

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН
ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ**

Ш.А.Латипова, И.А. Каримджанов, Н.К. Толипова

**РЕЦИДИВИРУЮЩИЕ БРОНХИТЫ У ДЕТЕЙ: ТЕЧЕНИЕ И
СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ ЛЕЧЕНИЯ**

Ташкент – 2025

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН**

“Охрана материнства и детства” Председатель проблемной комиссии

Авторы:

Кандидат медицинских наук Латипова Шахноза Акбарбековна доцент
кафедры Детских болезней в семейной медицине ТМА

Доктор медицинских наук Каримджанов Илхамджан Асамович профессор,
заведующий кафедры Детских болезней в семейной медицине ТМА

Кандидат медицинских наук Толипова Ноила Кудратовна доцент кафедры
Детских болезней в семейной медицине ТМА

Рецензенты:

1. Доктор медицинских наук, профессор М.Х. Mirrahimova заведующий
кафедры Детских болезней ТМА
2. Доктор медицинских наук, доцент К.Ш. Салихова руководитель патологии
новорождённых РСНПМЦ Педиатрии

Монография посвящена одной из актуальных проблем современной педиатрии рецидивирующим бронхитам. Проблема рецидивирующих бронхитов заключается в увеличении частоты и распространенности заболевания, широкого спектра этиологических факторов, трудностей своевременной диагностики, недостаточности иммунного ответа, которые приводят к срыву адаптационно-приспособительных механизмов, снижению функциональной активности бронхолегочной системы, что подразумевает неблагоприятное прогностическое их значение.

Данная монография предназначена для педиатров, пульмонологов, а также для магистров, клинических ординаторов, студентов медицинских вузов. Работа иллюстрирована рисунками, таблицами.

ISBN:.....

Ш.А.Латипова, И.А. Каримджанов, Н.К. Толипова

ООО TIBBIYOT NASHRIYOTI MATBAA UYI 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

	Стр
ВВЕДЕНИЕ	3
Глава 1. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики ООБ и РОБ у детей	4
1.1. Некоторые аспекты патогенеза, клиники, диагностики и лечения детей с синдромом бронхиальной обструкции	4
1.2. Значение оксида азота (NO) в патогенезе респираторных заболеваний	18
1.3. Клинические, физиологические и патофизиологические эффекты озонотерапии	26
Глава 2. Современные методы исследования рецидивирующих бронхитов у детей	34
2.1. Характеристика клинического материала	34
2.2. Методика озонотерапии у детей с ООБ и РОБ	44
2.3. Иммунологические и биохимические исследования	44
2.4. Статистические методы	47
Глава 3. Клинико-лабораторные особенности течения рецидивирующих бронхитов у детей	49
3.1. Особенности клинического течения ООБ и РОБ у детей	49
3.2. Оценка состояния цитокинового статуса у детей с ООБ и РОБ	51
3.3. Оценка состояния NO-системы в сыворотке крови у детей с ООБ и РОБ	53
Глава 4. Влияние озонотерапии и традиционного лечения на клиниче- ское течение и активность цитокинов NO-системы в крови больных детей с ООБ и РОБ	59
4.1. Особенности влияния традиционного лечения и озонотерапии на клиническое течение у детей с ООБ и РОБ в сравнительном аспекте ..	59
4.2. Особенности влияния озонотерапии при назначении её в комплексное лечение детям с ООБ и РОБ на цитокиновый статус	65
4.3. Особенности влияния различных методов терапии на активность NO-системы у детей с ООБ и РОБ	67
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	73
СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	80
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	81

СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АТФ	– аденозинтрифосфорная кислота
БОС	– бронхообструктивный синдром
Г-6-ФДГ	– глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа
МСМ	– молекулы средней массы
НАДФ	– никотинамиддинуклеотидфосфат окисленный
НАДФН	– никотинамиддинуклеотидфосфат восстановленный
НР	– нитратредуктаза
ООБ	– острый обструктивный бронхит
ОРИ	– острая респираторная инфекция
РОБ	– рецидивирующий обструктивный бронхит
СОД	– супероксиддисмутаза
ФНО α	– фактор некроза опухоли α
ХОБЛ	– хронический обструктивный бронхит легкого
цГМФ	– циклический гуанидинмонофосфат
ЦИК	– циркулирующие иммунные комплексы
2,3-ДФГ	– 2,3-дифосфоглицерат
NO	– оксид азота
NO ₂	– нитрит азота
NO ₃	– нитрат азота
NOS	– NO-синтаза эндотелиальная
ONO ₂ ⁻	– пероксинитрит

ВВЕДЕНИЕ

Проблема бронхиальной обструкции у детей занимает одно из ведущих мест в современной педиатрии. Высокая частота острых и рецидивирующих обструктивных бронхитов (ООБ и РОБ) свидетельствует о недостаточной изученности патогенетической роли различных факторов в формировании синдрома бронхиальной обструкции. Среди важных факторов в патогенезе ООБ и РОБ принадлежит неспецифическим и специфическим иммунным реакциям. Применительно к иммунной системе, посредством цитокинов, регулируются характер, глубина, продолжительность воспаления и иммунного ответа. Вместе с тем, участие цитокинов в развитии ООБ и РОБ изучено недостаточно, а имеющиеся сведения в основном касаются уже сформировавшегося хронического патологического процесса в бронхолегочной системе.

Влияние провоспалительных цитокинов на функцию бронхолегочного аппарата реализуется путем модулирования выработки эндотелиального NO. Однако, сведения об активности NO-системы касаются преимущественно констант этой системы у взрослых больных с хроническим бронхообструктивным синдромом. В доступной литературе нами не обнаружено работ по комплексному изучению показателей, характеризующих функциональную активность цитокинов, их взаимосвязи с параметрами NO-системы у детей с обструктивными бронхитами (ООБ и РОБ).

За последние десятилетия, благодаря достижениям науки и медицинской техники, разработан ряд новых немедикаментозных методов лечения, к которым, в частности, относится озонотерапия. Озонотерапия широко назначается в педиатрической практике при воспалительно-деструктивных процессах. Однако, в рамках этой проблемы остается много недостаточно изученных аспектов. Прежде всего, к ним можно отнести пределы допустимого применения озонотерапии. Нет полной ясности в механизмах реализации действия озона, особенно на системы, которые участвуют в формировании бронхообструктивного синдрома у детей. Выяснение этих аспектов представляет несомненный интерес, а раскрытие тонких патогенетических механизмов, приводящих к нарушению реактивности организма позволяют с новых научных позиций обосновать назначение озонотерапии при лечении обструктивных бронхитов у детей.

ГЛАВА 1. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики ООБ и РОБ у детей

1.1. Некоторые аспекты патогенеза, клиники, диагностики и лечения детей с синдромом бронхиальной обструкции

В структуре заболеваний детского возраста болезни органов дыхания до настоящего времени сохраняют лидирующее положение. При этом на первый план выходят бронхолегочные болезни, сопровождающиеся развитием синдрома бронхиальной обструкции (БОС) [109, 120, 157]. Ведущее место в структуре БОС занимает острая и рецидивирующая бронхолегочная патология [3, 6, 11, 19, 83, 135], что приводит к ранней инвалидизации подростков.

Актуальность проблемы БОС определяется высоким уровнем распространенности с тенденцией к его увеличению и составляющих треть всех пульмонологических больных, страдающих повторными заболеваниями респираторной системы [27, 58, 154].

По литературным данным, частота БОС колеблется от 2 до 90% среди всех болезней детского возраста, а у детей с острыми бронхолегочными заболеваниями составляет 15-20% [120]. Чаще БОС, развивается на фоне инфекционных заболеваний верхних дыхательных путей и у детей раннего возраста составляет от 5 до 40% [37]. У детей с отягощенным семейным анамнезом БОС развивается на 30-40% чаще и количество его может достигать более 6 раз в году [37, 95]. Одновременно подчеркивается, что БОС в младшем возрасте развивается хотя бы один раз в жизни у 10-50% детей [32, 37]. Рецидивирующий БОС в 80% случаев формирует у детей до пятилетнего возраста бронхиальную астму [5, 6, 24]. Дети с рецидивирующим бронхитом до 5 лет наиболее часто госпитализируются скорой медицинской помощью в отделение интенсивной терапии [58]. Установлено, что в России каждый пятый вызов педиатрической бригады по поводу болезней органов дыхания осуществляется по поводу острой

обструкции дыхательных путей [58, 80]. Доказано, что среди госпитализированных детей в 73% случаев рецидивирующий БОС связан с ОРВИ, у 21% больных он развился на фоне коклюша, у 3% причиной его формирования явилась тимомегалия, пациенты с цитомегаловирусной инфекцией и бронхолегочной дисплазией составляли соответственно 2 и 1% [106].

В настоящее время РОБ рассматривается как проявление гиперчувствительности тканей слизистых дыхательных путей к инфекционным и неинфекционным аллергенам [11, 101]. Гиперчувствительность у детей рецидивирующим БОС часто обусловлена инфекциями, вызываемыми вирусами, другими внутрилегочными возбудителями и вирусно-бактериальными ассоциациями [55, 56]. Важное место в развитии гиперчувствительности занимают также факторы риска рецидивирующего БОС как предрасполагающие анатомо-физиологические аномалии – наличие гиперплазии железистой ткани, секреция преимущественно вязкой мокроты, относительная узость дыхательных путей, меньший объем гладких мышц, низкая коллатеральная вентиляция, недостаточность местного иммунитета, особенности строения диафрагмы, а также конституциональная (врожденная) гиперреактивность бронхов [37].

К факторам риска относят преморбидный фон и, прежде всего, отягощенный аллергологический анамнез, наследственную предрасположенность к атопии, гиперреактивность бронхов, перинатальную патологию, рахит, гипотрофию, гиперплазию тимуса, раннее искусственное вскармливание, перенесенные респираторные заболевания в возрасте 6-12 месяцев [125].

Важное место отводится факторам окружающей среды экологическому неблагополучию, особенно пассивному курению [45, 100]. Пассивное курение приводит к гипертрофии бронхиальных слизистых, нарушению мукоцилиарного клиренса, замедлению продвижения слизи [57, 83]. Пассивное курение способствует деструкции эпителия бронхов, ингибирует

хемотаксис нейтрофилов, снижается их фагоцитарная активность иммунитет – активность Т-лимфоцитов, синтез антител основных классов. Одновременно стимулируется синтез иммуноглобулина Е, повышается возбудимость блуждающего нерва. Аналогичные изменения прослеживаются у детей, родившихся от родителей с хроническим алкоголизмом. Доказано, что у детей с алкогольной фетопатией развивается атопия бронхов, нарушается мукоцилиарный клиренс, тормозится развитие защитных иммунологических реакций [142, 143].

Среди этиопатогенетических факторов формирования рецидивирующих форм БОС у детей раннего возраста важное место занимает острая респираторно-вирусная инфекция (ОРВИ) [142, 146]. Воспаление, гиперреактивность бронхов и БОС могут также быть обусловлены не только вызываемыми инфекциями, вирусами, внутриклеточными возбудителями и вирусно-бактериальными ассоциациями, но также и ксенобиотиками – лекарственными средствами [46]. Такие нарушения в бронхолегочной системе чаще возникают после назначения детям антибиотиков [105]. Ряд исследователей подчеркивают, что развитие БОС на фоне ОРВИ может маскировать проявления у детей раннего возраста бронхиальной астмы, которая является вариантом течения БОС в 30-50% случаев [142, 143].

Среди причин развития БОС, особенно у младенцев указывают на проявление гастроэзофагальной рефлюксной болезни [80, 89, 120]. При этом заболевании высокий рефлюкс может вызвать бронхообструктивный аспирационный синдром [146].

Важным фактором в развитии аспирации может быть также нарушение глотания, обусловленное врожденными аномалиями носоглотки или трахеобронхиальным свищом [37]. Пороки развития трахеи и бронхов, респираторный дистресс-синдром, муковисцидоз, бронхопульмональная дисплазия, иммунодефицитное состояние, внутриутробные инфекции также могут являться важными причинами БОС у детей первого года жизни [120].

Формирование рецидивирующих форм БОС во многом, несомненно,

зависит от этиологических факторов. Важное место в генезе рецидивирующего бронхита лежат различные патогенетические механизмы, которые условно разделяются на функциональные, или обратимые (бронхоспазм, воспалительная инфильтрация, отек, мукоцилиарная недостаточность, гиперсекреция вязкой слизи), и необратимые (врожденные стенозы бронхов, их облитерация и др.) [41].

Важное место в развитии рецидивирующих бронхитов занимает нарушение регуляции тонуса бронхов, которое контролируется несколькими физиологическими механизмами, включающими сложные взаимоотношения рецепторно-клеточного звена иммунитета и системы медиаторов. К ним относится холинергическая, адренергическая и нейрогуморальная (нехолинергическая, неадренергическая) системы регуляции, а также воспаление [37, 41]. В этом процессе участвуют воспалительные медиаторы – продукты метаболизма арахидоновой кислоты (гистамин, лейкотриены С₄, Д₄, Е₄, простагландин Е, тромбоксан Д₂), а также эндопероксидазы, базофильные калликреины [101]. Медиатором инициирующим острую фазу воспаления, является интерлейкин-1 (ИЛ-1) [83, 168, 169]. Он синтезируется фагоцитирующими клетками и тканевыми макрофагами при воздействии инфекционных или неинфекционных факторов и активирует каскад иммунных реакций, способствующих выходу в периферический кровоток медиаторов 10-го типа, таких как гистамин, серотонин. Эти медиаторы, как известно, постоянно присутствуют в гранулах тучных клеток и базофилах, что обеспечивает их очень быстрые биологические эффекты при дегрануляции клеток-продуцентов [138, 182]. Гистамин высвобождается, как правило, в ходе аллергической реакции при взаимодействии аллергена с аллерген-специфическими Ig E-антителами. Однако, как показано в ряде работ, дегрануляцию тучных клеток и базофилов могут вызывать и неиммунные, в том числе инфекционные механизмы [94]. Все эти факторы приводят, главным образом, к усилению проницаемости сосудов, появлению отека слизистой оболочки бронхов, гиперсекреции вязкой слизи, развитию

бронхоспазма, а, как следствие, формированию клинических проявлений БОС. Вместе с тем, эти события инициируют развитие поздней реакции воспаления, способствует развитию гиперреактивности к альтерации эпителия слизистой оболочки дыхательных путей [187].

Следует отметить, что поврежденные ткани имеют повышенную чувствительность рецепторов бронхов к внешним воздействиям, в том числе к вирусной инфекции и поллютантам, что значительно повышает вероятность развития бронхоспазма [67].

В недавних исследованиях показано [11], что у детей с БОС в эпителии слизистой оболочки носоглотки персистируют антигены вируса гриппа А в 30,7%, гриппа В – в 18,4%, грипп А + парагрипп В + парагрипп и грипп А + в – до 16,5% случаев. Отмечено, что клетки слизистого эпителия носоглотки часто являются мишенями широко распространенных герпесвирусов, важными из которых являются 8 вирусов семейства герпесов – цитомегаловирус (CMV), вирус Эпштейна-Барра (EBV), вирус простого герпеса (HSV1,2), а также вирус герпеса человека 60го типа (HHV6) [35, 70, 113]. Эти вирусы в постнатальном периоде передаются воздушно-капельным путем.

Показано, что у 80-90% детей с CMV-инфекцией (ЦМВИ) почти всегда протекает бессимптомно в латентной форме, при которой возможно пожизненное персистирование CMV. Манифестантно у детей первого года жизни постнатальная ЦМВИ чаще проявляется симптомами ОРЗ, с явлениями бронхообструкции и ее рецидивами, коклюшеподобным кашлем и интерстициальной пневмонией [26, 46, 47, 234]. Также выяснено, что к 3-м годам жизни до 20-70% детей становятся носителями EBV [17, 35, 56, 73, 85, 201, 204, 209]. Наличие вирусной и аденовирусной инфекции существенно влияет на иммунную систему с развитием у детей с частым рецидивирующим бронхитом иммунодефицитных состояний, депрессии местной иммунной защиты дыхательных путей. Одновременно в поврежденных тканях синтезируются провоспалительные цитокины (ИЛ 1, 6,

8, 10), увеличивается количество фактора некроза опухоли (ФНО α) [123], происходит дегрануляция нейтрофилов, базофилов, эозинофилов, в результате чего повышается концентрация таких биологически активных веществ как брадикинин, гистамин, свободные радикалы кислорода и NO, которые участвуют в развитии воспаления [81, 128, 132].

Развитие воспаления в тканях слизистой оболочки бронхов является основным патогенетическим звеном бронхиальной обструкции, гиперсекреции вязкой слизи и отека ее слизистой [28, 127, 234]. В нарушении бронхиальной секреции важное место занимает активация парасимпатической нервной системы, которая реагирует деятельностью слизистых и серозных желез. Стимулированные ацетилхолином слизистые и серозные железы выделяют густой вязкий секрет, который вследствие его скопления в дыхательных путях вызывает бронхиальную обструкцию с нарушением вентиляционно-респираторной функции легких и в тяжелых случаях эти нарушения сопровождаются развитием ателектазов [152].

Важным фактором развития частоты рецидивирования бронхитов является и гиперплазия слизистой дыхательных путей. При этом у больных детей с рецидивированием бронхита нарушается структура эпителия, отмечается повышение чувствительности гладкомышечной системы бронхов к ацетилхолину и развивается типичный, клинически выраженный бронхоспазм [37, 137, 154]. С увеличением топического влияния холинэргические нервные волокна вследствие увеличения продукции ацетилхолина повышают активность и концентрацию гуанилатциклазы, которая в свою очередь способствует поступлению ионов кальция внутрь гладкомышечных клеток, тем самым стимулируя бронхоконстрикцию [168, 172]. Этот процесс, как следует из данных литературы, может быть усилен влиянием ПГФ $_{2\alpha}$ [46, 80, 154]. В процессе бронхоспазма, как отмечено в последнее время принимают участие нейропептиды, которые осуществляют интеграцию нервной, эндокринной и иммунной систем. У детей первых лет жизни, как отмечено в ряде работ, эта взаимосвязь более выражена и

определяет предрасположенность к развитию бронхообструкции [129, 144, 178]. Наиболее изученными нейропептидами являются молекулы средней массы (МСМ), субстанция Р, нейрокины А и В, пептид, связанный с геном кальцитонина, вазоактивный интерстициальный пептид (ВИП) [125, 138, 169, 189, 200]. Имеются сведения, что нейропептиды могут взаимодействовать с иммунокомпетентными клетками, активировать дегрануляцию, увеличивать гиперреактивность бронхов, активировать индуцибельную NO-синтазу, непосредственно влиять на гладкие мышцы и кровеносные сосуды бронхолегочной ткани [123, 168, 189, 190, 206].

Доказано, что система нейропептидов играет важную роль в регуляции бронхиального тонуса [202, 203]. Вагусобусловленную реакцию (бронхоконстрикцию) могут оказывать непосредственно и нейрогуморальная холинергическая и неадренергическая система, стимулирующая синтез и выброс индуцибельной NO, усиливающий бронхоспазм [18, 22, 23, 114, 225]. Стимулирование выброса NO при БОС соответствует увеличению концентрации цитокинов, вырабатываемых Th2 нейтрофилами [25, 26, 33, 41]. Следует указать, что у детей с рецидивирующим бронхитом при иммунологическом обследовании выявлены глубокие нарушения со стороны Т-клеточного звена иммунной системы – снижение количества Т-лимфоцитов, Т-хелперов и CD8-клеток. Развитие иммунного ответа, сопровождается уменьшением количества непримированных (PP) CD45RA-лимфоцитов. Отмечается повышение количества Th1 и Th2 (лимфоциты 1-го и 2-го класса) [46, 204, 230].

Одновременно установлено изменение показателя В-клеточного звена иммунитета, что ведет к избыточному синтезу IgE, наряду со снижением синтеза IgA, что в свою очередь ведет к накоплению иммунных комплексов (ИК) и «IgE-аллерген», циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), снижению уровня γ -интерферона (γ -INF), в норме ингибирующего синтез IgE, нарушению кооперативного взаимодействия между макрофагами, Т-хелперами, Т-супрессорами и В-клетками [37, 223]. Эти изменения на

местном уровне при длительном неадекватном воздействии инфекционных факторов, внешней среды приводят к нарушению неспецифической и специфической иммунной защиты воздухоносных путей, к повреждению слизистой оболочки и инвазии патогенов с развитием воспалительного процесса. При этом тучными клетками выделяются медиаторы воспаления, индуцирующие активацию хемотаксиса нейтрофилов, макрофагов, фибробластов, носителей вазоактивных аминов, плазматических клеток, тромбоцитов, базофилов, эозинофилов. При этом медиаторы воспаления действуют через мембранные рецепторы H_1 и H_2 , раздражение которых увеличивают объем, вязкость слизи и способствует возникновению воспалительного отека слизистой оболочки дыхательных путей [97, 127]. У больных детей с рецидивирующим бронхитом на фоне гиперергии дыхательных путей доказана корреляционная связь с антигенами гистосовместимости (HLA), детерминированными по аллелям DRB1, DQA1, DQD1, ответственных за дефицит в системе мононуклеарных фагоцитов, не способных экспрессировать HLA 2-го класса [55, 56, 204]. В зависимости от активности иммунной системы значительно зависит характер клинического течения заболевания и складываются клинические симптомы БОС из удлинения выдоха, появления свистящего шумного дыхания. Часто развивается малопродуктивный кашель. При тяжелом течении, как отмечено в работе О.В.Зайцевой [37], характерно развитие приступов удушья, которое сопровождается втяжением грудной клетки, участием вспомогательной мускулатуры в акте дыхания.

При аускультативном обследовании определяются сухие свистящие хрипы. При этом указывается, что у детей раннего возраста часто выслушиваются и влажные разнокалиберные хрипы. При перкуссии появляется коробочный оттенок звука над легкими. Для выраженной обструкции характерны шумный выдох, увеличение частоты дыхания, развитие усталости дыхательных мышц и снижение PaO_2 [3, 57].

Чаще при обследовании детей раннего возраста выявляются два

варианта течения рецидивирующих форм обструктивного бронхита – инфекционно-воспалительный и атопический [58, 64]. У больных с инфекционно-воспалительным вариантом рецидивирующих форм обструктивного бронхита выявлено преобладание факторов риска по сравнению с атопическим вариантом: высокая частота угрозы прерывания беременности (47,6%), преждевременных родов (30,9%), гипертрофии (30,9%), анемии (28,6%), частых острых респираторных инфекций (45,2%) и пневмонии (28,0%). Клиническое течение чаще проявляется лихорадкой, выделения из носа и кашель, позднее присоединяется одышка. Лихорадка проявляется повышением температуры тела до субфебрильных цифр, наличием выраженных симптомов интоксикации, яркой гиперемией слизистой оболочки ротоглотки, влажного кашля (40,5%), влажных хрипов в легких (35,7%), развитием дыхательной недостаточности I степени (47,6%), II степени (52,4%) [64, 220].

По данным А.И. Ривкина и соавт. [80], Ю.Л.Мизерницкого [81] у детей с инфекционно-воспалительным вариантом рецидива обструктивного бронхита, чаще ($P<0,05$), чем при атопическом варианте появляются одышка (52,4%), пероральный цианоз (73,8%), участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания (76,3%). Анализ клинико-anamnestических данных позволил выявить ряд особенностей, характерных для атопического варианта рецидивирующего бронхита. У 67,7% пациентов имеет место отягощенный семейный анамнез аллергического характера, пассивное курение (35,5%), неудовлетворительные бытовые условия (51,6%), перинатальное поражение ЦНС (70,9%), ранний перевод на искусственное вскармливание (64,5%), экссудативный диатез (48,4%), атопический дерматит (41,9%), раннее присоединение одышки на $28\pm 0,3$ сутки ($P<0,05$), повышение температуры тела до субфебрильных цифр (93,5%), сухой кашель (83,9%), умеренная гиперемия слизистой оболочки ротоглотки (90,3%).

