... канд.мед.наук М. 2000.18с.
160. Циммерман Я.С. Дисбиоз (Дисбактериоз) кишечника и/или «Синдром избыточного бактериального роста». Клиническая медицина 2005. - №4.-С. 14-19.
161. Циммерман Я.С. Антибиотикоассоциированная диарея и псевдомембранозный колит – суть клинически манифестные формы кишечного дисбиоза. Клинич.медицина, Москва, 2005.- № 12.- С.12-19.
162. Чаузова С.С. Дисбактериоз и его коррекция /С.С.Чаузова, Е.В.Цветаева, Ю.А.Смирнова// Российские аптеки.-2006.- №7. –С.30-31.
163. Черток Т.Я., Нибш Г. Состояние здоровья и диспансеризация детей раннего возраста. М. Медицина, 1987- 256 с.
164. Чернышева Л.И.. Влияние дисбактериоза и нарушение становления иммунитета в раннем неонатальном периоде на заболеваемость детей первого года жизни и пути ее снижения //Педиатрия.- 1989.- № 6.- С. 24-29.

165. Чубенко С.С. Дисбактериоз и его коррекция. Медицинская панорама: рецен.науч.-практ.журн. для врачей и деловых кругов медицины. 2006, № 10.- С.81-86.
166. Шадиёв Х.К. с соавт. Особенности дисбактериоза кишечника и их взаимосвязь с нарушениями иммунитета у детей, больных витилиго//Новости дерматологии и венерологии.- 2001.- №4.- С. 23-28.
167. Шамсиев Ф.С., Абдукадиров Н.Т. Диагностика и лечение бронхитов у детей. Сборник тезисов VI съезд педиатров Республики Узбекистан, Ташкент, 5 - 6 ноября 2009 г. С.510.
168. Шамсиев Ф.С., Дивеева А.С., Амилова Х.У. Часто болеющие дети. Метод.рекоменд., Ташкент, 2007, 35 с.
169. Шамшева О.В., Шамшева Д.С., Федина М.В. Профилактика гриппа и ОРВИ у часто болеющих детей сочетанным введением вакцины и гомеопатического препарата Инфлюцид. //Детские инфекции.-2011.-№3.- 43-45с.
170. Шоазизов Н.Н. Клеточный иммунитет у часто болеющих детей дошкольного возраста, страдающих воспалительными заболеваниями околоносовых пазух Сборник тезисов VI съезд педиатров Республики Узбекистан, Ташкент, 5 - 6 ноября 2009 г. С.529.
171. Шожалилова М.С, Касымов И.А., Мирзаева М.А. Дисбиотические и иммунологические параллели у детей, больных острыми диарейными заболеваниями. Респ.научно-практ.конференция: «Актуальные проблемы содействия нормальному росту и развитию детей». Ташкент.- 2006г.- С.170-172.
172. Шожалилова М.С. Рациональная терапия дисбактериоза кишечника у детей//Тезисы Респуб. Научно - практ. Конф. «Современные аспекты медицинской реабилитации и физиотерапии» 2006 год.- С.- 113.

173. Шожалилова М.С с соавт. Эффективность комбинированного использования пробиотиков у больных ОКИ//Тезисы Респуб. Научно-практ. Конф. «Современные аспекты медицинской реабилитации и физиотерапии» 2006 год С. 120-121.
174. Шожалилова М. С. Динамика изменений микробиоценоза кишечника у детей, больных диарейными заболеваниями. //Ж. Теоретической и клинической медицины.-№5.-2006.-С. 99-100.
175. Шожалилова М.С. Клиническое и патогенетическое значение дисбактериоза и методы его реабилитации у детей при острых кишечных инфекциях. Доклад на Республиканской научно- практической конференции аспирантов, докторантов и соискателей - Ташкент, 15-17 марта 2007 г.
176. Шожалилова М.С. Современные подходы к коррекции дисбактериоза у детей. // Сб. материалов XI конгресса педиатров России «Актуальные проблемы в педиатрии» - Москва-5-8 февраль,2007г., С. 750-751.
177. Шожалилова М.С. Тактика коррекции антибиотик - ассоциированного дисбактериоза Сборник тезисов VI съезд педиатров Республики Узбекистан, Ташкент, 5 - 6 ноября 2009 г. С.531.
178. Шаджалилова М.С., Касымов И.А., Осипова Е.М. Дисбактериоз кишечника и новые подходы к терапии. Сб. тезисов Респуб. Научно-практической конференциит «Педиатрия Узбекистана: реформирование и стратегия развития». гТашкент, 4-6 октября, 2007 г, С.276.
179. A non-dairy probiotic's (poi) influence on changing the gastrointestinal tract's microflora environment. Brown AC, Shovic A, Ibrahim SA, Holck P, Huang A. // Altern Ther Health Med. -2005, -v. 11(1). –p. 58-64.
180. Akikusa JD., Kemps AS. Clinical correlates of response to pneumococcal immunization.// J. Paediatr. Child Health., 2001; 37(4): 382.