При аускультации практически у всех детей (83,9%) выслушиваются только сухие свистящие хрипы. Заболевание у 64,5% чаще протекает с

симптоматикой БОС II степени, одышкой респираторного типа – у 77,4%, чаще в состоянии покоя, появление периорального цианоза – у 48,4%, участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания – у 38,7%, тахикардия – у 35,5%.

У детей с рецидивирующей формой инфекционно-воспалительным вариантом формируется глубокий Т-клеточный иммунодефицит (стойкое снижение содержания CD3, CD4 и CD8-лимфоцитов), недостаточность В-клеточного звена (гипогаммаглобулинемия, за счет иммуноглобулинов А, М и G). Нарушение нейтрофильного звена. Иммунный ответ развивается преимущественно по Th1 типу, что характерно для поражения тканей при формировании очага инфекционного воспаления в стенке бронхов [86, 233].

Атопический вариант рецидивирующего бронхита характеризуется особенностью нарушений в Th2 типа направленности, что приводит к гиперпродукции IgE [57]. У этих больных более существенное, чем при инфекционно-воспалительном варианте отмечается активация процессов перекисного окисления липидов, депрессия ферментов антиоксидантной защиты, изменение структурно-функционального состояния клеточных мембран, нарушение содержания в крови транспортных форм липопротеидов – снижение ЛПВП и увеличение ЛПНП [129, 148]. Атопический вариант приводит к более тяжелому течению заболевания, определяет выраженность общеинфекционных и катаральных симптомов, достаточно быстрое присоединение симптомов БОС, хороший и быстрый эффект от проводимой бронхолитической терапии [94, 137, 246].

Диагноз БОС верифицируется на основании клинико-anamnestических данных и результатов физикального и функционального обследования. Согласно принятого в Республике Узбекистан положения «Оказания стационарной помощи детям» (Руководство по ведению наиболее распространенных заболеваний для врачей детских стационаров - Ташкент, 2008, официальный перевод WHO, 2005, Geneva) диагностический алгоритм у детей с БОС предусматривает несколько этапов:

- 1) установление наличия бронхиальной обструкции;
- 2) установление этиологии заболевания, послужившего причиной развития БОС;
- 3) проведение дифференциального диагноза с другими возможными причинами БОС;
- 4) исключение причин синдрома «шумного дыхания», не связанных с БОС.

Важными диагностическими критериями оценки рецидивирующего бронхита является определение клеточного и гуморального иммунитета, активность нейтрофильных гранулоцитов, состояние интерлейкинового и интерферонового статуса (ИФН α и ИФН γ), аллергологического обследования [3, 6, 11, 41, 48]. Лабораторное обследование должно включать общий анализ крови, рентгенографию, компьютерно-томографическое (КТ) исследование органов грудной клетки, биохимические исследования – содержание белка, активность протеолитических ферментов и их ингибиторов [37, 46, 67]. Важное место занимают верификация микрофлоры и определение ее чувствительности к антибиотикам. По возможности эндоскопические исследования трахеобронхиального дерева, определение в аспирате бронхиального содержимого количества палочкоядерных клеточных элементов [38, 64, 80].

Лечение рецидивирующего бронхита у детей раннего возраста по данным ряда авторов, в первую очередь, должно быть направлено на устранение основных причин заболевания, с учетом степени бронхообструктивного синдрома, чувствительности микрофлоры к антибиотикам, их переносимости [73, 80, 81, 83, 94].

Большинство исследователей придерживаются такой схемы лечения с учетом основных патогенетических механизмов рецидивирования, которая должна включать соблюдение режима и диеты, антибиотикотерапию, применение препаратов, улучшающих дренажную функцию бронхов, противовоспалительные и улучшающие метаболизм средств, санацию

хронических очагов инфекции и местную иммуностимулирующую терапию [89, 94, 95, 101, 123].

В последние годы для профилактики и лечения рецидивирующих форм бронхита широко используют препараты иммуномодулирующего (тимоген) [105, 156] и противовирусного (генон, арбидол, виферон) [11, 17, 65, 124] действия. Установлено, что наряду с иммуномодулирующим, противовирусным действием, препятствующим активной репликации чужеродных соединений, способствующим восстановлению неспецифической местной защиты мукоцилиарной системы и резистентности к микрофлоре [81, 99, 218], они одновременно обладают и антиоксидантными свойствами [73]. Одновременно установлено, что ведущим механизмом, посредством которого осуществляется стимулирующее действие арбидола на иммунную систему, является усиление продукции ИЛ [8, 65]. Помимо влияния на Т-систему иммунитета, арбидол способствует активации макрофагов и нейтрофилов, в большей степени их поглотительной функции, усиливая в целом их фагоцитарную активность, что является важным механизмом действия в профилактике осложнений и частоты обострений рецидивирующих форм бронхитом [24, 141].

В последние годы накоплен многолетний опыт, свидетельствующий о высокой противовирусной и иммуномодулирующей эффективности JNF α_2 (Виферон), в том числе и у детей с рецидивирующим обструктивным бронхитом, применяемым в комбинации с ИРС 19 [3, 73, 124].

По данным Э.Н.Симованьяна и соавт. [124], рекомбинантный JNF α_2 (Виферон) оказывает иммуномодулирующий эффект и корригирующее действие на нарушенные метаболические процессы в организме детей с рецидивирующим бронхитом в зависимости от варианта его развития – инфекционно-воспалительный или атопический.

При инфекционно-воспалительном варианте ООБ Виферон оказывает действие на Т-клеточное, В-клеточное и нейтрофильное звенья иммунитета, умеренное выраженное позитивное действие на систему ПОЛ-АОЗ,

нормализацию транспортных форм липопротеидов, в частности ЛПВП и ЛПНП, восстановление жирнокислотного состава клеточных мембран.

При атопической форме Виферон действует преимущественно на Th2, снижая гиперпродукцию IgE [17].

Высокий терапевтический эффект при терапии больных детей с частыми рецидивами ОРЗ и рецидивами форм бронхита оказывает препарат Биопарокс (Серве, Франция) [27]. При назначении Биопарокса у детей с рецидивирующим бронхитом на треть уменьшается частота использования антибиотиков системного действия, уменьшается лекарственная нагрузка на организм, что является важнейшим фактором профилактики развития резистентности микроорганизмов к антибиотикам, а также обеспечивает фармако-экономические преимущества [85]. В связи с влиянием возраста на активность фармакологических препаратов С.А.Царькова, И.В.Лещенко [143] рекомендуют различный подход к лечению детей с БОР. При этом важное место в лечении больных детей с БОС отводят таким факторам как наличие атопического фенотипа и тяжесть бронхиальной обструкции. Авторами установлено, что обструкция у часто болеющих детей с ОРВИ в 72% случаев развивается у детей раннего возраста (средний возраст $0,9 \pm 0,1$ мес.). Препаратом выбора при купировании БОС в этой группе детей является небулизированный раствор ипратропиума бромида – Атровент. При отсутствии побочных эффектов ипратропиума бромид обладает конкурентным ингибированием М-холинорецепторов, снижая парасимпатический тонус бронхов.

Учитывая преобладание активности М-холинорецепторов над β_2 -рецепторами у детей первого года жизни, применение ипратропиума бромида является приоритетным по сравнению с коротко действующими β_2 -агонистами (КДБА). Авторы данной работы считают, что в качестве стартового раствора для ингаляции лучше применять Беродуал, в состав которого входит КДБА фенотерол и М-холинолитик ипратропиума бромид. Считается, что применение КДБА для купирования БОС основано на их

бронходилатационном действии, усилении мукоцилиарного клиренса, снижении сосудистой проницаемости, угнетение выброса медиатором воспаления тучных клеток. Ингаляционные антихолинергические препараты блокируют постганглионарные эфферентные окончания блуждающего нерва и вызывают бронходилатацию. Одновременно, установлено, что ипратропиума бромид усиливает дилатирующий эффект фенотерола, входящего в состав Беродуала. Комбинация КДБА, оказывающего быстрое бронхолитическое действие (через 5-15 мин), и ипратропиума бромида с максимальным бронходилатирующим эффектом через 30-60 мин позволяет получить быстрый и пролонгированный ответ, превышающий действие монокомпонентных препаратов. С учетом недостаточности плотности β_2 -рецепторов и преобладающей активности М-холинорецепторов у детей раннего возраста и младенцев с рецидивирующим бронхитом необходим дифференцированный подход к назначению бронхолитических препаратов среди разных возрастных групп [142].

С целью повышения эффективности антирефлюксной терапии при рецидивирующих бронхолегочных заболеваниях у детей Е.Г.Сарычева, Т.Г.Голосова [120] рекомендуют, наряду с соблюдением режимно-диетических мероприятий, назначение антацидов, пробиотиков 2-го и 3-го поколений (мотилиум, цизаприд), избегать назначения β -агонистов через рот и парентерально, по возможности назначать в ингаляциях сальбутамол, беродуал, однократно. В период обострения рецидивирующего бронхита авторы рекомендуют сочетать антирефлюксную терапию с блокаторами H_1 -рецепторов гистамином, что позволяет избежать побочного эффекта применяемых медикаментов.

Анализируя литературные данные, следует отметить, что большинство клиницистов с осторожностью рекомендуют назначать антигистаминные препараты, так как, воздействуя на М-холинорецепторы, они обладают выраженным «подсушивающим» действие, что не оправдано при наличии густого и вязкого бронхиального секрета [207, 210]. Детям с рецидивами

БОС рекомендуют препарат Кетотифен (Задитен) только в том случае, если у них возникает атопический дерматит или другие аллергические заболевания [37, 153, 156].

Проведя анализ литературы последних лет, установлено, что несмотря на высокую эффективность современной терапии, одновременно возрастает частота побочных и токсических эффектов, которые увеличивают продолжительность лечения, повышают риск возникновения тяжелых осложнений и даже смерти [193, 194, 238]. Все это обуславливает актуальность проблемы по поиску новых методов лечения и лекарственных средств с максимально безопасным действием на организм больных детей с рецидивирующим бронхитом.

Таким образом, анализ литературы, представленный в настоящем обзоре, показал, что еще сохраняется высокая частота и распространенность заболеваемости ООБ и РОБ у детей раннего возраста, недостаточно изучены патогенез данного заболевания, сохраняется высокая частота случаев возникновения осложнений на проводимую терапию. Все это обосновывает поиск адекватных методов лечения и мер профилактики, путей оптимизации терапии больных детей раннего возраста с ООБ и РОБ, как следствие актуальность проблемы и перспективность проведения исследований в этом направлении.

1.2. Значение оксида азота (NO) в патогенезе респираторных заболеваний

Проблема патогенеза бронхолегочных заболеваний у детей находится в центре внимания пульмонологов и педиатров, но, несмотря на значительные научные достижения в этой области, многие аспекты развития воспаления в респираторной системе остаются не ясными [24, 37, 187]. В последнее время внимание ученых было обращено на изучение роли NO и продукта его взаимодействия с супероксидным анионом радикалом (O_2^-) – пероксинитрита (ONO_2^-) в патогенезе заболевания бронхолегочного аппарата, в частности в

патогенезе гемодинамических расстройств в легочной ткани, обусловленной инфекцией [4, 18, 21, 23, 52, 136].

Считается, что NO является одним из наиболее важных биологических медиаторов, вовлеченных во множество физиологических и патофизиологических реакций [13, 14, 75, 77, 102]. Он осуществляет мессенджерные функции в большинстве клеток организма, принимают участие в таких процессах, как вазодилатация [33, 43, 44, 76, 77], нейротрансмиссия [14, 75, 88, 114, 160, 240], воспаление [15, 53, 82, 198], реакция иммунной системы [119, 126, 134, 139, 144], транспорт электронов в митохондриях [16, 38, 39, 68, 108], апоптоз [9, 44], антимицробной защиты клеток [54, 147]. Известно, что NO синтезируется из L-аргинина при участии ферментов NO-синтаз (эндотелиальной – eNOS, нейрональной – nNOS, индуцибельной – iNOS) [155, 162, 166]. В качестве необходимых кофакторов используются НАДФН, ФВД, ФМН, кальмодулин, гемм и тетрагидробиоптерин [121, 179]. Изоформы NOS различаются зависимостью от кальция, распределением в тканях аминокислотной последовательностью, особенностями регуляции экспрессии и функциями биологически активных соединений [122, 177].

Роль NO в тканях бронхолегочного аппарата представляется сложной и не до конца изученной. NO в настоящее время обнаружен во всех тканях бронхолегочной системы [163, 181, 208]. В бронхолегочной системе идентифицированы все изоформы NOS [211, 212]. Полагают, что источником NO является эндотелий артерий и вен легких, нейроны неадренергической нехолинергической ингибирующей нервной системы, эпителиоциты, макрофаги, нейтрофила и др. [25, 196, 199, 201, 215]. NO обнаружен в выдыхаемом воздухе [92, 110, 145, 190, 192], источником которого являются нижние отделы респираторного тракта и структуры легочных сосудов (NO-интермедиатор, через который эндотелий передает миоцитам команду о расширении сосудов при действии ацетилхолина, гистамина), осуществляет бронходилатацию (у человека выражена слабо, преимущественно в крупных

бронхах), контролирует цилиарный транспорт, процессы воспаления и иммунной защиты клеток респираторного тракта [18, 26, 176, 189, 195].

Установлено, значение NO в окислительно-восстановительных процессах в эпителии сосудистой оболочки [60, 147, 177, 202, 239]. NO является важным фактором в патогенезе регенеративно-дистрофических, воспалительных заболеваний легких [158, 188, 199], органоспецифических аутоиммунных расстройств [184, 191], принимает участие в модуляции местного иммунного ответа, регуляции соотношения Th1/Th2-цитокинов [200, 204, 230].

Считается достаточно обоснованной иммунологическая концепция патогенеза бронхита, бронхоальвеолита, обструктивной болезни [83, 84, 178, 241], основанная на положении об аутоагрессии и поддержании воспалительного процесса в сосудистой стенке бронхолегочной ткани, опосредованном активацией иммунной системы на местном и системном уровне [31, 179, 205, 207, 213]. Поэтому третья изоформа NOS – iNOS, в норме не обнаруживаемая, была выявлена при бронхопневмонии [21, 212, 214], бронхиальной астме [23, 114, 191, 246], ХОБЛ [22, 82, 168, 180, 226], сопровождающимся инфильтрацией ткани бронхолегочного тракта полиморфноядерными лейкоцитами и мононуклеарами [170, 183, 192]. iNOS может экспрессироваться во многих клетках при развитии воспалительного или иммунного процесса [152, 200, 211]. Обнаружен синтез iNOS в цитоплазме иммунных, эпителиальных и других клетках. Вновь синтезируемый iNOS, в течение нескольких часов (начиная с транскрипции гена) в ответ на действие цитокинов (интерферона- γ , фактора некроза опухолей – TNF- α , интерлейкина – 1 β , эндо- или экзотоксина) может сохраняться, поддерживая патологический процесс [225, 233, 241].

После экспрессии iNOS образует в 1000 раз больше, чем с eNOS количества NO (наноли) [44, 225, 227, 229]. Одно из возможных физиологических назначений этого процесса – токсическое действие образовавшегося NO на микроорганизмы и опухолевые клетки [167, 175].

Считается, что синтез iNOS, приводящей к повышенной продукции NO, играет ключевую роль в патогенезе эндотоксин-продуцированного воспаления легких [169, 177, 183, 186, 235]. Ингибиторы iNOS уменьшают выраженность воспаления и могут подавлять развитие этого заболевания [237, 238].

В исследованиях, посвященных NO, важнейшую роль играют неселективные ингибиторы iNOS – структурные аналоги L-аргинина, конкурентно блокирующие продукцию NO всеми типами NO-синтаз: L-NG-монометил-аргинин (L-NMMA) и L-NG-аргинин-метил-эфир (L-NAME) [155, 249]. Аминогуанидин селективно ингибирует iNOS, а глюкокортикоиды предотвращают ее индукцию [188, 193, 194].

Основной путь метаболизма NO – реакция с гемопротеинами [111, 184]. Установлено, что многообразные клеточные эффекты NO (расслабление гладких миоцитов и т.д.) запускаются при связывании NO с гемсодержащим ферментом гуанилатциклазой (цГМФ) [121, 188, 206]. NO быстро реагирует с гемоглобином эритроцитов, образуя метгемоглобин и анион NO_2^- и NO_3^- [111, 161, 222, 245].

Важным путем метаболизма NO, объясняющим цитотоксичность NO, является его реакция с супероксид-анионом (O_2^-) через пероксинитрит (ONO_2^-) приводящая к образованию гидроксил-радикала (OH^-) [111, 117, 217]. Оба этих вещества – оксиданты, высокоактивные в отношении липидов, белков и нуклеиновых кислот [122, 203, 206, 219]. Важный путь метаболизма NO – образование нитрозотиолов в быстрой обратимой реакции $\text{NO} + \text{RSH} \rightleftharpoons \text{DRSNO}$ [223]. Возможно, нитрозотиолы, присутствующие в плазме крови человека - стабильная форма NO в биологических тканях [29, 159]. Образование NO_2^- из NO в физиологических условиях не происходит [199].

Продукцию NO можно регулировать, влияя на концентрацию аргинина. Аргининсукцинат-синтаза и аргиназа-1 образуются в клетках, инфильтрирующих респираторный тракт при бронхопневмониях [181, 199]. Эти ферменты могут изменять продукцию NO, влияя на внутриклеточную

концентрацию L-аргинина, т.е. образование NO контролируется ферментами, регулирующими количество субстрата синтазы NO-L-аргинина [39, 155, 166, 208]. Влияя на активность аргининсукцинат-синтазы и аргиназы-1 можно изменять уровень NO при бронхопневмониях, бронхитах, альвеолитах и, таким образом, контролировать течение воспаления. NO может являться основным механизмом поддержания тонуса бронхов, их гиперреактивности, через продукции. эндотелиального NO [38, 53, 200, 215, 221]. Накапливаемые вследствие избыточного синтеза NO продукты свободнорадикального окисления – супероксид-анион (O_2^-), пероксинитрит (ONO_2^-) при контакте с гладкомышечными структурами бронхов вызывают их гиперреактивность и стойкий спазм [26, 33, 202, 217, 219].

Имеются сообщения, что соотношение эндотелина-1 (ЭТ-1) и NO влияет на выраженность обструкции бронхов [52, 186, 213, 220]. Полагают, что нарушение барьерной функции эндотелия микрососудов воздухоносных путей при участии рецепторов фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) является одним из ключевых моментов в развитии гиперреактивности бронхов [33, 168, 188, 208].

Показано, что при несостоятельности эндотелиального барьера появляется возможность прямого контакта клеток-участниц воспаления с субэндокардиальными структурами [52, 53]. Это приводит к выделению вазомедиаторов и факторов роста, которые усиливают экстравазацию, вазоконстрикцию, коагуляцию, пролиферацию. Избыточный стимул, вызванный воспалительным процессом, ангиогенез в стенках воздухоносных путей при бронхоконстрикции, как известно, реализуется через стимуляцию эндотелиоцитов [190, 224].

В ряде работ показано, что при введении препаратов L-аргинина в перфузаты изолированных легких не меняется сосудистый тонус [225, 227], в то время есть сообщения о резком повышении базального сопротивления сосудов малого круга кровообращения после острой блокады NOS [214, 233].

При изучении eNOS в легочных сосудах у здоровых лиц

гистохимическим и иммуногистохимическими методами установлена ее высокая базальная экспрессия [51, 52, 212, 232].

Следует подчеркнуть, что секреция NO в легких имеет 2 уровня – базальный и стимулированный [189, 242]. Базальный уровень зависит от напряжения сдвига на поверхности эндотелия соответственно от скорости кровотока, которая в свою очередь зависит от тонуса сосудов [188, 224]. Различные химические вещества, такие как ацетилхолин, серотонин, аденозин, АТФ, брадикинин, а так гипоксия и механическая деформация, напряжение сдвига вызывает так называемую стимулированную секрецию NO [208, 225]. Высвобождение NO из эндотелия под их воздействием вызывается стимуляцией специфических рецепторов эндотелиальной клетки. Сосудорасширяющий ответ на эндотелиальной NO в значительной степени опосредуется увеличением выработки цГМФ в гладкомышечных клетках [75, 119, 121, 133, 177, 228].

Как установлено, NO является ингибитором адгезии, активации, секреции и агрегации тромбоцитов и при соответствующих обстоятельствах выделяется в кровь вместе с простаглицлином, усиливая его эффект, так как последний не влияет на адгезию тромбоцитов [77, 126, 226, 235]. Отмечено, что NO ингибирует экспрессию Р-селектина на тромбоцитах и подавляет кальцийзависимые конформационные изменения рецепторов IIb и IIIa [186, 228, 237]. Также NO предотвращает пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток [244], стимулирует их апоптоз [181, 224], ингибирует образование коллагена [238, 239, 243].

Рассматривая уровень NO как фактора регуляции сосудистого тонуса, развития бронхообструкции, нельзя не отметить его важность в формировании респираторного «взрыва» в тканях легких при развитии в них патологических процессов [188, 190]. Развитие воспалительной реакции тесно связано с увеличением содержания реактивных форм кислорода (РОК), играющих центральную роль в окислительном стрессе. Реактивные формы кислорода – O_2^- , H_2O_2 , OH^\bullet и синглетный кислород (O_2^-), хотя и оказывают

выраженный эндотоксический эффект [190, 206, 233]. Однако, основу токсического действия кислородных радикалов составляет сопряженная реакция O_2^- с NO, результатом которой является образование ONO_2^- [115, 198, 227]. Реакция NO с O_2^- лимитирована только диффузией, так как она в три раза быстрее энзиматической утилизации супероксида супероксиддисмутазой (СОД) [162, 211].

Генерация ONO_2^- в тканях, таким образом, зависит от продукции O_2^- и его концентрации. Базальный уровень концентрации O_2^- составляет около 10 мкмоль в норме и около 0,01-0,1 мкмоль при патологии [160, 195]. Так как O_2^- , генерируемый макрофагами в избытке, реагирует с NO гораздо быстрее, чем утилизируется ферментом СОД, отмечается высокая концентрация ONO_2^- в очагах воспаления [117, 119, 202].

Пероксинитрит имеет период полураспада около 1с, которого достаточно для диффузии вещества на расстояние, приблизительно равное размеру клетки (100 мкм) [115, 237]. При его прототипировании образуется пероксинатриевая кислота, которая быстро разлагается с образованием цитотоксичных окислителей – OH^\bullet и NO_2^- [169, 206, 236]. При патологии ONO_2^- вызывает разрушение цепочки ДНК путем N-нитрозилирования дезоксинуклеотидов [29, 159, 174, 229], окисление сульфгидрильных групп белков и запускает процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ), а также инактивирует СОД, являясь основным цитотоксическим агентом [191, 216, 220, 221]. ONO_2^- также способен нейтрировать фенольные кольца в остатке тирозина, включенных в белки, и приводить к образованию нейротирозина, по содержанию которого в настоящее время судят о наличии пероксинитрита в тканях.

Роль ONO_2^- в развитии патологии легких мало изучена, но представляется весьма интересной. Содержание ONO_2^- при персистирующем воспалении легких, может длительное время поддерживаться на высоком уровне благодаря влиянию на NO продукции иммунокомпетентными клетками интерлейкинов (ИЛ), например, ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α , γ -

интерферона. Эти факторы приводят к индукции iNOS и гиперэкспрессии NO⁻ и ONO₂⁻ [236, 237, 243].

В настоящее время в клинической практике при лечении заболеваний, характеризующихся избытком NO, в комплексную терапию все чаще включают препараты, ингибирующие активность iNOS [193, 196]. Наиболее широкое применение получили аналоги L-аргинина – такие препараты, как N(ω)-нитро-L-аргинин-метил-эфир (L-NAME), N(δ)-монометил-L-аргинин (L-NMMA) [155, 162, 164, 166]. Глюкокортикоиды (преднизолон, дексаметазон) также ингибируют активность iNOS и снижают содержание конечных метаболитов NO, что, по-видимому, и определяет и высокую фармако-терапевтическую активность при состояниях, характеризующихся гиперпродукцией NO [196, 228, 238, 249].

В последние годы было установлено, что салицилаты и некоторые антибиотики группы макролидов ингибируют активность iNOS и снижают уровень экспрессированной продукции NO, что, по мнению авторов, и обуславливает их терапевтический эффект [194, 231, 248]. Однако снижение уровня абсолютной генерации NO тканевыми структурами респираторного тракта при его патологии свидетельствует о необходимости дифференцированного подхода к назначению прямых и опосредованных ингибиторов NO.

Таким образом, вышеперечисленные данные подтверждают мнение о том, что NO является важным медиатором развития воспаления в респираторном тракте, а ингибиторы iNOS снижают этот процесс. Несомненно, дальнейшие успехи в решении проблемы патогенеза и лечения рецидивирующего бронхита у детей во многом связаны с последующим углубленным исследованием молекулярных механизмов активации NO-системы, что может способствовать разработке целенаправленных корректоров, воздействующих на генерацию NO в тканях респираторного тракта. В этом плане важное место может занимать озонотерапия. Влияние озонотерапии на активность NO-системы окончательно не выяснено, что

обуславливает актуальность проблемы.

1.3. Клинические, физиологические и патофизиологические эффекты озонотерапии

В последние годы среди неспецифических медикаментозных средств системного воздействия на организм больных, в том числе при патологии легких, широкое распространение нашла озонотерапия [2, 10, 40, 49, 66, 79]. Назначение озона стало широко применяться, когда было установлено его свойство оказывать лечебный эффект в тех случаях, когда терапевтические средства при микстинфекциях были не эффективными [20, 34, 45, 150].

В настоящее время нет отрасли медицины, где бы не использовался медицинский озон, что в значительной степени связано с особенностями его биологического действия. Озонированные растворы применяются при смешанных инфекциях на фоне сниженного иммунитета, повышенной агрессивности патогенной флоры [34, 93]. В мировой лечебной практике озон используется как способ локальной местной терапии [20, 36, 42], ректальное введение газообразного озона [40], аутогемотерапии большой и малой [45, 79, 96], внутривенное, внутриартериальное и внутрисуставное введение озono-кислородной смеси [66, 79], в акушерско-гинекологической практике [104, 118], дерматовенерологии [36, 42, 87], офтальмологии [63], в клинике внутренних болезней [40, 74, 93, 107], в анестезиологии [90] терапии неврологических заболеваний, ишемических инсультов, острой и хронической ишемической болезни сердца [98]. В пульмонологии медицинский озон применяется в виде газовой смеси, растворенной в физиологических растворах для внутривенного и артериального введения, бронхоальвеолярного лаважа [49, 59, 106].

Установлено, что в терапевтических концентрациях озон оказывает выраженное иммуностимулирующее, противовоспалительное, противовирусное, болеутоляющее, фунгицидное, цитостатическое, антистрессовое и анальгетическое действие [74]. Особое значение придает

озону эффект повышения чувствительности часто встречающихся возбудителей бронхолегочной инфекции к традиционным антибиотикам [79]. Воздействуя на патогенную флору, озон разрывает ассоциативные связи между микроорганизмами, разрушает факторы устойчивости, связанные с клеточной мембраной бактерий, повышая тем самым их чувствительность к антибиотикотерапии [79]. Кроме того, как показывают литературные данные, озон оказывает противогипоксический, цитостатический, дезинтоксикационный, обезболивающий эффекты, стимулирует репарацию, обменные процессы и повышение антиоксидантной защиты [90].

Большинство исследователей указывают, что метод озонотерапии характеризуется хорошей переносимостью и практически отсутствием побочных эффектов [93, 98]. Имеются данные о том, что назначение медицинского озона сокращает сроки лечения заболевания и число койко-дней [96].

Вместе с тем имеются противопоказания к проведению озонотерапии (в основном в виде внутривенных вливаний), в том числе острый инфаркт миокарда, внутреннее кровотечение, гипертиреоз, склонность к судорогам, острая алкогольная интоксикация, аллергия на озон, тромбоцитопения, гемофилия [40, 45].

Как показывают многочисленные исследования, механизм терапевтического действия озона сложен и многогранен. Вместе с тем, обнаружено, что озон влияет на клеточные системы, усиливает аэробный гликолиз, что приводит к повышению концентрации АТФ, который активирует Na^+ , K^+ , АТФазу, что способствует улучшению проникновения ионов калия внутрь клетки, а ионов натрия наружу [45, 118]. Имеются убедительные сведения о том, что в эритроцитах под влиянием низких и средних концентраций озона повышаются кислородзависимые процессы, увеличивается содержание АТФ, 2,3-ДФГ и НАДФН, следствием чего является, в частности, восстановление окисленного глутатиона, антиоксидантного фермента глутатионпероксидазы [74, 93].

В настоящее время озону отводится роль в инактивировании интенсивности процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и деградации токсических продуктов межклеточного обмена [96, 98]. Озон как более сильный окислитель, чем атомарный кислород, окисляет соединения, в обычных условиях инертные к кислороду [90, 93]. Характерными продуктами целого ряда химических реакций озона являются озониды, которые образуются при реакции озона с С–С-связями и особенно С=C, т.е. двойными связями, которые находятся в триглицеридах и составляют основы ненасыщенных жирных кислот, являющихся важными субстратами интенсификации ПОЛ [79].

Доказано, что при озонотерапии активируются ферменты антиоксидантной защиты, такие как супероксиддисмутаза, каталаза, пероксидаза, ферменты глутатионовой системы – глутатионпероксидаза, глутатионредуктаза, глутатионтрансфераза [104, 118]. В результате нормализуется ПОЛ, которая регулирует структурно-функциональные свойства мембран, активность мембраносвязанных ферментных комплексов, уменьшает количество токсичных продуктов распада углеводного, липидного и белкового обмена, активируется активность цикла Кребса с увеличением образования пиридиннуклеотидов, таких как НАД- НАДН, НАДФ-, НАДФН и окислительного фосфорилирования в митохондриях с накоплением АТФ и креатинфосфата – важных источников энергии клетки [45, 93].

Известно, что ПОЛ является неотделимой частью многих жизненно важных процессов, таких как перенос электронов флавиновыми элементами [61, 68], обновление состава липидов биомембран [15, 76], окислительное фосфорилирование в митохондриях, микросомах, митогенез, проведение нервного импульса и др. [14, 75]. Рассматривая важность ПОЛ, следует подчеркнуть, что с его участием увеличиваются предшественники простагландинов и их производных – тромбоксана и простациклина [29, 77]. Постоянно протекающие в клеточных мембранах реакции пероксидации

способствуют обновлению их липидного состава и поддержанию соответствующей активности всех липидзависимых мембраносвязанных ферментов, к которым относятся практически все ферменты системы организма [25].

Выявлено, что свободные радикалы, обусловленные интенсификацией ПОЛ уменьшают функциональную активность моноцитов, а также вызывают супрессию Т- и В-лимфоцитов, воздействуя на иммунную систему [14, 84].

Особый интерес в последние годы ученые проявляют к изучению роли взаимосвязи озона с оксидом азота (NO) [21, 44]. Это обусловлено высоким сродством взаимодействия NO с супероксидным анионрадикалом (O_2^-) [18, 23] и образованием высокоцитотоксичного и высокоцитостатического соединения – пероксинитрита (ONO_2^-) [4, 33, 51]. Вместе с тем, как показывают последние исследования, озон снижает уровень ONO_2^- в крови больных с воспалительными заболеваниями внутренних органов, что в большинстве случаев расценивается вследствие активации в организме фермента антиоксидантной защиты супероксиддисмутазы [39, 43, 53], а также увеличением в тканях антиоксидантов-ловушек [13, 16, 38].

С озоном NO образует анион нитроксил (NO_3^+) с мощностью окислителя, обладающего выраженным бактерицидным, антивирусным и фунгицидным эффектом [29, 31].

По данным литературы, соединение ONO_2^- в присутствии озона легко распадается с образованием NO и атомарного кислорода (O_2), а также распада молекулы азота с накоплением в тканях избыточной энергии [88]. В присутствии продуктов распада ONO_2^- и озона происходит стимуляция ферментов антибактериальной защиты нейтрофильных лейкоцитов [171]. Обработка озонем крови влияет на метаболизм легкого при респираторном дистресс-синдроме, что также проявляется повышением детоксикационного потенциала крови, уменьшением процессов катаболизма и ростом утилизации глюкозы [36, 173, 179].

Ряд исследователей выявили, что внутривенное введение озонированных

растворов ведет к снижению выброса цитокинов-медиаторов тканевого повреждения [174]. Есть сведения, что введение озонированных растворов внутривенно больным с поражениями легких повышает уровень Т-клеток, активность фагоцитоза, снижается в крови содержание токсичных циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) [2, 10, 45]. Большинство авторов подчеркивают, что при внутрисосудистой озонотерапии снижается лекарственная нагрузка на организм, особенно у детей раннего возраста [40, 49, 59].

Озонотерапия у больных с бронхолегочными заболеваниями ведет к увеличению оксигенации тканей, активизируется кровообращение и процессы эффективной утилизации легочной тканью кислорода и глюкозы, снижается содержание недоокисленных метаболитов в плазме, улучшается микроциркуляция и реологические свойства крови, повышается кислородная емкость плазмы, что облегчает отдачу оксигемоглобином O_2 клеткам и, вследствие важности этих противогипоксических механизмов, снижается степень тканевой гипоксии [40, 66, 174].

Одновременно озонирование перфузата поддерживает повышенную скорость кровотока в зоне микроциркуляции, препятствует за счет стимуляции эндотелиальной NO парезу сосудов, снижает число функционирующих и увеличивает количество плазматических капилляров, улучшает метаболизм в легочной ткани, деформируемость эритроцитов, повышает резистентность мембраны, предупреждает образование деструктивно-измененных клеток и их агрегатов [34, 66].

Отдельными исследованиями продемонстрирована возможность купирования гиперкапнии при тяжелой форме острой дыхательной недостаточности путем обогащения воздушно-кислородной смеси озоном [40, 74].

Имеются работы о том, что, используя в качестве лечебного средства озон, удастся добиться восстановления синтеза высокоэнергетических фосфатов в ткани миокарда, обеспечить максимальную скорость утилизации

субстрата, активацию детоксикационных процессов при развитии циркуляторно-гемической гипоксии, обусловленной легочно-сердечной недостаточностью [78, 98].

Озонотерапия нормализует показатели общего периферического сопротивления, градиент перфузионного давления АД/ПВД, восстанавливает тонус мозговых сосудов. Терапевтическое воздействие озона способствует восстановлению перфузии тканей, увеличивает транскапиллярный обмен, нормализует периферическое кровообращение, состояние микроциркуляции на уровне функциональных клеток бронхолегочного тракта [49, 74, 79].

Необходимо подчеркнуть, что озонотерапия с успехом применяется у больных с бронхолегочной патологией [90,93]. Отмечено, что наряду с выраженным бактериальным действием он корригирует нарушенный энергетический обмен в легочной ткани, стабилизирует в ней антиоксидантную защиту, стимулирует процессы дезинтоксикации, иммунитет [59, 66]. При озонотерапии снижается недостаточность тканей дренажной системы, усиливаются процессы микроциркуляции, улучшается периферическое снабжение кислородом [2, 106, 151].

На фоне озонотерапии у больных с гнойно-воспалительными заболеваниями легких возрастает чувствительность культуры пневмококков, стафилококков, стрептококков, бацилл и грамотрицательной флоры к антибиотикам различных групп. Воздействуя на оболочку бактерий, озон разрывает ассоциативные связи между микроорганизмами, разрушает факторы устойчивости, связанные с клеточной мембраной бактерий, повышает тем самым их чувствительность к антибиотикотерапии [34, 78].

Влияние озона у больных с поражениями легких проявляется повышением уровня гликолиза в эритроцитах, увеличением концентрации 2,3-дифосфоглицерата, улучшается отдача кислорода [104]. Губительная реактивная способность озона при образовании пероксида дает возможность прямой активации метаболизма эритроцитов [40]. Вследствие озонкислородной терапии прекращается образование сладжей эритроцитов

в результате изменения заряда их на мембранах. Одновременно повышается упругость и изменчивость формы эритроцитов, что улучшает транспорт кислорода и вязкость [45]. Под воздействием глутатионовой системы происходит активация гликолиза, следствием чего является увеличение уровня 2,3-ДФГ, так как он ослабляет связь гемоглобин-кислород и облегчает переход кислорода в ткани [102]. Действие озона также проявляется увеличением окислительного декарбоксилирования пировиноградной кислоты. В ходе активации декарбоксилирования снижается повышенный уровень пировиноградной кислоты и образование ацетил-коэнзима А, который способствует активации цикла Кребса [68]. Одновременно активируются процессы в цепи переноса электронов за счет окисления НАДН и/или в результате окисления цитохромной с-системы при дефиците или отсутствии цитохромоксидазы [108].

В качестве 5-го фактора рассматривается непосредственное влияние озона на окислительно-восстановительную функцию митохондриальной цепи процесса дыхания [45, 49].

Имеются данные, что озон купирует ацидоз, снижает уровень лактата, увеличивает уровень пирувата [96]. Известно, что чем выше уровень лактата в крови по сравнению с контролем, тем больше озона расходуется на его окисление и соответственно меньше участвует в свободнорадикальных реакциях [66, 98].

Снижение уровня лактата и увеличение пирувата, то есть величины соотношения лактат/пируват в 2 раза указывает на усиление в крови аэробных процессов [68]. Одновременно при проведении озонотерапии у больных с патологией легких происходят изменения белкового обмена. Это проявляется увеличением уровня белковых SH-групп; высокие дозы окисляют небелковые SH-группы и снижают активность Г-6-ФДГ [2]. Под влиянием озона отмечено возрастание содержания гликогена в клетках печени. Кроме того, выявлено значительное повышение общей антиоксидантной активности плазмы, что объясняется повышением

концентрации в ней β -липопротеидов, церулоплазмينا, альбумина, серотонина и инсулина в течение недели после инфузии озонированного физиологического раствора [66, 93].

Как показали недавние исследования, цитохром оказывает позитивное действие на увеличение в печени глутатиона, цитохрома р-450, активность глутатионредуктазы [79].

Следовательно, проведенный анализ литературы позволяет заключить, что, качественно изменяя метаболизм кислорода и энергетических субстратов, озон определяет ориентацию обменных процессов, гормонально-вегетативного и иммунного статуса организма. Совокупность этих изменений составляет метаболическую адаптацию, являющуюся основой стереотипно развивающегося лечебного действия озона. Повышая энергетическую эффективность окислительных процессов в организме, озон способствует интеграции гомеостатических реакций разных уровней, что в конечном итоге восстанавливает нарушенную саморегуляцию организма.

Таким образом, проведенный анализ литературы последних лет показывает, что озон оказывает широкий спектр терапевтического воздействия, который с успехом может применяться при лечении больных детей с ООБ и РОБ. Действие озона позитивно влияет, практически, на все звенья патогенетической цепи воспаления, оказывает выраженный бронходилатирующий эффект, подавляет процессы алергизации организма, повышает иммунную систему, улучшает транспортную и дыхательную функцию эритроцитов, эффективную утилизацию тканями кислорода. Вместе с тем в доступной литературе влияние озонотерапии на клиническое течение у детей раннего возраста с ООБ и РОБ освещено недостаточно, нет четкой ясности, за счёт каких механизмов повышается фармакотерапевтический эффект, что определило актуальность проблемы и проведение исследования в этом направлении.

ГЛАВА 2. СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

РЕЦИДИВИРУЮЩИХ БРОНХИТОВ У ДЕТЕЙ

2.1. Характеристика клинического материала

Клинические исследования проводились в период с 2021 по 2024 гг. в стационарных условиях детской клиники – базы кафедры детских болезней семейной медицины педиатрии Ташкентской медицинской академии.

В обследование были включены 83 ребенка (54 мальчика и 29 девочек) в возрасте от 3 до 7 ($5,8 \pm 0,49$ года) лет, из них 40 детей с ООБ и 43 – с РОБ. Все дети поступали в стационар со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания. Распределение детей в зависимости от возраста показано на рис. 2.1.

2.1.

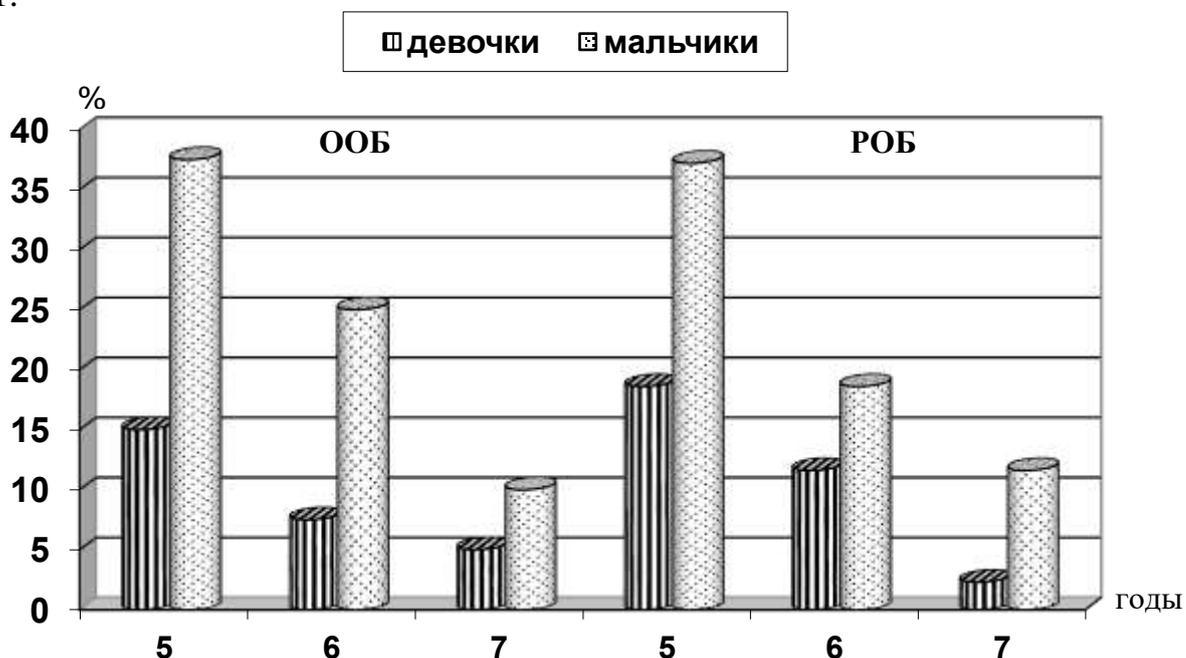


Рис. 2.1. Распределение детей с ООБ и РОБ по возрасту и полу.

В большинстве случаев в группе больных как с ООБ, так и с РОБ в клинику поступали дети в возрасте 5 лет (52,5% и 55,8%) в основном мальчики – соответственно 72,5 и 67,4%.

На развитие ООБ и РОБ, несомненно, влияли факторы риска, изучаемые с помощью анкетного опроса.

Перечень факторов риска был самым обширным и включал в себя следующее:

- отягощенный семейный анамнез;
- сопутствующие заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ);
- осложненное течение беременности;
- низкая масса тела (менее 3 кг) при рождении, недоношенность;
- искусственное вскармливание;
- перенесенные в раннем возрасте заболевания;
- низкая физическая активность (посещение только уроков физкультуры в школе);
- пассивное курение (курение родителей дома);
- наличие животных в квартире;
- неблагоприятный микроклимат в семье (наличие частых мелких конфликтов или крупных психотравмирующих моментов);
- стрессовые ситуации в прошлом (потеря близких родственников, развод родителей);
- низкий материальный доход семьи.

Набор факторов риска, влияющих на развитие заболеваний ООБ и РОБ среди детей, имеющих отягощенный анамнез, оказался различным (табл. 2.1). Среди биологических факторов риска у детей наиболее значимыми оказались аллергические заболевания: у 10,0% детей с ООБ и у 13,9% - с РОБ, гестоз – соответственно у 12,5 и 13,9%. Известно, что мощным защитным фактором против формирования аллергических заболеваний у детей является естественное вскармливание как постоянный источник IgA, обладающего противоинфекционным действием и защищающего эпителий от повреждения вирусами. Доказано, что дети, вскармливаемые грудным молоком, менее sensibilizированы к аллергенам домашней пыли. В наших исследованиях искусственное вскармливание с рождения отмечено у 17,5% больных ООБ и у 25,6% с РОБ и соответственно с 3-х месяцев у 12,5 и 13,9%, что, несомненно, способствует формированию пищевой sensibilizации и развитию аллергических заболеваний.

Таблица 2.1

**Факторы риска заболевания у детей дошкольного возраста
с ООБ и РОБ**

Фактор риска	ООБ, n=40	РОБ, n =42	Δ%	P
Биологические:				
Отягощенный генеалогический анамнез, в том числе:				
- бронхиальная астма	3 (7,5)	5 (11,6)	+4,1	НД
- хронический бронхит	2 (5,0)	2 (4,6)	+0,4	НД
- аллергические заболевания	4 (10,0)	6 (13,9)	+3,9	НД
- язвенная болезнь	3 (7,5)	3 (7,0)	-0,5	НД
Пре-, пери- и постнатальные факторы:				
- гестоз I половины беременности	5 (12,5)	6 (13,9)	+1,4	НД
- аллергические заболевания у матери во время беременности	-	1 (2,3)	+2,3	НД
- ОРВИ у матери во время беременности	-	1 (2,3)	+2,3	НД
- низкая масса тела при рождении	3, (7,5)	5 (11,6)	+4,1	НД
- позднее прикладывание к груди	2 (5,0)	2 (4,6)	+0,4	НД
- искусственное вскармливание с рождения	7 (17,5)	11 (25,6)	+8,1	НД
- искусственное вскармливание с 3-х мес.	5 (12,5)	6 (13,9)	+1,4	НД
Наличие заболеваний у детей:				
- аллергические заболевания	2 (5,0)	2 (4,6)	+0,4	НД
- хрон. гастрит	-	1 (2,3)	+2,3	НД
- дискинезия желчевыводящих путей	1 (2,5)	-	-2,5	НД
- заболевания ЖКТ	1 (2,5)	1 (2,3)	0,2	НД
Внешнесредовые факторы:				
- низкая физическая активность	3 (7,5)	5 (11,6)	+4,1	НД
- неудовлетворительные жилищно-бытовые условия	9 (22,5)	11 (25,6)	+3,1	НД
- пассивное курение	14 (35,0)	16 (37,2)	+2,2	НД
- наличие животных	8 (20,0)	10 (23,2)	+3,2	НД
Психосоциальные факторы:				
- неполная семья	1 (2,5)	2 (4,6)	+2,1	НД
- частые конфликты в семье	9 (22,5)	14 (32,5)	+1,8	НД
- стрессы	9 (22,5)	11 (25,6)	+3,	НД
- низкий материальный доход	4 (10,0)	5 (11,6)	+1,6	НД

НД – не достоверно $p > 0,05$

При анализе внешнесредовых факторов риска в группах детей с ООБ и РОБ отмечено негативное влияние неудовлетворительных жилищно-бытовых условий – у 22,5 и 25,6%, пассивное курение – у 35,0 и 37,2%, наличие животных – у 20,0 и 23,2%. Из психоэмоциональных факторов риска внимание заслуживают такие как частые конфликты в семье – у 22,5 и 32,5% и стрессы – у 22,5 и 25,6%.