181. Administration of oral probiotic bacteria to pregnant women causes temporary infantile colonization. Schultz M, Gottl C, Young RJ, Iwen P, Vanderhoof JA. // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* -2004. –v. 38 (3). – p. 293-297.
182. Andersson R. The Significance and Potential Molecular Mechanisms of Gastrointestinal Barrier Homeostasis // *Scand. J. Gastroenterol.* -1997. v 32(11). –p. 1073-1083.
183. Antioxidative probiotic fermented goats' milk decreases oxidative stress-mediated atherogenicity in human subjects. Kullisaar T, Songisepp E, Mikelsaar M, Zilmer K, Vihalemm T, Zilmer M. // *Br J Nutr.* -2003. –v. 90 (2). – p. 449-456.
184. Banasaz M., Norin E., Holma R. Increased enterocyte production in gnotobiotic rats mono-associated with *Lactobacillus thamnosus* GG. *Appl Environ Microbiol.* 2002.- Vol. 68 (6). –P. 3031-3034.
185. Bezkorovainy A. Probiotics: determinants of survival and growth in the gut. *Am. J. Clin. Nutr.* 2001, 73 (suppl): 399-405.
186. Bianchi J. Homeopathic – Homotoxicological Repertory – Homotoxicological Materia Medica. Baden-Baden: Aurelia Verlag. 1995.
187. Boehm G., Fanaro S., Jelinek J., et al. Prebiotic concept for infant nutrition. // *Acta Paediatr Suppl.* -2003.-Vol.91. - № 441 – P. 64-67.
188. Choi S.W., Friso S., Ghandour H. Vitamin B12 deficiency induces anomalies of base substitution and methylation in the DNA of rat colonic epithelium. // *J. Nutr.*- 2004. Vol.134 (4). – P. 750-755.
189. Daele J., Zicot AF. Humoral immunodeficiency in recurrent upper respiratory tract infections. Some basic, clinical and therapeutic features // *Acta Otorhinolaryngol. Belg.*- 2000.- 54(3): 373.

190. Dunne C., O. Mahony L., Murphy L., et. al. In vitro selection criteria for probiotic bacteria of human origin: correlation with in vivo findings. *Am. J. Clin. Nutr.* 2001,73 (suppl): 386-392.
191. Edwards C.A, Parrett AM. Intestinal flora during the first months of life: new perspectives. // *Br J Nutr.* – 2002.- Suppl 1. – S. 11-18.
192. Famularo G., Pieluigi M., Coccia R. et.al Microecology, bacterial vaginosis and probiotics: perspectives for bacteriotherapy. *Med. Hypotheses.*2001,56 (4): 421-430.
193. Fanaro S., Chierici R., Guerrini P., Intestinal microflora in early infancy: composition and development. // *Acta Paediatr.* – 2003. – Vol. 91. Suppl. – P. 48-55.
194. Freitas M., Tavan E., Cayuela C. et. Al. Host- pathogens cross-talk. Indigenous bacteria and probiotics also play the game. *Biol. Cell.* 2003 Nov: 95 (8): 503-506.
195. Faubion W.A., Sandborn W.J. Probiotic therapy with E.coli for ulcerative colitis: take the good with the bad. *Gastroenterol.* 2000, 118 (3): 630-631.
196. Gavini F., Cayuela C., Antoine J.M. et al. Differences in the distribution of bifidobacterial and enterobacterial species in human faecal microflora of three different (children, adults. elderly) age groups. *Microb. Ecol. Health Dis.* 2001, 13 (1): P. 40-45.
197. Hill M.J. Intestinal flora and endogenous vitamin synthesis. // *Eur J Cancer Prev.* – 1997. – Suppl 1. – P. S43-45.
198. Isolauri E., Sutas Y., Kankaanpaa P. et.al. Probiotics: effects on immunity. *J. Clin. Nutr.* 2001, 73 (suppl 2): 444S-450S.
199. Kilic SS., Tezcan I., Sanal O., Metin A., Ersoy F. Transient hypogammaglobulinemia of infancy: clinical and immunological features of 40 new cases. // *Pediatr. Int.*, 2000; 42(6): 647.