Анализируя факторы риска по их значимости в обеих группах детей с ООБ и РОБ, важное место занимает табачный дым, по-видимому, имеющий основное значение в возникновении этих заболеваний. Табачный дым, как известно, является одним из самых распространенных поллютантов. В группе детей с ООБ пассивное курение отмечено в 35,0% случаев, а с РОБ – 37,2%. В целом данные факторов риска между сравниваемыми группами больных детей дошкольного возраста не выявлено существенных различий. Вместе с тем у детей с РОБ чаще встречаются различные факторы риска со знаком «+» по сравнению с больными детьми с ООБ. Такие как аллергические заболевания – на 3,9% больше, низкая масса тела при рождении – на 4,1%, искусственное вскармливание с рождения – на 8,1%, низкая физическая активность – на 4,1%, неудовлетворительные жилищно-бытовые условия, наличие животных, стрессы – на 3,1, 3,2 и 3,1%.

На возникновение и развитие ООБ и РОБ оказывают влияние различные факторы и, прежде всего, респираторная вирусная инфекция. Проведенный анализ результатов исследований сопутствующей патологии показал, что у всех детей с ООБ и РОБ до проявления основного заболевания врачи диагностировали более одной патологии, но чаще выставлялся диагноз острого респираторного заболевания (ОРЗ) (табл. 2.2).

Таблица 2.2
Частота различных форм ОРЗ у больных детей с ООБ и РОБ

Нозологическая форма	ООБ, n=40	РОБ, n=43	Δ, %	P
Острый простой бронхит	3 (7,5)	5 (11,6)	+4,1	НД
Острый трахеобронхит	2 (5,0)	4 (9,3)	+4,3	НД
Острый ларинготрахеит	1 (2,5)	3 (7,0)	+4,5	НД
Острый ларингит	2 (5,0)	3 (7,0)	+2,0	НД
Острый тонзиллофарингит	2 (5,0)	4 (9,3)	+4,3	НД
Острый фарингит	-	1 (2,3)	+2,3	НД
Острый ринофарингит	2 (5,0)	5 (11,6)	+6,6	НД
Острый ринит	1 (2,5)	4 (9,3)	+6,8	НД

НД – не достоверно $p > 0,05$

Статистически значимых различий между ООБ и РОБ по показателям преморбидного фона нами не выявлено. Следует отметить, что у детей с РОБ на 4,1% чаще выявлялся острый простой бронхит, на 4,3% – острый трахеобронхит, на 4,5% – острый ларинготрахеит, на 2,0% – острый ларингит, на 4,3% – острый тонзиллофарингит, на 2,3% – острый фарингит, на 6,6 и 6,8% – острый ринофарингит и острый ринит. По данным О.В.Зайцевой [37], частые ОРЗ ослабляют иммунитет, способствуют склонности к развитию бронхообструктивного синдрома. Общая частота сопутствующей патологии у детей с ООБ составила 32,5, а у детей с РОБ – 67,4%, то есть была на 34,9% больше ($P < 0,01$), чем у детей с ООБ.

Следовательно, ОРЗ является одним из важных этиологических факторов развития ООБ и РОБ. Клинические симптомы ОРЗ всегда предшествуют у детей с ООБ и РОБ и, которые, развивается чаще на 2-4-й дни с момента первых проявлений заболевания. Однако дети поступают в клинику значительно позже. Поступление детей на стационарное лечение представлено на рис. 2.2.

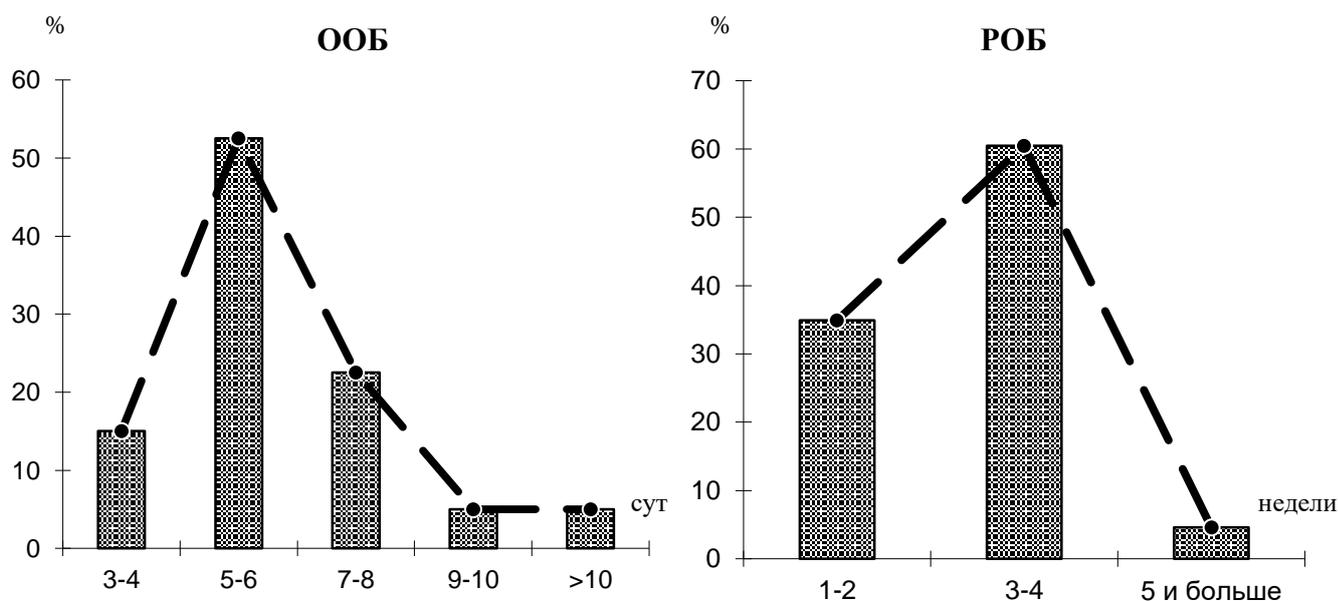


Рис. 2.2. Частота госпитализации на стационарное лечение детей с ООБ и РОБ.

Из представленных на рис. 2.2. данных следует, что дети с ООБ в основном госпитализировались на 5-6- (52,6%) и на 7-8-е (22,5%) сутки после амбулаторного лечения, а дети с РОБ – через 1-2 (34,9%) и 3-4 (60,5%) недели. Это значит, что все дети с ООБ и РОБ поступали в стационар после безуспешного амбулаторного лечения, в запущенном состоянии, со среднетяжелой и тяжелой степенью заболевания.

Распределение больных детей с ООБ и РОБ по группам зависело от способа проводимого лечения. Так, 40 детей дошкольного возраста с ООБ были разделены на 2 группы: основную (1гр)– 20 (50%) детей и группу сравнения (2гр)– 20 (50%) детей (табл. 2.3). Аналогичным образом были разделены на группы дети с РОБ. Основную группу составили 22 (51,2%) больных, группу сравнения – 21 (48,8%) больной ребенок (табл. 2.4).

Детям основной группы наряду с традиционным лечением проводилась озонотерапия. В традиционное лечение включали: обильное питье (отвар шиповника, щелочные растворы); специфическая терапия ОРВИ с применением лейкоцитарного интерферона по 0,25 мл в оба носовых хода каждые 1,5-2 часа; отхаркивающие средства (термопсис, алтей, солодка); успокаивающие средства – седативные препараты (таблетки валерианы, раствор бромида Na); муколитические ферменты (муколист, мукосальвин) в аэрозолях; амбробене, препарат бромгексин внутрь $\frac{1}{2}$ таблетки 3 раза в день; сальбутамол в ингаляциях 0,2-0,4 мг. В отдельных случаях назначали эуфиллин 2,4% из расчета 1 мг на 1 год жизни, преднизолон в дозе 1-2 мг на 1 кг массы тела или гидрокортизон 5 мг/кг в течении 2-3 дней;; средства разжижающие вязкую мокроту (ацетилцестин). При наличии симптомов сердечной недостаточности назначали сердечные гликозиды (коргликон, строфантин).

В отдельных случаях проводилась антибактериальная терапия, для которой использовали препараты пенициллинового ряда – пенициллин, амоксиклав, препараты из группы цефалоспоринов – цефазолин, цефотаксим, цефтриаксон, макролиды – макропен, сумамед.

Таблица 2.3

Распределение больных детей ООБ на группы в зависимости от способа лечения, абс. (%)

Показатель	Всего больных, n=40	1-я группа, n=20	2-я группа, n=20	P
Возраст, лет:				
- 3	21 (52,5)	11 (55,0)	10 (50,0)	НД
- 5	13 (32,5)	6 (30,0)	7 (35,0)	НД
- 7	6 (15,0)	3 (15,0)	3 (15,0)	НД
Пол:				
- девочки	11 (27,5)	5 (25,0)	6 (30,0)	НД
- мальчики	29 (72,5)	15 (75,0)	14 (70,0)	НД
Длительность заболевания, сут.				
- 3-4	6 (15,0)	3 (15,0)	3 (15,0)	НД
- 5-6	21 (52,5)	10 (50)	11 (55,0)	НД
- 7-8	9 (22,5)	5 (25,0)	4 (20,0)	НД
- 9-10	2 (5,0)	1 (5,0)	1 (5,0)	НД
>10	2 (5,0)	1 (5,0)	1 (5,0)	НД
Клинические симптомы:				
температура тела, °С:				
- 37-38	2(5,0)	1(5,0)	1 (5,0)	НД
- 39 и >	1 (2,5)	1 (5,0)	0	НД
- тахипноэ	40 (100,0)	20 (20,0)	20 (20,0)	НД
- одышка	40 (100,0)	20 (20,0)	20 (20,0)	НД
- влажный кашель	10 (25,0)	8 (40,0)	8 (40,0)	НД
- влажные хрипы в легких	10 (25,0)	7 (35,0)	7 (35,0)	НД
- выделения из носа (обильные)	10 (25,0)	5 (25,0)	5 (25,0)	НД
- свистящие хрипы	30 (75,0)	20 (20,0)	20 (20,0)	НД
- коробочный звук	40 (100,0)	20 (20,0)	20 (20,0)	НД
- усиление рисунка корней легких	40 (100,0)	20 (20,0)	20 (20,0)	НД
- озноб	25(62,5)	12(60,0)	13(65,0)	НД
- вялость	40 (100,0)	20 (20,0)	20 (20,0)	НД
- адинамия	40 (100,0)	20 (20,0)	20 (20,0)	НД
- бледность кожных покровов	25(62,5)	12(60,0)	13(65,0)	НД
- цианоз губ	30(75,0)	15(75,0)	15(75,0)	НД

НД – не достоверно $p > 0,05$.

После проведения бактериологического исследования с определением чувствительности выделенной микрофлоры к антибиотикам обязательно проводилось уточнение тактики и стратегии антибактериальной терапии.

Следует отметить, что распределение по группам в зависимости от возраста, пола, длительности заболевания, клиническим симптомам больных детей с ООБ и РОБ были сопоставимы.

Таблица 2.4

Распределение больных детей с РОБ на группы, в зависимости от способа лечения, абс. (%)

Показатель	Всего больных, n=43	1-я группа, n=22	2-я группа, n=21	P
Возраст, лет				
- 3	24 (55,8)	12 (54,5)	12 (57,1)	НД
- 5	13 (30,2)	7 (31,8)	6 (28,6)	НД
- 7	6 (13,9)	3 (13,6)	3 (14,3)	НД
Пол:				
- девочки	14 (32,6)	7 (31,8)	7 (33,3)	НД
- мальчики	29 (67,4)	15 (68,2)	14 (66,7)	НД
Длительность заболевания, нед.:				
- 1-2	15 (34,9)	8 (36,4)	7 (33,3)	НД
- 3-4	26 (60,5)	13 (59,1)	13 (61,9)	НД
- 4 и >	2 (4,6)	1 (4,5)	1 (4,8)	НД
Клинические симптомы:				
- сухой кашель	31 (72,1)	16 (72,7)	15 (76,2)	НД
- влажный кашель	12 (27,9)	6 (27,3)	6 (23,8)	НД
- одышка	43 (100,0)	22 (100,0)	21 (100,0)	НД
Пероральные хрипы:				
- дыхание жесткое	11 (25,6)	6 (27,3)	5 (23,0)	НД
- дыхание ослабленное	32 (74,4)	16 (72,7)	16 (76,2)	НД
Перкуссия легких:				
- укорочение	29 (67,4)	15 (68,2)	14 (66,7)	НД
- коробочный звук	14 (32,6)	7 (31,8)	7 (33,3)	НД
Аускультативно:				
- сухие	28 (65,1)	14 (63,6)	14 (66,7)	НД
- влажные	15 (34,9)	12 (54,5)	11 (52,4)	НД
Тахикардия	23 (53,5)	12 (54,5)	11 (52,4)	НД
Температура тела, °С:				
37-38	2 (4,7)	1 (4,5)	1 (4,8)	НД
39 и >	2 (4,7)	1 (4,5)	1 (4,8)	НД
Цианоз видимых слизистых	43 (100)	22(100)	21(100)	НД
Общая слабость	43 (100,0)	22 (100,0)	21 (100,0)	НД
Адинамия	43 (100,0)	22 (100,0)	21 (100,0)	НД

Примечание: НД – P>0,05.

Для больных детей с ООБ имело место более раннее появление лихорадки, выделений из носа, кашля, в то время как одышка присоединялась в более поздние сроки – на $3,8 \pm 0,1$ дня. У больных детей с РОБ часто появлялись высокая температуры тела до $- 39^{\circ}\text{C}$ и больше (27,5%), наличие выраженных симптомов интоксикации (лихорадка, вялость,

адиама, тахикардия, бледность кожных покровов, цианоз слизистых оболочек), обильных выделений из носа (32,5%), яркой гиперемии слизистой оболочки ротоглотки (25,0%), влажного кашля (40,0%), влажных хрипов в легких (25,%).

В то же время инспираторная одышка (измененный вдох, укороченный выдох) наступала на 3-4 ($3,5 \pm 0,2$) день с момента первых симптомов заболевания. У больных детей с РОБ отмечались следующие клинические симптомы: экспираторная одышка (удлинение выдоха), свистящее шумное дыхание, частый непродуктивный (сухой) кашель, субфебрильная температура до $38,5 \pm 39,0^\circ\text{C}$, гиперемия слизистых оболочек, нарушение сна. При физикальном обследовании аускультативно определяются сухие свистящие хрипы, коробочный звук. При тяжелом течении у 3(7%) детей развитие приступа удушья сопровождалось втяжением уступчивых мест грудной клетки, участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания, шумный выдох, увеличение частоты дыханий до 40-60 дыхательных движений в минуту, развитие усталости дыхательной мускулатуры.

Характерными особенностями развития РОБ было то, что в подавляющем большинстве случаев (39 детей – 90,7%) заболевание проявлялось острой респираторной инфекцией (ОРИ) и протекало в виде ООБ, эпизоды которого повторялись 2-3 раза в течение 1-2-х недель у 34,9% детей, 3-4-х недель у 60,5% и более 4-х недель – у 4,6%) детей.

Диагноз ООБ и РОБ устанавливали на основании данных анамнеза и результатов клинико-инструментальных и биохимических исследований. При постановке диагноза основывались на рекомендациях Международной классификации клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей (шифр МКБ 10 J 44 – приказ МЗ РУз №155,2008) с учетом классификации, предложенной О.В.Зайцевой [37]. Согласно этим классификациям детей с БОС по выраженности обструкции можно разделить по степени тяжести. Критериями тяжести течения БОС являются наличие свистящих хрипов, одышка, цианоз, участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания,

показатели функции внешнего дыхания (ФВД) и газов крови. Кашель отмечается при любой степени тяжести БОС.

Анализ проспективных исследований показал, что мальчики чаще поступали на стационарное лечение со средней степенью тяжести как с ООБ – 55%, так и РОБ – 65,1%. С тяжелой степенью в группе больных детей с ООБ также преобладали мальчики – 17,5%, а с РОБ – девочки – 4,8%. На тяжесть заболевания ООБ и РОБ влияли возраст детей (табл. 2.5). В основном с тяжелой степенью тяжести поступали дети в возрасте от 3 до 5 лет.

Распределение больных детей по степени тяжести ООБ и РОБ представлено на рис. 2.3.

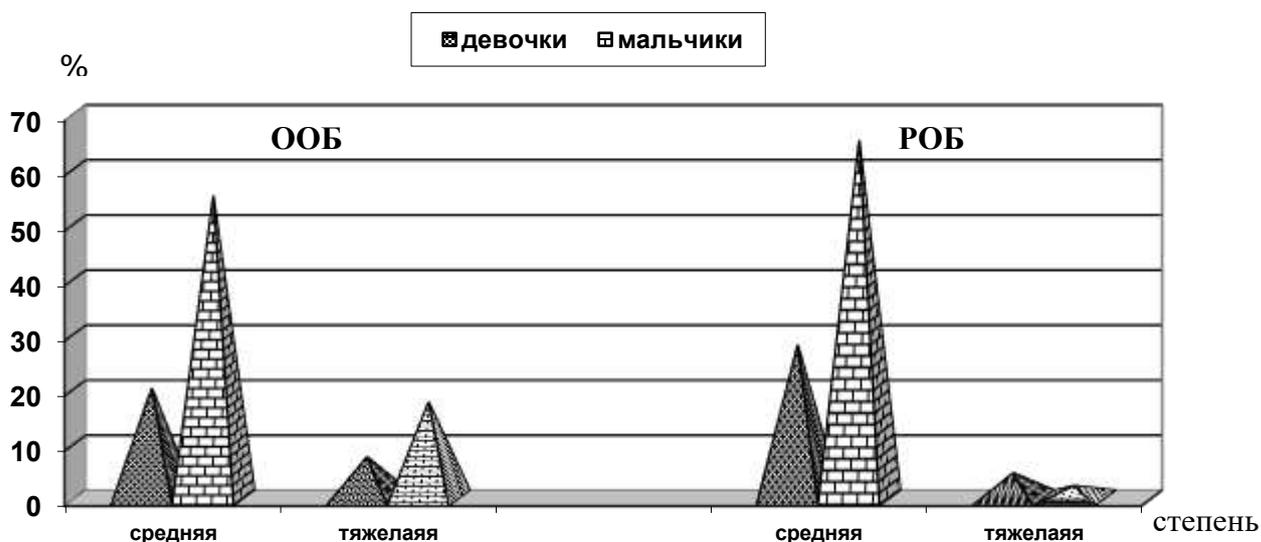


Рис. 2.3. Распределение больных детей в зависимости от степени тяжести ООБ и РОБ.

Таким образом, проведенный анализ групп обследования показал, что по возрасту, полу, длительности заболевания, клиническим симптомом, степени тяжести группы больных детей с ООБ и РОБ распределены рандомизировано (табл. 2.5.).

Это позволяет с определенной степенью точности, на основании доказательной медицины оценивать и сопоставлять полученные данные в группах и большой долей вероятности оценивать эффективность при дополнительном назначении в комплекс лечебных мероприятий озона.

Таблица 2.5

Распределение больных детей с ООБ и РОБ по группам в зависимости от степени тяжести, возраста и пола, абс. (%)

Пол, возраст, группа	ООБ, n=40		РОБ, n=43	
	средняя ст.	тяжелая ст.	средняя ст.	тяжелая ст.
Девочки	6 (15,0)	5 (12,5)	12 (27,9)	2 (4,7)
Мальчики	24 (60,0)	5 (12,5)	28 (65,1)	1 (2,3)
Возраст, лет:				
3	15 (37,5)	6 (15,0)	22 (51,2)	2 (4,7)
5	10 (25,0)	3 (7,5)	12 (27,9)	1 (2,3)
7	5 (12,5)	1 (2,5)	6 (13,9)	-
Группа:				
1-я	15 (37,5)	5 (12,5)	20 (46,5)	2 (4,7)
2-я	15 (37,5)	5 (12,5)	20 (46,5)	1 (2,3)

2.2. Методика озонотерапии у детей с ООБ и РОБ

Озонотерапия заключается во внутривенном введении 20-30 мл озонированного физиологического раствора (0,9 N NaCl). Курс лечения зависел от эффективности терапии – улучшения общего состояния, исчезновения кашля и одышки. Озонирование NaCl проводили путем барботажа с помощью прибора типа «Озоне-ТОР 1М» (Россия). Концентрация озона в растворе составляла 1-3 мг/л. Курс лечения по 2-3 процедуры в неделю. Обоснованием для назначения озонотерапии у детей с ООБ и РОБ служили рекомендации М.Х.Шариповой и соавт. [151], а также публикации Н.М. Шакировой, Х.М.Маматкулова [149], а также отсутствие успеха при амбулаторно-клиническом лечении и угроза развития осложнений и жизни ребенка.

2.3. Иммунологические и биохимические исследования

Исследование проводили на образцах сыворотки крови.

Определение уровня цитокинов. Концентрацию цитокинов ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-8 и фактора некроза опухоли (ФНО α) определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью ИФА ридера (фирмы «Human»). Использовали реактивы ООО «Цитокин» Санкт-Петербургского научно-исследовательского института особо чистых биопрепаратов. Принцип работы набора. В наборах использован «сэндвич»-вариант

твердофазного иммуноферментного анализа. Для реализации этого варианта использованы два моноклональных антитела с различной эпитопной специфичностью к ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-8 и ФНО α . Одно из них иммобилизовано на твердой фазе (внутренняя поверхность лунок), второе конъюгировано с биотином. На первой стадии анализа определяемые цитокины, содержащиеся в калибровочных и исследуемых пробах, связываются с антителами, иммобилизованными на внутренней поверхности лунок. На второй стадии анализа иммобилизованные цитокины взаимодействуют со вторыми антителами, мечеными биотином.

Количество связавшегося конъюгата прямо пропорционально количеству цитокинов в исследуемом образце. На последней стадии в лунки вносится конъюгат стрептавидин пероксидаза. Во время инкубации с субстратной смесью происходит окрашивание раствора в лунках. Степень окраски прямо пропорционально количеству связавшихся меченых антител. После измерения оптической плотности раствора в лунках на основании калибровочной кривой рассчитывается концентрация изученных цитокинов в определяемых образцах.

Иммунологические исследования проводили в Институте иммунологии под руководством профессора Т.У.Ариповой, которой приношу свою благодарность.

Оценка состояния NO-системы сыворотки крови.

Уровень NO определяли по сумме метаболитов нитратов и нитритов (NO_2^- и NO_3^-) по методике L.S.Green et al.[165], описанной П.П.Голиковым и соавт [91]. Для этого к 0,2 мл сыворотки крови добавляли 0,05 мл 5% NH_4Cl и 1,5 мл реактива Грисса (1% сульфаниламида, 3,1% нафтилендиамина, 2,5% фосфорной кислоты (Sigma, USA) и инкубировали 10 мин при комнатной температуре. Величину абсорбции измеряли при длине волны 546 на спектрофотометре СФ-46 (Россия). В качестве стандарта использовали нитрит натрия (NaNO_2). Расчет производили по формуле:

$A = k \cdot E$ мкмоль/л, где: k – расчетный коэффициент, равный 40, E –

показатель экстинкции пробы.

Нитратредуктазную (НР) активность определяли по методу Т.В.Вавиловой, Ю.А.Петровича [12]. Для этого к 0,1 мл сыворотки крови добавляли 0,3 мл $5 \cdot 10^{-2}$ М фосфатного буфера pH 6,5, содержащего 0,1 мл дитионита ($4,6 \cdot 10^{-2}$ м в $95 \cdot 10^{-3}$ М NaHCO_3), 0,1 мл 50 мМ NADPH, 0,1 мл NaNO_3 (1×10^{-1} М). Полученную смесь инкубировали при 37°C на водяной бане в течение 30 минут. После инкубации пробы интенсивно встряхивали до полного обесцвечивания и доводили объем до 2,0 мл дистиллированной водой. Затем добавляли реактивы на нитриты, в том числе реактив Грисса. Активность НР рассчитывали по формуле: $A = \frac{E_o - E_{исх}}{t \cdot V}$, мкмоль/мин/л где: E_o – количество нитритов (мкмоль/л), определяемое после инкубации, $E_{исх}$ – исходное количество нитритов (мкмоль/л), определяемое до инкубации, t – время инкубации (30 мин), V – объем пробы (0,2 мл).

Активность NO-синтазы (NOS) определяли по методу В.В.Сумбаева, И.М.Ясинской [131]. Для этого к 0,1 мл сыворотки крови добавляли 2,5 мл 0,1 М трис HCl буфера pH 7,4, в состав которого входил также CaCl (10 мМ), 0,3 мл водного раствора L-аргинина (субстрат NOS) в концентрации 32 мкМ и 1-мМ водного раствора НАДФН₂. Контрольную пробу готовили аналогичным образом, с той разницей, что вместо 0,1 мл 1 мМ раствора НАДФН₂ вносили 0,1 мл бидистиллированной воды. Инкубацию проводили 60 мин при температуре 37°C, останавливали внесением в пробы 0,02 мл 0,2% водного раствора натрия азида (NaN), убыль экстинкции регистрировали при 340 нм. Активность NOS рассчитывали по формуле: $A = \frac{\Delta E}{k \cdot V \cdot t}$, мкмоль/мин/л где: A – активность фермента, k – калибровочный коэффициент для НАДФН₂, равный $6,52 \cdot 10^3$ мМ⁻¹·см⁻¹, ΔE – показатель спектрофотометра ($E_{оп} - E_{контр}$), V – объем пробы (0,2 мл), t – время инкубации (60 мин).

Уровень пероксинитрита (ONO_2^-) определяли по окислению гидроксиламиноном (NH_2O^-) образовавшегося пероксинитрита в реакции $\text{ONO}_2^- + \text{NH}_2\text{O}^- \rightarrow \text{NO}_2^- + \text{NO} + \text{H}_2\text{O}$ [1]. Реакцию запускали добавлением к 0,1

мл сыворотки крови 0,2 мл 1,5% водного раствора гидроксиламина. В холостую пробу вместо сыворотки крови вносили 0,2 мл H₂O. Через 10 минут добавляли реактивы. Величину абсорбции измеряли при длине волны 546 нм на СФ-46. Расчет проводили по той же формуле, что и на нитриты: $A = k \cdot E$, мк/моль/л.

2.4. Статистические методы

Статистические расчеты проводились в программной среде Microsoft Windows с использованием пакетов программ Microsoft Excel-2003 и Statistica version 6.0 2003. Полученные данные отражены в диссертации в виде $M \pm \text{Microsoft}$, где: M – среднее значение вариационного ряда, m – стандартная ошибка среднего значения. Достоверность различий между независимыми выборками определялось по методу Манна-Уитни и Стьюдента, при оценке динамики в парных рядах использован критерий Вилкоксона. Корреляционную связь r между независимыми выборками выявляли методом Спирмена по формуле:
$$r = 1 - \frac{6 - \sum(r_1 - r_2)^2}{n(n^2 - 1)}$$
 где: $\sum(r_1 - r_2)^2$ – сумма разности квадратов соответствующих рангов. О взаимосвязи между признаками судили по величине корреляции: если r превышал 0,9, то такую связь расценивали как выраженную, при r ниже 0,2 связь считали слабой [7].

t-критерий Стьюдента вычисляли с использованием формулы:
$$t = \frac{M_1 - M_2}{\sqrt{m_1^2 + m_2^2}}$$
 где: M – среднее, m - стандартная ошибка среднего.

Полученную величину выверяли по таблице Стьюдента и получали критерий достоверности. Достоверность различий между средними принимали при $P < 0,05$.

Отклонение результатов в пределах $+3\sigma$ считалось допустимым, и результаты биохимических тестов расценивали как удовлетворительные [30, 50]. Общая характеристика групп и методов исследований представлена схематично на рис. 2.4.

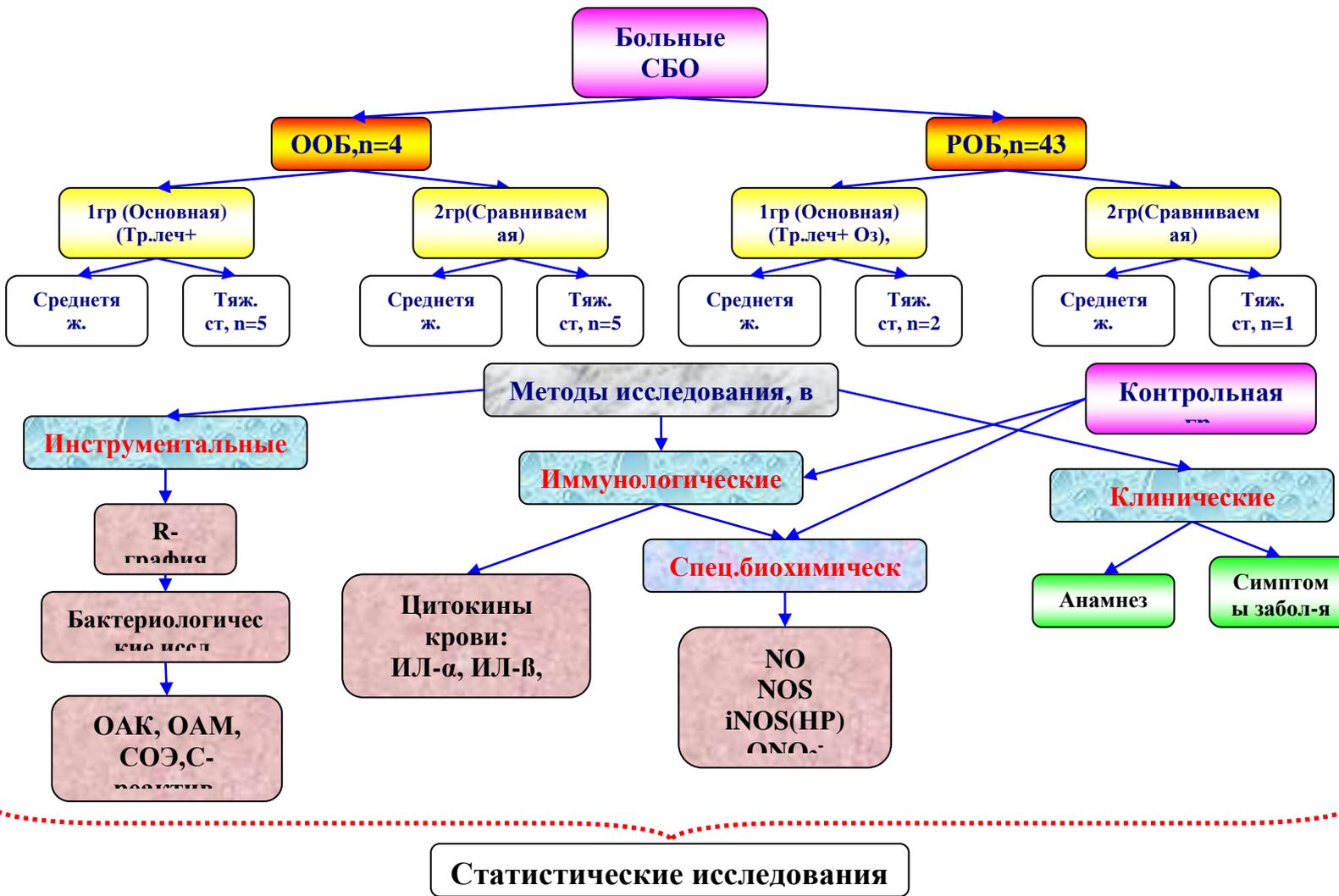


Рис. 2.4. Характеристика групп и методов исследования.

ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ РЕЦИДИВИРУЮЩИХ БРОНХИТОВ У ДЕТЕЙ

3.1. Особенности клинического течения ООБ и РОБ у детей

Важным для нас вопросом было оценить различие клинического течения ООБ и РОБ у детей при их поступлении в стационар в зависимости от степени тяжести заболевания.

У больных детей с ООБ важными клиническими симптомами заболевания были: температура тела, озноб, вялость, адинамия, тахипноэ, одышка, влажный кашель, влажные хрипы, коробочный звук, усиление легочного рисунка корней легких (табл. 3.6).

Таблица 3.6
Клинические симптомы у детей с ООБ среднетяжелой и тяжелой степени тяжести, абс. (%)

Клинический симптом	Ср.тяж, n=30	Тяж, n=10
	1	2
Температура тела, °С: - 37-38 39 и >	2(6,7) -	- 1 (10)
Выраженный цианоз	-	10 (100)
Умеренный цианоз	30 (100)	-
Тахипноэ	30 (100)	10 (100)
Экспираторная одышка	30 (100)	10 (100)
Влажный кашель	10 (33,3)	10 (100)
Влажные хрипы в легких	10 (33,3)	-
Выделения из носа (обильные)	10 (33,3)	10 (100)
Свистящие хрипы на выдохе	20 (66,7)	10 (100)
Коробочный звук	18 (60)	10 (100)
Усиление рисунка корней легких	21 (70)	10 (100)
Озноб	15(50)	10(100)
Вялость	15 (50)	10 (100)
Адинамия	15(50)	10 (100)
Цианоз губ, языка	20(66,7)	10(100)
Участие вспомогательной мускулатуры	-	10 (100)
Тахикардия	2 (6,7)	10 (100)
Аритмия сердца	2 (6,7)	7 (70)
Бледность кожных покровов	15(50)	10(100)

Для больных детей с ООБ имело место более раннее появление выделений из носа, кашля, в то время как одышка присоединялась в более поздние сроки – на $3,8 \pm 0,1$ сутки от начала заболевания. Необходимо отметить, что у детей с тяжелой степенью ООБ чаще, чем у больных детей со среднетяжелым течением заболевания встречались случаи выраженного цианоза, влажный кашель, выделения из носа, свистящие хрипы, участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания, тахикардия и аритмия сердца, бледность кожных покровов, озноб, вялость, адинамия.

У больных детей с РОБ отмечались следующие клинические симптомы: одышка (удлинение выдоха), свистящее шумное дыхание, частый малопродуктивный (сухой) кашель с трудно отделяемой мокротой, гиперемия и отек зева, нарушение сна. При физикальном обследовании – аускультативно, определялись сухие свистящие хрипы, коробочный звук. При тяжелом течении у 3 (7%) детей развитие приступа удушья сопровождалось втяжением уступчивых мест грудной клетки, участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания, шумный выдох, увеличение частоты дыханий от 40 до 60 дыхательных движений в минуту (табл. 3.7).

Характерными особенностями развития РОБ было то, что в подавляющем большинстве случаев - у 39(90,7%) детей заболевание проявлялось острой респираторной инфекцией (ОРИ) и протекало в виде ООБ, эпизоды которого повторялись 2-3 раза в течение 1-2-х недель у 34,9% детей, 3-4-х недель – у 60,5% и более 4-х недель – у 4,6% детей.

Различие в клиническом течении заболевания у детей с РОБ между группами со среднетяжелой и тяжелой степенью тяжести установлено, что у детей с тяжелой степенью РОБ важными симптомами заболевания были: выраженный цианоз, аритмия сердца, участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания, сухой кашель, жесткое дыхания, укорочение звука, влажные хрипы и тахикардия, озноб, общая слабость, адинамия.

Таким образом, у детей с тяжелой степенью ООБ и РОБ, наряду с

выраженностью основных клинических проявлений – кашлем, одышкой, жёсткого дыхания, хрипов, расширение грудной клетки были выявлены и симптомы интоксикации, такие как лихорадка, озноб, слабость, адинамия, цианоз, тахикардия, аритмия, бледность кожных покровов, которые требовали особой тактики лечения. Несомненно, в обоих случаях у детей среднетяжелой и тяжелой степени ООБ и РОБ интоксикация была обусловлена выраженностью воспалительного процесса в бронхах (табл. 3.7).

Таблица 3.7

Клинические симптомы у детей с РОБ среднетяжелой и тяжелой степени тяжести, абс. (%)

Клинический симптом	Среднетяжелая, n=30	Тяжелая, n=10
	1	2
Температура тела °С: - 37-38 39 и >	2 (6,7) -	- 2 (20)
Выраженный цианоз	21(70)	10(100)
Умеренный цианоз	7(23,3)	-
Сухой кашель	7(23,3)	10 (100)
Влажный кашель	23(76,7)	-
Экспираторная одышка	30 (100)	10(100)
Жесткое дыхание	8 (26,7)	10(100)
Ослабленное дыхание	22(73,3)	-
Укорочение звука	26 (86,7)	10(100)
Коробочный звук	14 (46,)	-
Сухие хрипы	25 (83,3)	10(100)
Влажные хрипы	15 (37,5)	-
Тахикардия	2(6,7)	3 (30)
Аритмия сердца	-	1(10)
Участие вспомогательной мускулатуры	-	10(100)
Озноб	2 (6,7)	2 (20)
Общая слабость	15 (50)	10 (100)
Адинамия	3 (10)	6 (60)
Расширение грудной клетки	25(83,3)	10 (100)

3.2. Оценка состояния цитокинового статуса у детей с ООБ и РОБ

В настоящее время в патогенезе воспалительных заболеваний легких

большое значение имеет иммунная система и неспецифическая реактивность и резистентность организма.

Цитокинам принадлежит важная роль в этом процессе. Между тем в отечественной и зарубежной литературе отмечается дефицит знаний о роли цитокинов в формировании у детей ООБ и РОБ. Все это обусловило одну из задач нашего исследования.

Анализ полученных результатов исследований показал, что в период поступления больных детей ООБ и РОБ на стационарное лечение отмечаются значительные отклонения показателей цитокинового статуса по сравнению с контрольными данными.

Так, уровень ИЛ-1 α у больных детей с ООБ превышал контрольные данные в 1,42 раза, ИЛ-1 β – в 1,34 раза, ИЛ-6 – в 1,70 раза, ИЛ-8 и ФНО α – в 2,3 и 1,60 раза. Сходные данные получены при изучении этих показателей у больных детей с РОБ. Так, ИЛ-1 α и ИЛ-1 β превышали контрольные данные в 2,22 и 1,63 раза, ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО α – в 2,79, 2,81 и 2,38 раза (рис. 3.5).

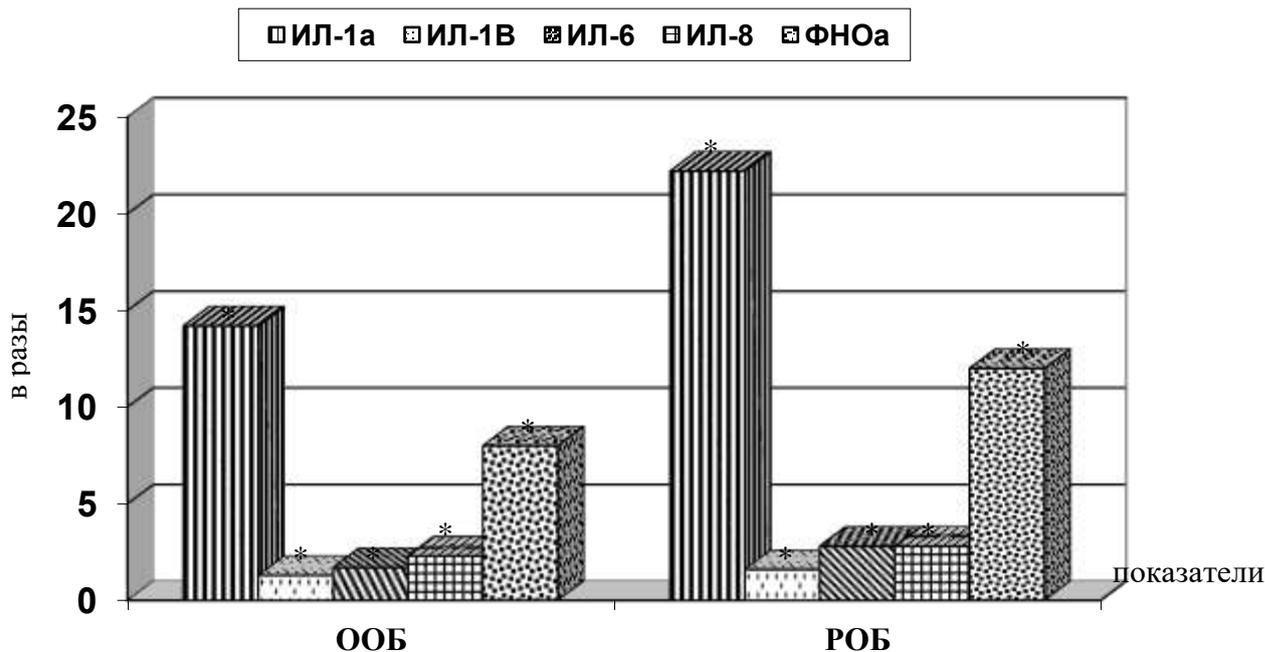


Рис. 3.5. Содержание цитокинов в крови детей с ООБ и РОБ при поступлении в стационар.

* - $P < 0,05$ по сравнению с контролем.

Следует подчеркнуть, что у детей с РОБ концентрация изучаемых цитокинов интерлейкинового ряда и ФНО α была существенно выше, чем у

детей с ООБ: ИЛ-1 α – в 1,57 раза, ИЛ-1 β – в 1,22, ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО α – в 1,64, 1,23 и 1,50 раза (табл. 3.8). Такие различия в цитокиновом статусе, возможно, определяют характер течения заболевания, воспалительных процессов в легких у больных с ООБ и РОБ (табл. 3.8).

Таблица 3.8.

Содержание цитокинов (пг/мл) у детей с ООБ и РОБ

Показатель	Контроль, n=20	ООБ, n=40	РОБ, n=43	Δ , %
ИЛ-1 α	1,43 \pm 0,75	2,02 \pm 8,35*	317,0 \pm 7,31 ^{*,□}	+56,9
ИЛ-1 β	86,5 \pm 3,18	115,9 \pm 7,19*	140,5 \pm 9,83 ^{*,□}	+21,2
ИЛ-6	33,2 \pm 1,40	56,4 \pm 2,58*	92,4 \pm 5,10 ^{*,□}	+63,8
ИЛ-8	84,6 \pm 2,71	193,1 \pm 7,31*	237,4 \pm 2,65 ^{*,□}	+22,9
ФНО α	5,3 \pm 0,07	8,4 \pm 1,58*	12,6 \pm 3,42 ^{*,□}	+50,0

Примечание: * – P<0,05 по сравнению с контролем;
 – P<0,05 по сравнению с детьми с ООБ.

Таким образом, проведенные исследования показали, что у больных детей с ООБ и РОБ, наряду с характерными особенностями клинического течения заболевания имеются различия в повышении уровня цитокинов, что, по-видимому, определяет характер воспалительного процесса в бронхах. У детей с РОБ интерлейкины, определяемые в крови, статистически значимо выше, чем у детей с ООБ. Содержание интерлейкинов, по-видимому, увеличивается в ответ на повреждающий фактор в процессе взаимодействия инфекционного патогенна и макроорганизма хозяина. В последние годы выявлена четкая взаимосвязь между повышением уровня провоспалительных цитокинов и нарушением обмена оксида азота (NO).

Роль NO-системы в патогенезе ООБ и РОБ до конца не изучена, что определяет актуальность проблемы и проведения исследований в этом направлении. В связи с этим одной из задач наших исследований было оценить NO-систему в крови детей с ООБ и РОБ.

3.3. Оценка состояния NO-системы в сыворотке крови у детей с ООБ и РОБ.

В период поступления в стационар у всех больных детей с ООБ и РОБ уровень NO в сыворотке крови превышал контрольные значения на 48,1 и 93,3%, активность НАДФН-зависимой НР – на 31,2 и 91,2%, а содержание ONO_2^- – на 93,3 и 153,3% на фоне существенного угнетения активности NOS соответственно на 35,9 и 47,4% (рис. 3.6).

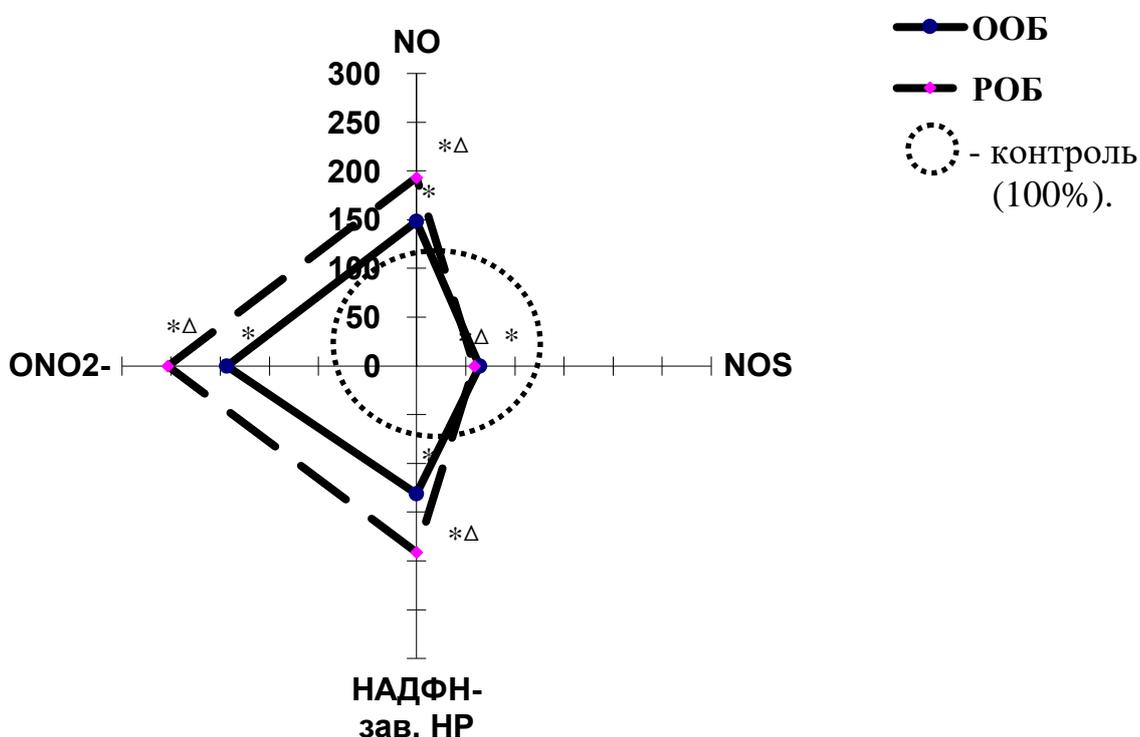


Рис. 3.6. Показатели NO-системы (в%) у больных детей с ООБ и РОБ.
* - $p < 0,05$ по сравнению с контролем; Δ - $p < 0,05$ по сравнению с ООБ.