200. Lee D.J., Drongowski R.A., Coran A.G., Evaluation of probiotics treatment in a neonatal animal model. *Pediatr Surg Int.*-2000-№ 16.- P.237-242.
201. Lievin V., Peiffer I., Hudault S. et.al. Bifidobacterium strains from resident infant human gastrointestinal microflora exert antimicrobial activity. *Gut.*2000, 47: 646-652.
202. Linskens R. K., Huijsdens X.W., Savelkoul P.H. et al. The bacterial flora in inflammatory bowel disease: current insights in pathogenesis and the influence of antibiotics and robotics. *Scan. J. Gastroenterol. Suppl.*2001, 234: 29-40
203. Mattar A.F., Drongowski R.A., Coran A.G. Effect of probiotics on enterocyte bacterial translocation in vitro. *Pediatr.Surg.Int.*2001, 17 (4):265-268.
204. Michail S., Abernathy F. *Lactobacillus plantarum* inhibits the intestinal epithelial migration of neutrophils induced by enteropathogenic *Escherichia coli*. *J. Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003 Mar; 36 (3): 385-391.
205. Moreau M.C. Intestinal flora, probiotics and effects on the intestinal IgA immune response. *Arch.Pediatr.*2000, 7 (suppl.2):247-248.
206. Nutten S., Schumann A., Donnicola D et al. Antibiotic administration early in life impaires specific humoral responses to an oral antigen and increases intestinal mast cell numbers and mediators concentrations. *Clin and Vaccine Immunol*, 2007; 2: 190-197.
207. Otte J.M., Podolsky D.K. Functional modulation on enterocytes by Gram-positive and Gram-negative microorganisms. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* – 2004. – Vol. 286. – P.613-626.
208. Rosenfeidt V., Benfeldt E., Valerius N.H., Effects of probiotics on gastrointestinal symptoms and intestinal permeability in children with atopis dermatitis. *J. Pediatr.* – 2004. – Vol. 145. – P. 612-616.

209. Shodjalilova M.S. Clinical-microbiological characteristics of acute dysentery. The first International Congress of Central Asia Infectious Diseases. Blacksea Society of Clinical. Microbiology and Infectious Diseases. Bishkek.-2006.-P.-1012-03.
210. Shodjalilova M.S., Kasimov I.A., Daminova M.N. Intestinal Disbacteriosis and new approaches to its therapy in diarrheal diseases. 25-th International Congress of Pediatrics. 25-30 August, 2007.-Athens,Greece.
211. Tannock G.Molecular assessment of intestinal microflora. Am.J.Clin.Nutr.2001, 73 (suppl.) : 410-414.
212. Thoreux K., Senegas-balas F.,Giannarelli S., Denariatz G., Bouley Tuomola E., Critendent R., Playne M. et al. Quality assurance criteria for probiotic bacteria. Am.J.Clin.Nutr.2001, 73 (suppl.) : 393-398.
213. Zoetendal EG., Cheng B., Koike S., Mackie RL. Molecular microbial ecology of the gastrointestinal tract from phytoecology to function. Curr issues intest Microbiol 2004,5:31-45.