Следует отметить, что у детей с РОБ более выражено изменяются параметры NO-системы, чем у больных детей с ООБ (табл.3.9).

Таблица 3.9
Показатели NO-системы у больных детей с ООБ и РОБ

Обследуемые дети	NO, мкмоль/л	NOS, мкмоль/мин/л	НАДФН-зав.НР, мкмоль/мин/л	ONO ₂ ⁻ , мкмоль/л
ООБ(n=40)	9,14±0,47*	10,75±0,79*	3,15±0,22*	0,29±0,09*
РОБ(n=43)	11,93±0,56* Δ	0,82±0,63* Δ	4,59±0,28* Δ	0,38±0,03* Δ
Контрольная группа (n=20)	6,17±0,31	16,77±0,96	2,40±0,19	0,15±0,01

Примечание: * – $P < 0,05$ по сравнению с контролем; Δ – $P < 0,05$ по сравнению с детьми с

ООБ.

Так, показатель NO у больных детей с РОБ превышал таковой у больных детей с ООБ на 30,5%, НАДФН-зависимой НР – на 45,7%, уровень ONO_2^- – на 31,0%, eNOS – на 17,0%.

Следовательно, проведенные исследования показали, что у детей с ООБ и РОБ значительно нарушается активность NO-системы, дисбаланс которой проявляется увеличением NO, НАДФН-зависимой НР, уровня ONO_2^- , снижением NOS. Нарушение NO-системы существенно выше у больных детей РОБ, чем у детей с ООБ.

Чтобы выяснить за счет, каких механизмов развивается ООБ и РОБ нами проведены исследования по выявлению корреляционной связи между отдельными клиническими показателями и показателями системы цитокинов, а также параметрами NO – системы. Особое предпочтение отдавали выяснению корреляционной связи между параметрами цитокинов и показателями NO - системы.

Анализ полученных результатов исследований показал, что между клиническими проявлениями заболевания, такими как инспираторная, так и экспираторная одышка, затычным выдохом, цианозом, влажным и сухими хрипами, адинамией, участием вспомогательных мышц грудной клетки, расширением грудной клетки имеется четкая корреляция, которая, в среднем составила – $r=0,87-0,96$ ($p=0,001$) со всеми показателями изучаемых цитокинов – ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО α , а с параметрами NO-ергической системы – $r=0,79-0,87$ ($p=0,0013-0,0007$).

Интересные данные нами получены при изучении связи показателей клинических симптомов заболеваний и параметрами NO – системы. Так, у больных детей с ООБ показатель парной корреляционной связи между повышенным содержанием в сыворотке крови NO и затычным выдохом составил $r=0,86$ ($p=0,0011$); умеренным цианозом $r=0,89$ ($p=0,0009$); экспираторной отдышкой $r=0,89$ ($p=0,0013$); влажный кашель, влажные хрипы в легких, коробочный звук – $0,91$ ($p=0,0006$); вялость, адинамия,

цианоз губ, участие вспомогательной мускулатуры – $r=0,93$ ($p=0,0027$); бледность кожных покровов – $r=0,88$ ($p=0,0008$). В тоже время у больных детей с РОБ показатель парной корреляционной связи Спирмена был статистически значимым между высоким содержанием в сыворотке крови NO и свистящими хрипами на выдохе – $r=0,89$ ($p=0,0006$); затяжным выдохом – $r=0,83$ ($p=0,0001$); коробочным перкуторным звуком – $r=0,87$ ($p<0,0001$); расширением грудной клетки – $r=0,86$ ($p=0,0001$); сухими хрипами при аускультации легких – $r=0,87$ ($p=0,0009$); учащенное дыхание – $r=0,92$ ($p=0,0001$); втяжение грудной клетки – $r=0,96$ ($p=0,0001$); сухой кашель – $r=0,80$ ($p=0,0019$); жесткое дыхание – $r=0,88$ ($p=0,0014$); ослабленное дыхание – $r=0,89$ ($p=0,0003$); общая слабость, адинамия, бледность кожных покровов, выраженный цианоз слизистых – $r=0,89$ ($p=0,0016$).

Уровень NO в крови является составляющим трех систем NOS, НАДФН-НР и ONO_2^- . Однако НАДФН-НР и ONO_2^- являются результатом недостаточной активности базальной эндотелиальной активности NOS, которая и определяет функциональную активность NO-системы в эндотелии. Поэтому, определение парной корреляционной связи показателя NOS с клиническими симптомами заболевания, для нас было очень важным, для оценки роли NO-системы в формировании бронхообструкции у детей с ООБ и РОБ.

Анализ результатов исследований показал, что между уровнем снижения активности NOS и параметрами клинических симптомов заболевания ООБ и РОБ у детей существует обратная корреляция. Так, у детей с ООБ показатель парной корреляционной связи между пониженной активностью NOS и затяжным выдохом, цианозом слизистых, экспираторной отдышкой, влажным кашлем, влажным хрипом в легких, коробочным звуком, ослабленным дыханием, вялостью, адинамией, участием вспомогательной мускулатуры, бледностью кожных покровов, расширением грудной клетки составил - $r=-0,94$ ($p=0,0001$). У больных детей с РОБ корреляция между

пониженной активностью NOS и свистящими хрипами на выдохе, затяжным выдохом, коробочным перкуторным звуком, расширением грудной клетки, сухими хрипами при аускультации легких, учащенное дыхание, втяжение грудной клетки, сухой кашель, жесткое дыхание, ослабленное дыхание, общая слабость, адинамия, бледность кожных покровов, выраженный цианоз слизистых составила в среднем $r=-0,96$ ($p=0,0001$).

Наличие различной направленности векторов парной корреляционной связи между уровнем NO и активностью NOS свидетельствуют о возможном различии в механизмах их формирования обструктивного синдрома у детей с ООБ и РОБ. В связи с этим нами проведена корреляционная связь Пирсона между показателями NO, NOS и параметрами цитокинового каскада ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО α . Проведенный анализ полученных результатов исследований показал (табл.3.10), что как у больных детей с ООБ, так и у детей с РОБ наблюдается различная векторная направленность корреляционной связи показателей NO-системы и интерлейкинов крови. Высокий уровень в сыворотке крови больных детей с ООБ и РОБ имеют сильную прямую корреляцию с высокими показателями цитокинов ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО α и практически отсутствием отрицательной связи низкой активности NOS с параметрами цитокинов в крови.

Таблица 3.10

Корреляционная связь (r), ее направленность и сила между показателями NO-системы и параметрами цитокинов у больных детей с ООБ и РОБ

Показатель цитокинов	ООБ				РОБ			
	NO	r	NOS	r	NO	r	NOS	r

ИЛ-1 α	+0,86	<0,001	-0,11	>0,5	+0,96	<0,001	-0,09	>0,5
ИЛ-1 β	+0,78	<0,001	-0,20	>0,5	+0,89	<0,001	-0,16	>0,5
ИЛ-6	+0,73	<0,001	-0,14	>0,5	+0,95	<0,001	-0,15	>0,5
ИЛ-8	+0,85	<0,001	-0,19	>0,5	+0,90	<0,001	-0,08	>0,5
ФНО α	+0,90	<0,001	-0,22	>0,25	+0,94	<0,001	-0,13	>0,5

Выявлена определенная закономерность парной корреляционной зависимости между клиническим течением заболевания, степенью нарушения интерлейкинового статуса и активности NO-системы в сыворотке крови больных детей с ООБ и РОБ. В связи с этим, можно полагать, что важными факторами поддержания воспалительного процесса с бронхиальной системе у детей с ООБ и РОБ является активация цитокинов, которые определяют степень нарушения NO-системы в крови, формировании бронхообструктивного синдрома у детей с ООБ и РОБ.

Учитывая важность полученных результатов исследования, можно с уверенностью утверждать, что они являются важными факторами формирования клинических симптомов заболевания, таких как кашель, симптомы интоксикации – лихорадка, цианоз, озноб, повышение температуры тела, слабость, адинамия, бледность кожных покровов, тахикардия, аритмия сердца, характер возникновения воспалительного процесса в бронхолегочном аппарате и проявлениями сухих и/или влажных хрипов, затычным бронхиальным дыханием. Полученные результаты исследования также свидетельствуют о том, что особенности клинического течения заболевания могут быть важными причинами неадекватности проводимой терапии у больных детей с ООБ и РОБ.

В связи вышеизложенным, одной из задач наших исследований было изучение влияния различных методов терапии не только на клинику, но и показатели интерлейкинового статуса и NO-систему у детей с ООБ и РОБ.

ГЛАВА 4

ВЛИЯНИЕ ОЗОНОТЕРАПИИ И ТРАДИЦИОННОГО ЛЕЧЕНИЯ НА КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ И АКТИВНОСТЬ ЦИТОКИНОВ NO-СИСТЕМЫ В КРОВИ БОЛЬНЫХ ДЕТЕЙ С ООБ И РОБ

4.1. Особенности влияния традиционного лечения и озонотерапии на клиническое течение у детей с ООБ и РОБ в сравнительном аспекте

Анализ полученных результатов исследований показал, что у детей с ООБ и РОБ леченных традиционным методом характеризовалось сокращением сроков лечения, исчезновения клинических симптомов заболевания.

Важным симптомом ООБ и РОБ является инспираторная и экспираторная одышка, и частота дыхания. Как показали результаты исследования, при проведении терапии длительность экспираторной одышки у детей 1-й группы с ООБ и РОБ составляла $2,1 \pm 0,19$ и $4,3 \pm 0,16$ сут., во 2-й группе – $3,6 \pm 0,21$ и $5,9 \pm 0,25$ сут., явления тахипноэ исчезали в 1-й группе через $1,9 \pm 0,10$ и $3,2 \pm 0,12$ сут., 2-й группы – через $2,8 \pm 0,15$ и $5,6 \pm 0,18$ сут. лечения (рис. 4.7А и 4.7.Б).

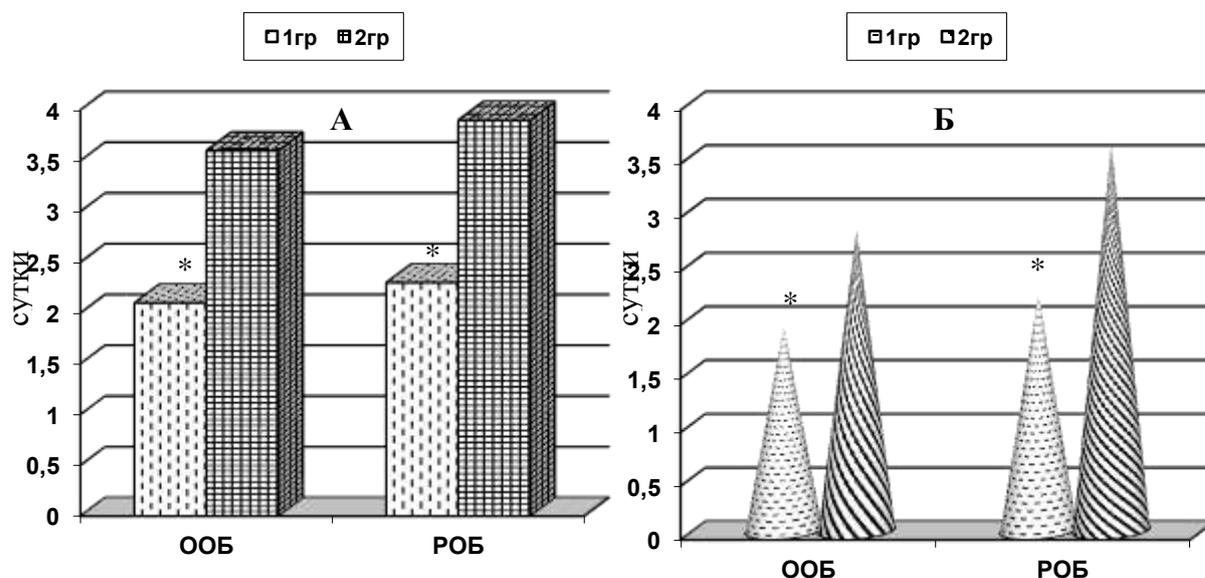


Рис. 4.7. Исчезновение одышки (А) и тахипноэ (Б) в исследуемых группах больных детей с ООБ и РОБ в зависимости от проводимой терапии.

* - $p < 0,05$ по сравнению со 2-й группой.

Частота случаев восстановления дыхания до уровня нормы (18-20) у больных детей с ООБ 1-й группы отмечено через $2,8 \pm 0,19$ суток, 2-й – через $5,1 \pm 0,31$ суток, а у больных детей с РОБ соответственно через $2,5 \pm 0,21$ суток и $5,5 \pm 0,20$ суток (рис. 4.8). Необходимо отметить, что до лечения частота дыхания у детей с ООБ была в среднем $35,6 \pm 1,86$ в мин, у больных с РОБ – $40,5 \pm 2,65$ в мин.

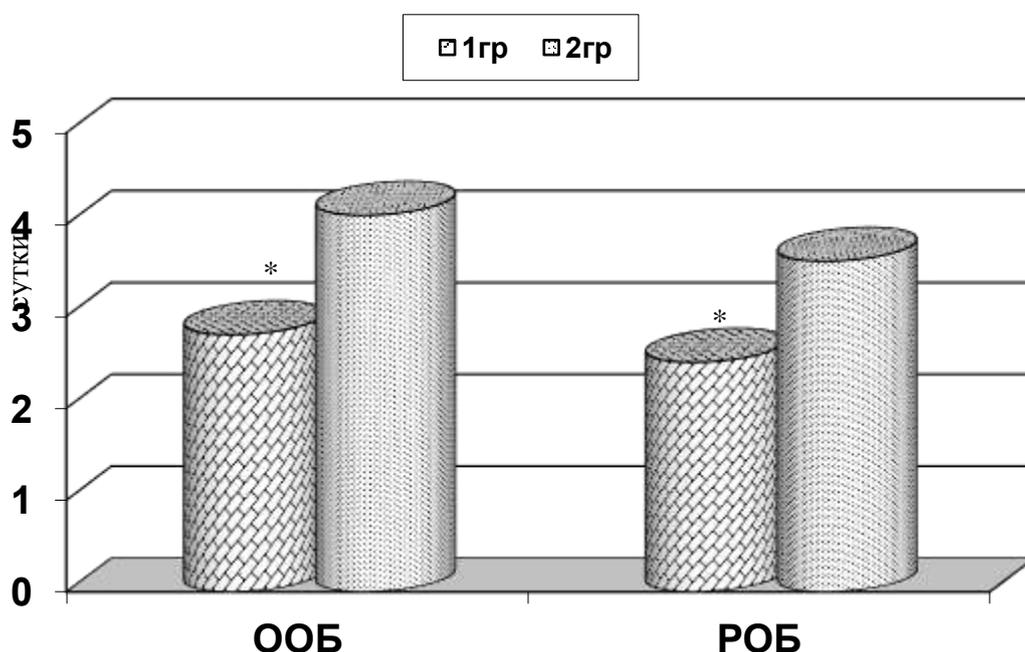


Рис. 4.8. Показатель восстановления до уровня нормы частоты дыхания у больных детей с ООБ и РОБ.

* - $p < 0,05$ по сравнению со 2-й группой.

Важное место в симптоматике заболевания у детей с ООБ и РОБ занимает при терапии особенность изменения характера кашля. При терапии длительность сухого кашля у больных детей с ООБ 1-й группы составляла $2,9 \pm 0,16$ суток, 2-й – $4,6 \pm 0,25$ суток, у детей с РОБ длительность влажного кашля составляла – соответственно $2,6 \pm 0,19$ и $4,3 \pm 0,23$ суток (рис. 4.9).

Следует подчеркнуть, что наряду с исчезновением кашля у больных детей с ООБ исчезли такие симптомы как шумное со свистящим выдохом дыхание, которое чаще было слышно на расстоянии от больного ребенка. У больных с РОБ это одновременно характеризовалось исчезновением продуктивного кашля со свистящим дыханием. Вместе с тем (рис. 4.10) у больных детей с ООБ и РОБ исчезли такие симптомы как хрипы. У детей с

ООБ 1-й группы они исчезли через $1,7 \pm 0,10$ суток, 2-й – через $2,6 \pm 0,17$ суток, а у больных детей с РОБ – через $1,9 \pm 0,11$ и $3,3 \pm 0,16$ суток соответственно.

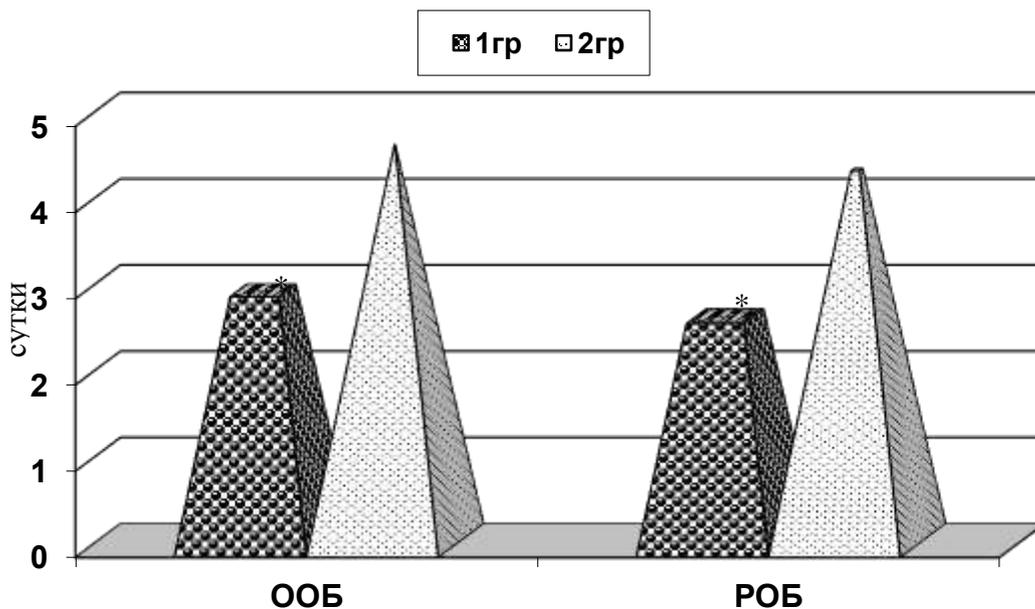


Рис. 4.9. Длительность кашля у детей с ООБ и РОБ после различных методов лечения.

* - $p < 0,05$ по сравнению со 2-й группой.

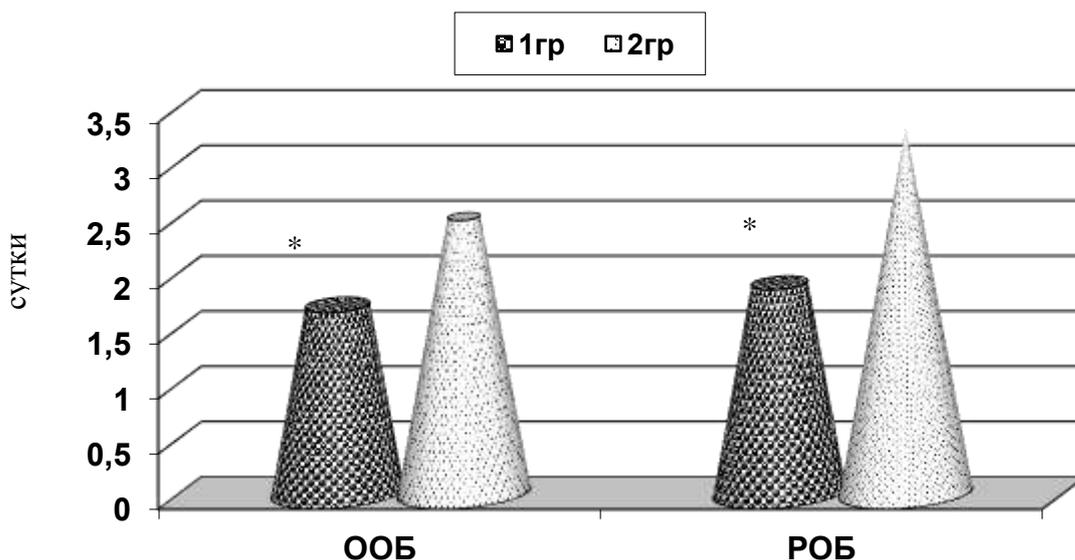


Рис. 4.10. Динамика исчезновения хрипов у больных детей с ООБ и РОБ в зависимости от проведенной терапии.

* - $p < 0,05$ по сравнению со 2-й группой.

Восстановление жизненного тонуса у детей, оцениваемое по таким показателям как вялость, адинамии, отказ от приема пищи, у больных детей с ООБ 1-й группы отмечалось через $2,6 \pm 0,18$ суток, во 2-й группе – через

3,9±0,19 суток, а у детей с РОБ – через 2,9±0,16 и 4,2±0,21 суток соответственно (рис. 4.11). Исчезновение симптомов тахикардии у детей с ООБ в 1-й группе наблюдалось через 1,2±0,08 суток, во 2-й – через 1,9±0,09 суток, а у больных с РОБ через 1,4±0,05 и 2,3±0,08 сут. соответственно группам обследования (рис. 4.12).

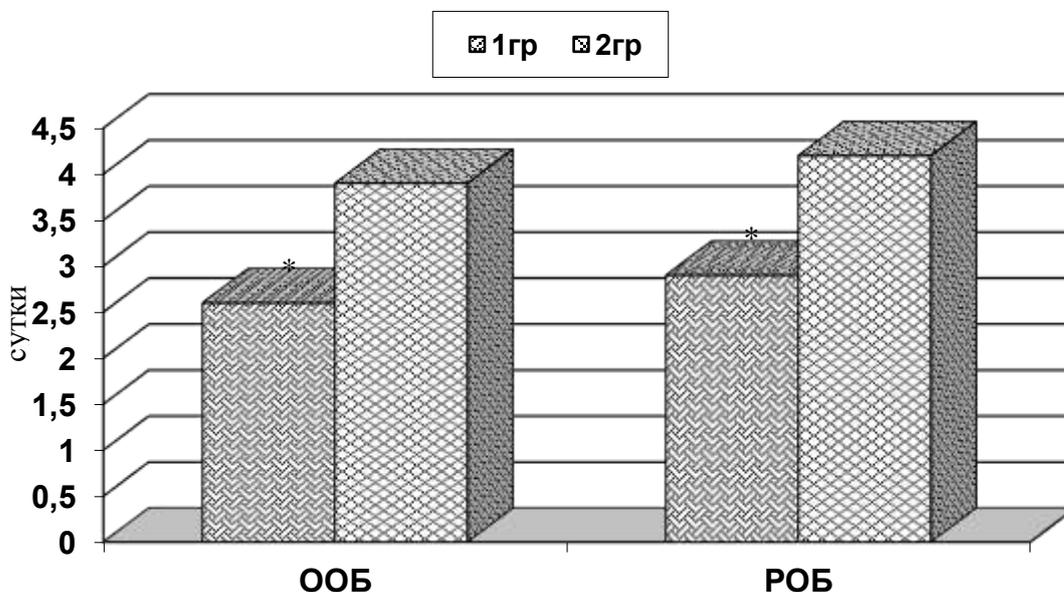


Рис. 4.11. Динамика исчезновения симптомов вялости, адинамии у детей с ООБ и РОБ в зависимости от проводимой терапии.

* - $p < 0,05$ по сравнению со 2-й группой.

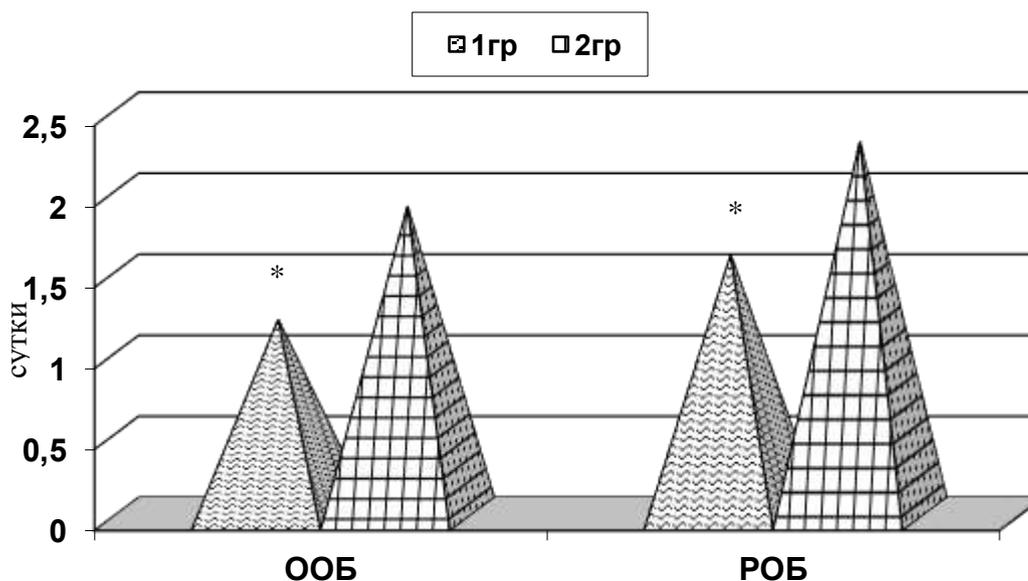


Рис. 4.12. Динамика исчезновения симптома тахикардии у детей с ООБ и РОБ в зависимости от проводимой терапии.

* - $p < 0,05$ по сравнению со 2-й группой.

Исчезновение клинических симптомов заболевания было определяющим

фактором оценки общего состояния больных детей с ООБ и РОБ и выписки больных детей из стационара. Так, длительность лечения детей с ООБ в 1-й группе составила $6,2 \pm 0,24$ суток, во 2-й – $8,3 \pm 0,32$ суток, а у детей с РОБ – $5,2 \pm 0,23$ и $7,4 \pm 0,28$ суток соответственно группам обследованных (рис. 4.13).

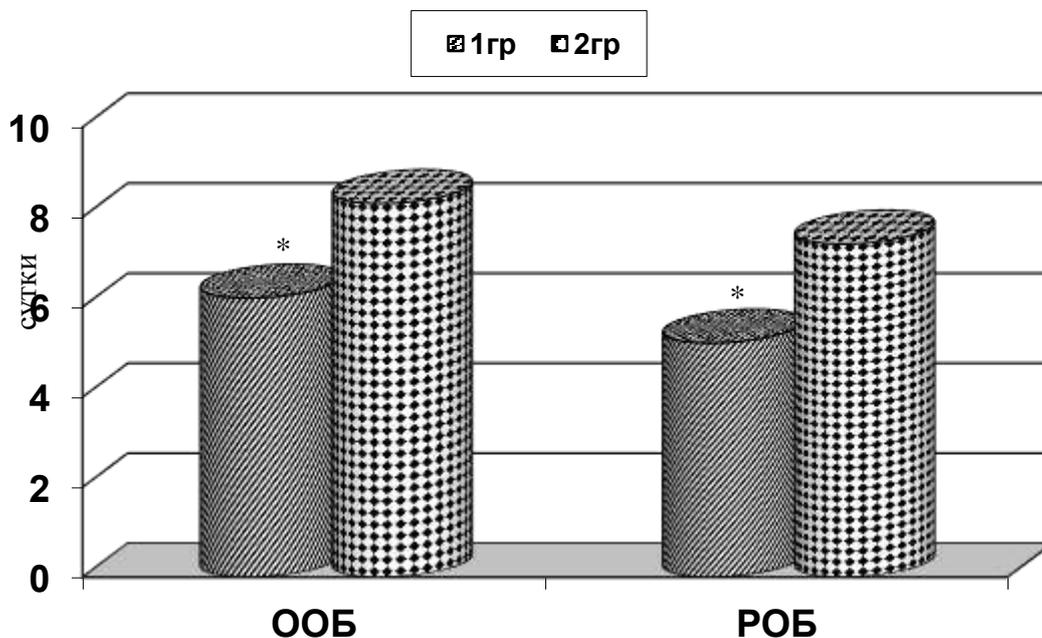


Рис. 4.13. Динамика наступления клинического выздоровления у детей, перенесших ООБ и РОБ, в зависимости от проводимой терапии.

* - $p < 0,05$ по сравнению со 2-й группой.

Следовательно, проведенный клинический анализ эффективности лечения в сравниваемых группах больных детей с ООБ и РОБ позволил установить, что озонотерапия приводит к более раннему восстановлению состояния здоровья, чем традиционная терапия. При этом, как видно из таблицы 4.11, эффективность лечения больных детей с ООБ по показателю исчезновения симптомов вялости, адинамии – на 33,3%, исчезновения кашля – на 36,9%, одышки – на 41,7%, восстановление частоты дыхания – на 31,7%, исчезновение тахикардии – на 32,1%, а эффективность терапии по длительности лечения у больных при назначении в курс лечения озона повысилась на 25,3%.

Аналогичная картина просматривается и при проведении лечения у детей с РОБ (табл.4.12).

Таблица 4.11

Оценка эффективности терапии в исследуемых группах детей, перенесших ООБ (M±m).

Клинический признак	Сроки восстановления до уровня нормы (в сут.)		Эффективность терапии повысилась (в%):
	1-я гр. (тр.леч.+озон)	2-я гр. (тр. леч.)	
Симптомы интоксикации:			
- вялость, адинамия	2,6±0,18	3,9±0,19*	33,3
- тахикардия	1,2±0,08	1,9±0,09*	36,8
Симптомы дыхательных расстройств:			
- кашель	2,9±0,16	4,6±0,25*	36,9
- одышка	2,1±0,19	3,6±0,21*	41,7
- тахипное	1,9±0,10	2,8±0,15*	33,1
- частота дыхания	2,8±0,19	4,1±0,31*	31,7
- хрипы	1,7±0,10	2,6±0,17*	34,6
Цианоз	2,1±0,10	3,2±0,18*	34,4
Наступление клинического выздоровления	6,2±0,24	8,3±0,32*	25,3

* - p<0,05 по сравнению с 1-й гр

Таблица 4.12

Оценка эффективности терапии в исследуемых группах детей, перенесших РОБ(M±m).

Клинический признак	Сроки восстановления до уровня нормы (в сут.)		Эффективность терапии повысилась (в%):
	1-я гр. (тр.леч.+озон)	2-я гр. (тр. леч.)	
Симптомы интоксикации:			
- вялость, адинамия	2,9±0,16	4,2±0,21*	31,0
- тахикардия	1,4±0,05	2,3±0,08*	39,1
Симптомы дыхательных расстройств:			
- кашель	2,6±0,19	4,3±0,23*	39,5
- одышка	2,3±0,16	3,9±0,25*	41,0
- тахипное	2,2±0,12	3,6±0,18*	38,9
- частота дыхания	2,5±0,21	3,5±0,20*	28,6
- хрипы	1,9±0,11	3,3±0,16*	42,4
Цианоз	2,3±0,10	3,7±0,18*	37,8
Наступление клинического выздоровления	5,2±0,23	7,4±0,28*	29,7

* - p<0,05 по сравнению с 1-й гр.

Так, эффективность терапии в группе детей, которым в комплексное лечение назначали внутривенно озонированный раствор повысилась, по сравнению с традиционным методом по показателю исчезновения цианоза –

на 37,8%, исчезновения тахикардии – на 39,1%, вялости, адинамии – на 31,0%, кашля – на 39,5%, хрипов – на 42,4%, одышки – на 41,0%, тахипноэ – на 38,9%, а по параметру наступления клинического выздоровления - на 29,7%.

Таким образом, проведенные исследования показали, что озонотерапия повышает эффективность традиционного лечения, ускоряя время снижения клинического синдрома заболевания у детей с ООБ и РОБ.

Несомненно, что среди важных факторов в улучшения динамики клинического выздоровления детей с ООБ и РОБ было связано с особенностями действия различных методов терапии на метаболические процессы в организме больных детей, в том числе на состояние интерлейкинового статуса и активность нитрергической системы. В связи с этим одной из задач наших исследования было определение значимости влияния различных методов терапии на показатели цитокинов и активность NO-системы.

4.2. Особенности влияния озонотерапии при назначении её в комплексное лечение детям с ООБ и РОБ на цитокиновый статус

Анализ результатов исследования показал, что после традиционного лечения все изучаемые показатели цитокинового статуса даже после установления клинического выздоровления у детей с ООБ и РОБ еще значительно превышали данные в контроле. Так, по сравнению с контролем у детей (2-й гр.) перенесших ООБ, при выписке из стационара уровень ИЛ-1 α был выше на 23,5%, ИЛ-1 β – на 20,6%, ИЛ-6 и ИЛ-8 – на 19,3 и 27,2%, ФНО α – на 20,5%. Тогда как у детей основной группы (1гр.) все изучаемые показатели цитокинового статуса была в пределах контрольных значений (рис. 4.14).

Сходная картина была выявлена и при изучении цитокинового статуса у детей с РОБ при выписке детей с РОБ из стационара после лечения традиционным методов (2-я гр.) уровень цитокинов превышал контрольные

значения: ИЛ-1 α на 36,2%, ИЛ-1 β – на 22,8%, ИЛ-6 и ИЛ-8 – на 31,2 и 34,5%, ФНО α – на 28,7%. При включении в курс лечения этим детям озонотерапии показатели цитокинового статуса, хотя и были высокими, но находились в пределах верхних границ контроля (рис. 4.15).

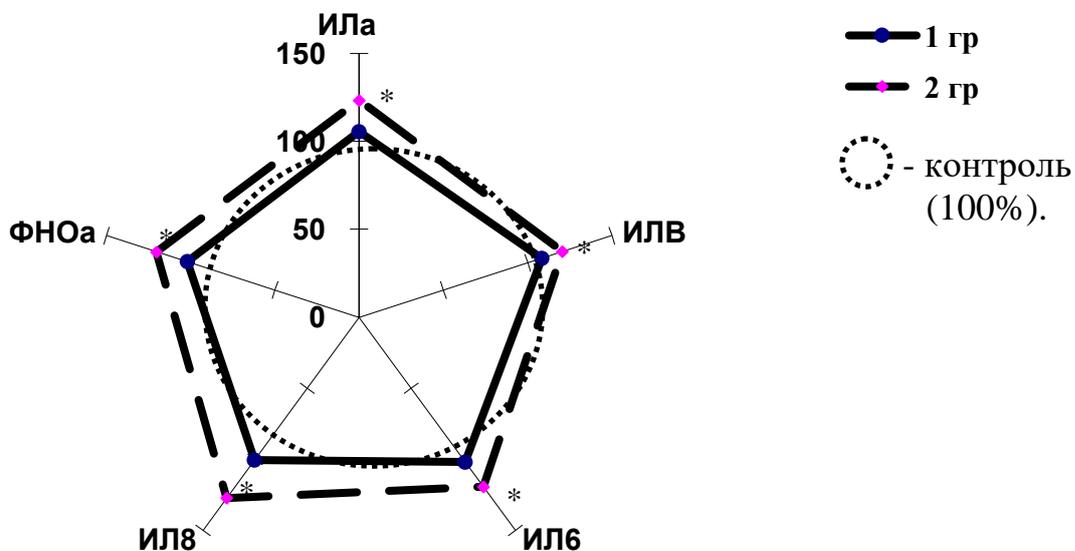


Рис. 4.14. Состояние цитокинового статуса у детей с ООБ после различных методов терапии.
* - $p < 0,05$ по сравнению с контролем;

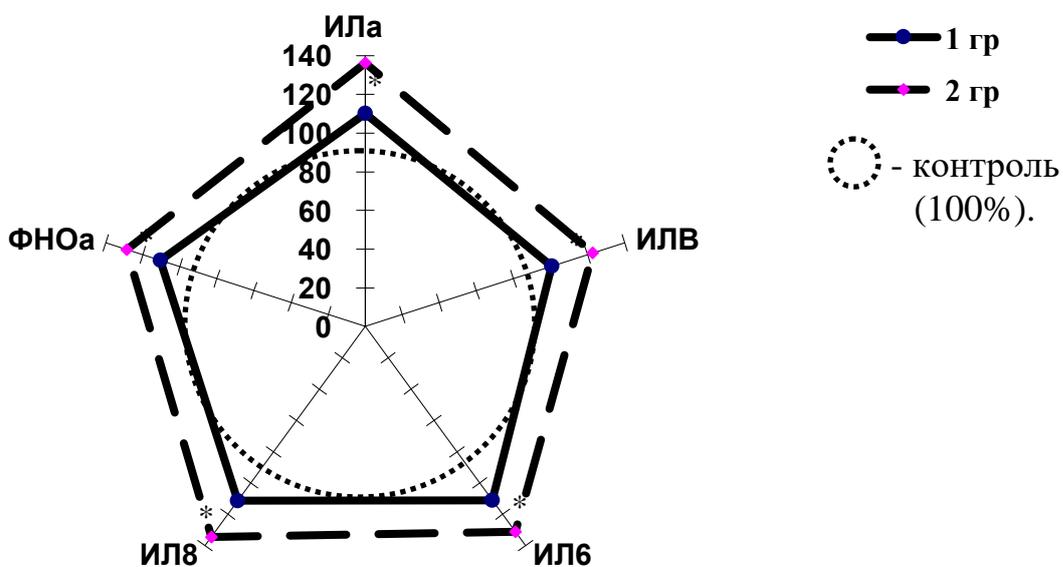


Рис. 4.15. Состояние цитокинового статуса у детей с РОБ после различных методов терапии.
* - $p < 0,05$ по сравнению с контролем;

Анализируя показатели цитокинового ряда, представлены на рис. 4.14 и 4.15, следует отметить, что у больных детей как с ООБ, так и с РОБ при назначении озонотерапии снижение параметров цитокинов в крови была существенного выше, чем у больных детей, леченных традиционным методом.

Так, у больных детей с ООБ 1-й группы цитокины ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО α были статистически значимо ниже, чем в группе традиционного лечения соответственно на 17,9, 12,1, 17,5, 26,6 и 18,4%, а у больных детей с РОБ в конце курса терапии с озоном – на 26,1, 13,2, 20,0, 21,0 и 18,1% соответственно.

Таким образом, полученные результаты клинического исследования показали, что при озонотерапии повышается эффективность традиционного лечения через механизмы снижения в организме больных детей с ООБ и РОБ цитокинов.

Как было отмечено выше, цитокины являются факторами нарушения активности NO-системы, стимуляции iNOS, образования цитотоксических соединений, в том числе ONOO $^-$. В связи с этим определенный интерес представляет изучение взаимосвязи цитокиновых показателей с системой оксида азота при различных методах лечения у больных детей с ООБ и РОБ.

4.3. Особенности влияния различных методов терапии на активность NO-системы у детей с ООБ и РОБ

Анализ полученных результатов исследования показал, что к концу срока лечения больных детей с ООБ традиционным методом уровень основных стабильных метаболитов NO был выше контрольных значений на 27,9%, а у больных детей с РОБ – на 53,2% (рис. 4.16).

Позитивный сдвиг изменения уровня NO в крови больных детей к концу курса традиционного лечения, можно ожидать, было связан с выраженным повышением активности эндотелиальной NOS и существенным угнетением скорости реакции НАДФН-зависимой НР.

Как показали результаты исследований, при выписке детей, перенесших ООБ и РОБ, активность NOS существенно повысилась при лечении традиционным методом по сравнению с исходными данными, но все оставалась существенно ниже данных в контроле на 20,7 и 27,7% (рис. 4.17).

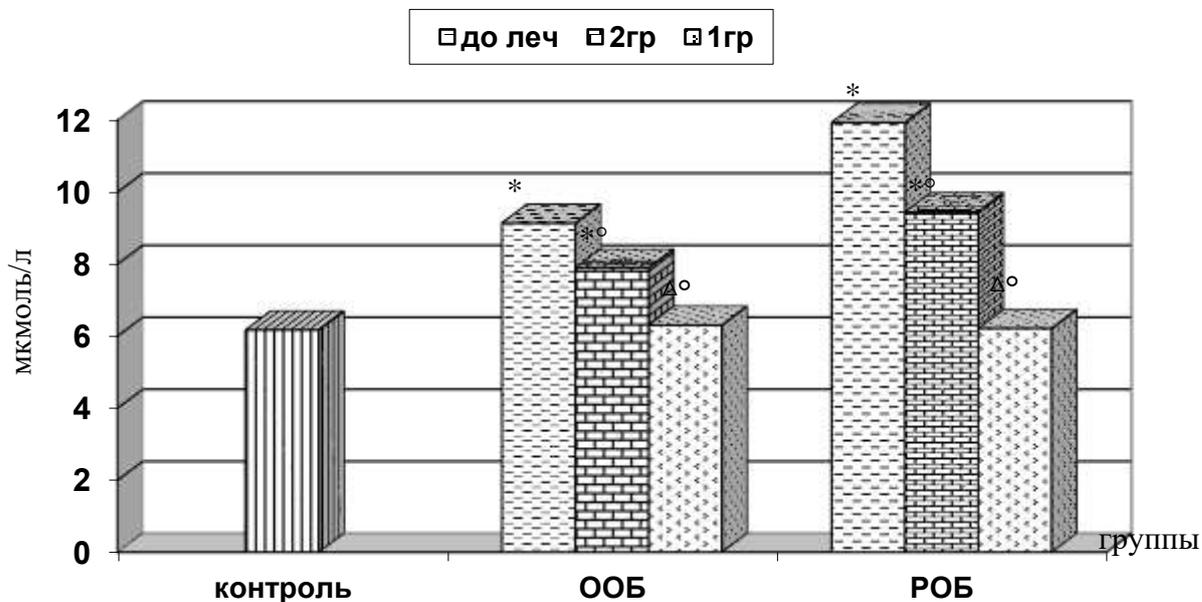


Рис. 4.16. Динамика показателя NO в крови больных детей с ООБ и РОБ в конце срока лечения в зависимости от метода проводимой терапии.
* - $p < 0,05$ по сравнению с контролем; Δ - $p < 0,05$ по сравнению со 2гр.; $^{\circ}$ - $p < 0,05$ по сравнению с данными до лечения.

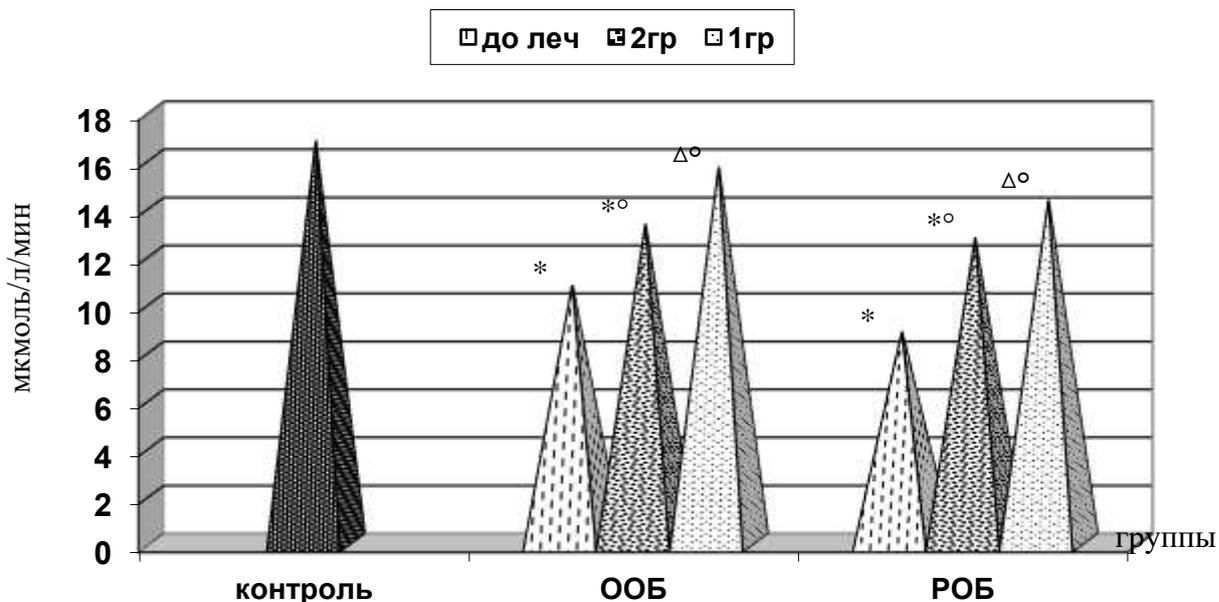


Рис. 4.17. Динамика показателя NOS в крови больных детей с ООБ и РОБ в конце срока лечения в зависимости от метода проводимой терапии.
* - $p < 0,05$ по сравнению с контролем; Δ - $p < 0,05$ по сравнению со 2гр.; $^{\circ}$ - $p < 0,05$ по сравнению с данными до лечения.

Повышение активности NOS одновременно характеризовалось существенным снижением скорости реакции НАДФН-зависимой НР. У детей, перенесших ООБ и леченных традиционным методом, скорость реакции НАДФН-зависимой НР по сравнению с данными до лечения снизилась на 11,7%, но все-таки оставалась выше, чем в контроле на 15,8%. У больных детей с РОБ по сравнению с данными до лечения активность НАДФН-зависимой НР в конце традиционного лечения снизилась на 27,9%, но оставалась выше данных контроля на 37,9% (рис. 4.18).

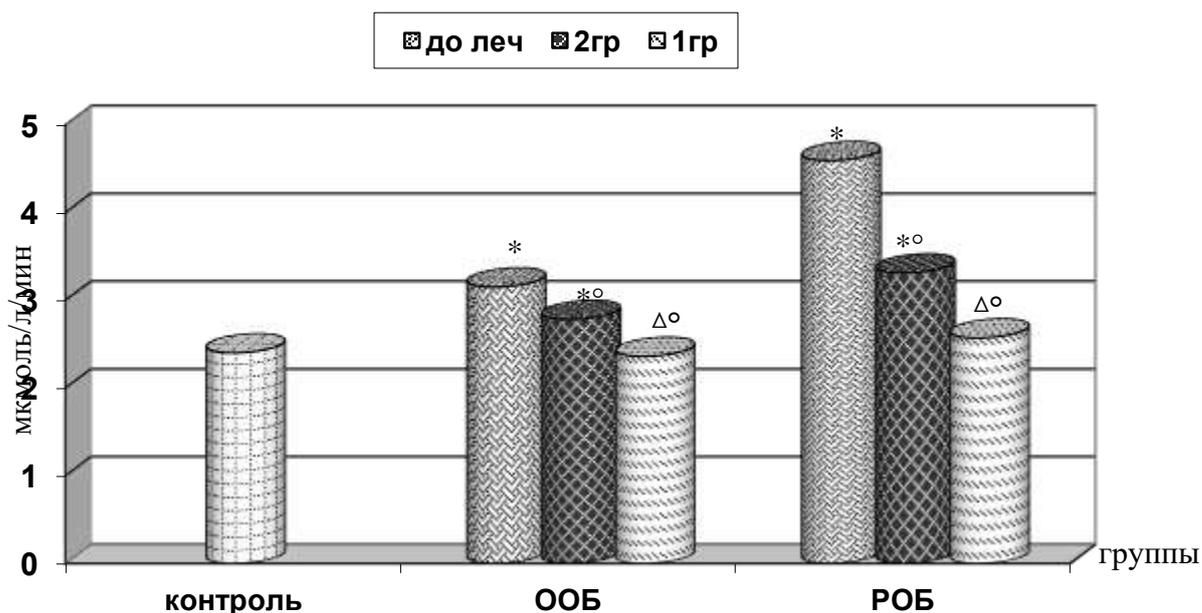


Рис. 4.18. Динамика скорости реакции НАДФН-зависимой НР в конце срока лечения у детей с ООБ и РОБ в зависимости от метода проводимой терапии.

* - $p < 0,05$ по сравнению с контролем; Δ - $p < 0,05$ по сравнению со 2гр.; $^\circ$ - $p < 0,05$ по сравнению с данными до лечения.

При проведении терапии значительное снижение скорости реакции НАДФН-зависимой НР, возможно, было существенным фактором в уменьшении в крови детей с ООБ и РОБ цитотоксичного соединения, каким является ONO_2^- . У больных детей с ООБ по сравнению с данными до лечения уровень ONO_2^- был снижен после курса традиционного лечения на 37,9%, у больных с РОБ – на 47,4%. Однако этот показатель все же был выше данных в контроле на 20,0 и 33,3% (рис. 4.19).

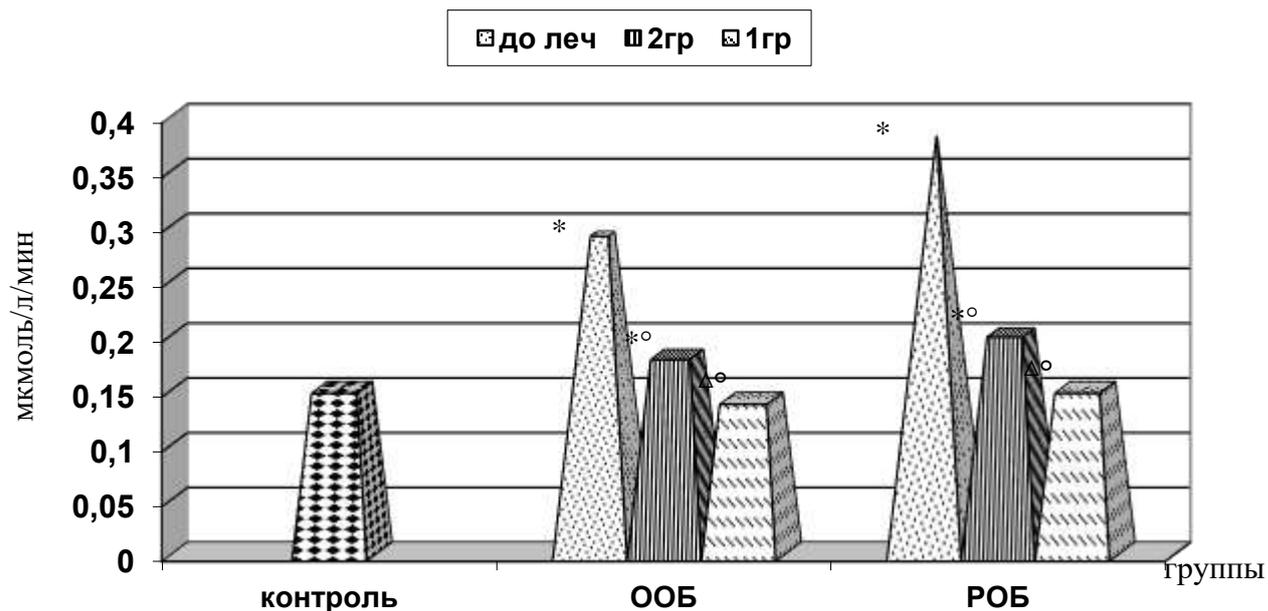


Рис. 4.19. Динамика уровня ONO_2^- в крови у детей с ООБ и РОБ в конце срока лечения в зависимости от метода проводимой терапии.

* - $p < 0,05$ по сравнению с контролем; Δ - $p < 0,05$ по сравнению со 2гр.; $^\circ$ - $p < 0,05$ по сравнению с данными до лечения.

Следовательно, проведенные исследования показали, что традиционная терапия является недостаточно эффективным методом для достижения полного восстановления до контрольных значений показателей, характеризующую NO-систему в крови больных детей с ООБ и РОБ. Это обосновывает поиск новых методов терапии.

В наших исследованиях с целью нормализации активности NO-системы назначали в курс традиционного лечения озонотерапию. Анализ полученных результатов исследований показал, что озонотерапия способствовала полному восстановлению до контрольных значений уровня NO в крови детей с ООБ и РОБ (рис. 4.16), скорости реакции НАДФН-зависимой НР (рис. 4.18), уровня ONO_2^- (рис. 4.19).

У детей, перенесших ООБ, активность NOS к концу курса озонотерапии восстановилась до контрольных значений, а у детей с РОБ она все еще была ниже на 14,7% (рис. 4.17).

Таким образом, анализ результатов исследований показал, что традиционный метод терапии способствует выраженному снижению в крови

больных детей с ООБ и РОБ уровня NO, активности НАДФН-зависимой НР, пероксинитрита (ONO_2^-), повышения активности NOS. Однако эти изменения в показателях NO-системы все же были статистически достоверно за пределами контрольных значений. Одновременно установлено, что озонотерапия является эффективным методом воздействия на NO-систему крови больных детей с ООБ и РОБ. Это проявляется потенцированием эффекта традиционной терапии, направленным на восстановление концентрации в крови детей с ООБ и РОБ NO, активации NOS, угнетения скорости реакции НАДФН-зависимой НР, уровня ONO_2^- .

Можно полагать, что важным фактором позитивных сдвигов в NO-системе крови после проведения традиционной терапии и озонотерапии у детей с ООБ и РОБ была нормализация цитокинов, играющих важную роль в ее регуляции. После озонотерапии у больных детей с ООБ и РОБ ранговый непараметрический коэффициент корреляции по Спирману между клиническими показателями и NO-системы исчезает ($p=0,06$, $p=0,79$), тогда как у 2-х (5%) детей с ООБ и 3-х (7,5%) детей с РОБ – сохраняется в пределах ($r=0,48$, $p=0,0037$ и $r=0,62$, $p=0,0051$). Следует отметить, что именно у этих детей в катамнезе через 3 и 6 месяцев выявлен рецидив ООБ и очередное обострение РОБ. Учитывая, что уровень цитокинов и показатели NO-ергической системы изменялись в течении всего периода бронхообструкции и под воздействием различных методов терапии, а также катамнестические данные, корреляционная их связь с клиническими параметрами симптомов заболевания обосновывает использование оценки степени изменения комплекса параметров провоспалительных цитокинов и NO-ергической системы для прогнозирования заболевания, дополнительных критериев эффективности терапии и дифференциальной диагностики.

Таким образом, полученные результаты исследования свидетельствуют, что в основе важных причин в развитии клинических синдромов ООБ и РОБ лежит, наряду с некоторыми другими причинами, нарушение цитокинового статуса и активности NO-синтазного механизма. Проведенные клинические

исследования показали, что важным патогенетическим звеном в развитии у детей ООБ и РОБ являются взаимосвязанные между собой процессы нарушений NO-системы и цитокинового каскада. Восстановление до контрольных значений процессов нарушений NO-системы и цитокинов в крови больных детей с ООБ и РОБ закономерно ведут к уменьшению и даже полному исчезновению симптомов бронхообструкции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выполненный комплекс клинических, бронхолегочных, биохимических, иммунологических исследований, оценка состояния NO-системы в сыворотке крови детей 3 – 7 летнего возраста с ООБ и РОБ, возникающих на фоне ОРИ и других этиопатогенетических факторов, свидетельствует о недостаточности проводимой терапии и, как следствие, прогрессировании степени тяжести течения заболевания. Дети поступали на стационарное лечение со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания после безуспешной амбулаторной терапии, в «запущенном» состоянии. Все это обуславливало проведение неординарных, альтернативных методов лечения. Выбор был сделан на возможность использования нетрадиционного метода коррекции – озонотерапии, которая широко назначается в Республике Узбекистан при острой пневмонии, осложненной эндотоксикозом, нейротоксикозе у детей раннего возраста. Критериями попытки использования озонотерапии были как безуспешность общепринятого лечения, прогрессирование тяжести синдрома бронхиальной обструкции, так и нарастающая угроза для жизни ребенка.

Можно предположить, что в патогенезе прогрессирования тяжести синдрома бронхиальной обструкции среди наблюдавшихся нами детей с ООБ и РОБ, участвуют не только факторы ОРИ, но и внутренние метаболические системы, в которых значительную роль играют повышенная активность цитокинов и дисбаланс в NO-системе. Анализ результатов исследований показал, что тяжесть клинического течения заболевания у детей с ООБ и РОБ в значительной мере обусловлена степенью повышения уровня провосполительных цитокинов крови, таких как: ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО α .

У больных детей с РОБ их уровень в сыворотке крови, оказывается, существенно выше, чем у больных детей с ООБ. Это вполне объясняется особенностями развития РОБ. Вследствие недостаточной успешности проводимой терапии, в подавляющем большинстве случаев (у 90,7% в

дебюте), заболевание протекает по типу ООБ, эпизоды которого повторяются в течение 1–2, и более 4-х недель. В этих условиях, вследствие напряжения иммунной системы, повышается неспецифическая защита респираторного тракта и организма в целом, к которой также относят эндогенный NO. Нарастание концентрации эндогенного NO в респираторном тракте направлено, прежде всего, на токсическое действие, губительно влияющее на бактерии, вирусы, паразиты, но одновременно приводящее к расширению бронхов и вазодилатации, в целях увеличения бронхиальной проходимости и вентиляционно-перфузионных отношений, усиление процессов микроциркуляции в легких. Результаты наших исследований показали, что в крови больных детей с ООБ и РОБ нарастание основных стабильных метаболитов NO происходит на фоне повышения активности маркера iNOS – НАДФН-зависимой НР, увеличения уровня ONO_2^- и угнетения эндотелиальной NOS. Вместе с тем, как следует из литературных источников последних лет, цитокины воспаления стимулируют синтез NO в респираторном тракте посредством индукции iNOS. Известно, что цитокин индуцированная форма NO оказывает прямое токсическое действие на эндотелиальные клетки бронхов, сосудов, провоцирует процессы интерстициального роста и фиброза, усиливает процессы бронхоконстрикции, вазоспазма, оказывает отрицательное действие на миокард, вызывает геометрическое ремоделирование сердца.

У больных детей с РОБ выявленный дисбаланс в NO-системе сыворотки крови значительно больше, чем у детей с ООБ. Возможно, это определяет особенности проявляемых различий в клиническом течении бронхообструктивного синдрома у детей с ООБ и РОБ. Можно полагать, что клиническая симптоматика развития бронхообструктивного синдрома у детей с ООБ и РОБ связана не только с увеличением уровня NO в сыворотке крови, но и с повышением концентрации ONO_2^- . В настоящее время установлено, что патогенетическим фактором деструкции мембран и гибели клеток является ONO_2^- . Поэтому, определение в крови, наряду с

общепринятыми лабораторными показателями, NO и ONO₂⁻ у больных детей с ООБ и РОБ, может служить важным прогностическим критерием оценки дисфункции эндотелия как в организме в целом, так и в бронхиальном тракте легких в частности.

Следует подчеркнуть, что со снижением уровня ONO₂⁻ связывают достижение терапевтического эффекта при ряде патологических состояний, развившихся в легких, например, при бронхиальной астме, острых и затяжных пневмониях, туберкулезе, легочной гипертензии, септическом шоке. К сожалению, применяемые методы терапии малоэффективны в плане влияния на NO-систему в организме больных детей с ООБ и РОБ. Недостающим, восполняющим этот «пробел», эффектом обладает метод озонотерапии. Озонотерапия проявляется, в основном, подавлением активности iNOS, высвобождением фактора некроза опухоли (TNF α), стимулированием выработки β -интерферона (iNF- β) и повышением активности натуральных киллеров (NK). Важным свойством озонотерапии является связывание и детоксикация ONO₂⁻, образование нитрозилированных комплексов при избытке в тканях NO, ускоренное выведение последнего через почки в виде токсичных соединений NO₂⁻ и NO₃⁻ - конечных продуктов метаболизма NO. В настоящее время, озонотерапия известна как качественный эффективный метод лечения тяжелых инфекционных заболеваний, токсических поражений при расстройствах микроциркуляции. Применение озона улучшает кислородный обмен в клетках, приводит к высоким иммуномодулирующим и бактерицидным эффектам, оказывает противогипоксическое действие. Респираторные эффекты озона проявляются повышением минутной вентиляции легких, дыхательного объема, восстановлением проходимости дыхательных путей. У детей с нарушением дыхания озонированные растворы, вводимые инфузионно, улучшают функции внешнего дыхания и функции сердца. Таким образом, озонированные растворы воздействуют на основные звенья патогенеза хронических бронхолегочных заболеваний. Все

это, несомненно, особенно важно при лечении больных детей с ООБ и РОБ. Стоит отметить, что озонотерапию лучше использовать в тех случаях, когда имеются признаки толерантности к проводимой общепринятой терапии у детей, страдающих бронхолегочной патологией. Имеются убедительные факты, что озонотерапия повышает эффективность традиционной терапии, предотвращает развитие токсических и побочных явлений, вызываемых целым рядом лекарственных средств, снижает толерантность бактерий и вирусов к антибиотикам. Кроме того, озонотерапия оказывает системное воздействие на организм, метаболические процессы в тканях, в том числе лечение и профилактику тканевой и гипоксической гипоксии – то есть на универсальные патогенетические звенья развития бронхообструктивного процесса в дыхательной системе. В связи с этим, являлось важным оценить лечебную эффективность метода озонотерапии, выявить особенности ее действия, определить ее место в комплексном лечении больных детей с ООБ и РОБ.

Проведенные комплексные исследования показали, что назначение в курс лечения внутривенных инфузий водного раствора озона уже после первых суток приводит к улучшению клинического течения заболевания. У больных детей с ООБ и РОБ имело место более раннее, чем у детей с традиционным лечением, исчезновение лихорадки, прекращение выделений из носа и кашля, устранение симптомов интоксикации, гиперемии слизистой оболочки ротоглотки, одышки, хрипов и жесткого дыхания в легких. Одновременно отмечено улучшение в показателях цитокинового статуса, что подтверждалось снижением в сыворотке крови провоспалительных цитокинов - ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, β НО α . Со снижением уровня этих цитокинов мы связываем устранение таких клинических симптомов заболевания, особенно у детей с РОБ, как сухой кашель, субфебрильная температура, адинамия, лейкоцитоз, снижение СОЭ, уровня С-реактивного белка. При физикальном обследовании это проявлялось исчезновением свистящих, гудящих сухих и влажных хрипов, затяжного бронхиального

дыхания. Механизм исчезновения основных симптомов заболевания у детей с ООБ и РОБ, по-видимому, был обусловлен модулирующим эффектом озона на экспрессию исследованных интерлейкинов и, связанное с этим, улучшение энергетического резерва в легочной ткани, и, возможно, созданием условий для снижения гипоксии в бронхоальвеолярной системе, минимизации гиперкапнии, разжижении консистенции бронхиального секрета, ликвидации множества имевшихся эмболий в мелких легочных сосудах, предотвращении развития ДВС-синдрома.

Важное место в механизме раннего улучшения и клинического выздоровления детей с РОБ и ООБ при назначении им в комплексную терапию озона, было связано с его специфическим воздействием на нейтрофильный хемотаксический фактор, вызывающий трансэндотелиальную миграцию, повышение уровня цитоплазматического кальция, ответственных за реактивный кислородный метаболизм и нейтрофильную деградацию. Восстановление до уровня контроля ИЛ-1 β и ИЛ-6 было важным фактором торможения секретируемых Т-клетками антител, клетками-продуцентами, фибробластами, макрофагами, моноцитами, клетками сосудистого эндотелия белков острой фазы воспаления, которые опосредуют лихорадочный ответ на эндотоксемию. Вместе с тем известно, что сам озон обладает свойством обезвреживать продукты жизнедеятельности бактерий и вирусов, вырабатываемые ими эндотоксины. Детоксикация интерлейкинов – токсинов эндогенного и экзогенного происхождения осуществляется путем стимулирования клетками эндотелия NO путем экспрессии iNOS. В связи с этим можно полагать, что более выраженное снижение интерлейкинов в крови больных детей с ООБ и РОБ в ранние сроки их лечения при назначении озона явилось одной из важных причин снижения активности НАДФН-зависимой НР, как одного из маркеров iNOS. Вместе с тем, в литературе появились сведения, что озон, воздействуя на эндотелиальную клетку, стимулирует eNOS и реципрокно ингибирует iNOS, а также разлагает ONO_2^- до NO и NO_3^- - менее токсичные

для организма соединения. Этот механизм больше связан с активацией озоном фермента супероксиддисмутазы – участвующего в детоксикации супероксиданион-радикала кислорода (O_2^-), который в условиях тканевой гипоксии и высокой в ней концентрации NO образует ONO_2^- . Снижение концентрации ONO_2^- , активности НАДФН-зависимой НР, экспрессия NO создают условия восстановления активности eNOS – одного из главных компонентов регуляции эндотелиальной системы тонуса сосудов, сосудистой трофики и тканевого обмена с более ранним восстановлением NO-системы до уровня контроля при проведении озонотерапии. Это, вероятно, вызвано снижением токсического действия экспрессии ONO_2^- , NO на миокард, как следствие снижения отрицательного инотропного их действия на сердечную мышцу, улучшения ее деятельности, устранения одышки, восстановления частоты сердечных сокращений. Под действием озона восстановление NO-системы в организме больных детей с ООБ и РОБ, можно полагать, явилось важным фактором нормализации сосудистой проницаемости, уменьшения воспалительного отека, формирования и пролонгирования повышенной бронхоконстрикторной активности мышечного аппарата бронхов и воспалительной клеточной инфильтрации слизистой оболочки бронхиального дерева. Кроме того, нормализация уровня NO вследствие снижения стимулирования его образования под действием iNOS и цитокинов может увеличиваться активность eNOS и расти пул растворимой гуанилатциклазы, приводить к восстановлению соотношения цАМФ/цГМФ и, тем самым, снижать активацию адренорецепторов, обуславливающих констрикцию воздухоносных путей, снижение резистентности мембранных структур и восстановление их функций. Из установленного нами, традиционное комплексное лечение больных детей с ООБ и РОБ даже по завершению терапии не приводит к восстановлению до контрольных значений исследуемых показателей цитокинового статуса и NO-системы крови.

Вместе с тем, наши данные о характере динамики изученных параметров

цитокинов и NO-системы на фоне традиционной терапии больных детей с ООБ и РОБ позволяют говорить о том, что комбинация базисного лечения с озонотерапией обладает возможностью не только улучшить состояние цитокинового статуса, но и восстановить функциональную активность NO-системы и, тем самым, повысить эффективность лечения больных детей с ООБ и РОБ.

Резюмируя, следует подчеркнуть, что из полученных результатов логично следует заключение о патогенетически обоснованной необходимости включения в традиционное лечение детей с тяжелыми формами ООБ и РОБ, курсовую озонотерапию. Предлагаемый способ озонотерапии детям с тяжелыми формами ООБ и РОБ следует считать эффективным, поскольку он сокращает сроки клинического течения заболевания, каскад иммунологических и биохимических реакций, лежащих в основе патогенеза ООБ и РОБ. Назначение озонотерапии является безопасным, хорошо переносится больными детьми с ООБ и РОБ и не приводит к развитию побочных и токсических эффектов.

Таким образом, в основе формирования клинической симптоматики ООБ и РОБ у детей лежит возникновение инфекционного и аллергического воспаления в стенке бронхов, развитие которого связано с особенностями цитокинового статуса и степени нарушения NO-системы, обеспечения состояния эндотелиальной функции в бронхах, микроциркуляторном русле бронхоальвеолярной системы легких. Применение озонотерапии у детей с ООБ и РОБ способствует модуляции цитокинового статуса, восстановлению нарушенной NO-системы в крови больных детей с бронхообструктивным синдромом.

Следовательно, высокая эффективность и безопасность озонотерапии позволяют рекомендовать данный метод в комплексном лечении ООБ и РОБ у детей.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Азимов Р.К., Комарин А.С. Патофизиология обмена азота: Метод. реком. – Ташкент, 2005. - 29 с.
2. Алейников С.О., Чучалин А.Г. Респираторные эффекты озона //Пульмонолог. - 1997. - №3. - С. 81-91.
3. Алферов В.П., Сидорова Т.А., Осипова Н.А. Обструкция бронхов у детей // Рос. семейный врач. - 2003. - №1. - С. 16-22.
4. Аляви А.Л., Курбанова Г.А. Состояние обмена оксида азота при включении N-ацетилцистеина в комплексную терапию больных внебольничной пневмонией //Проблемы туберкулёза и болезней легких, 2007. - №9. - С. 20-24.
5. Балаболкин И.И. Бронхиальная астма у детей // Библиотека практического врача. - М., 2003. - С. 151-175.
6. Балаболкин И.И. Вирусная инфекция и бронхиальная астма у детей //Воен.-мед. журн. - 2006. - № 3. - С. 38-40.
7. Банержи А. Медицинская статистика понятным языком: вводный курс /Пер. с англ. Под ред. В.П.Леонова. – М.: Практическая медицина, 2007. – 287 с.
8. Башкина О.А. Эффект лечения рецидивирующего бронхита у детей комбинированными интерфероновыми препаратами при различных путях аппликации //Журн. микробиол. и эпидемиол. и иммунобиол. - М., 2005. -№3. - С. 99-102.
9. Белушкина Н.Н., Северин С.Е. Молекулярные основы патологии апоптоза // Арх. пат. - 2001. - №1. - С. 51-60.
10. Белянин И.И. Снижение устойчивости полирезистентных микобактерий к изониазиду при лечении экспериментального туберкулеза озоном и изониазидом //Журн. микробиол. - 2004. - №3. - С. 95-98.
11. Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика. Национальная программа. - М.: Издательский дом «Русский врач», 2006.-2-е изд.-298 с.

12. Вавилова Т.П., Петрович Ю.А. Определение активности нитратредуктазы в смешанной слюне // Вопр. мед. химии. - 1991. - №2.- С. 69-74.
13. Ванин А.Ф. Оксид азота в биологии: история, состояние и перспективы исследований // Биохим.-1998.-Т. 63, вып. 7.- С. 867-869.
14. Величковский Б.Т. Свободнорадикальное окисление как звено срочной и долговременной адаптации организма и факторы окружающей среды //Вестн. РАМН. – 2001. - №6. – С. 45-53.
15. Викторов И.В. Роль азота и других свободных радикалов в ишемической патологии мозга //Вестн. РАМН. – 2000. - №4. – С. 5-10.
16. Виноградов Н.А. Многоликая окись азота // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол.-1997.-№ 2.- С. 6-11.
17. Виферон: Руководство для врачей / Малиновская В.В., Деленян Н.В., Ариненко Р.Ю. и др.- М., 2006.
18. Вознесенский Н.А., Чучалин А.Г., Антонов Н.С. Окись азота и легкие // Пульмонол.-1998.-№ 2.- С. 6-10.
19. Вопросы фармакоэкономики при лечении хронического обструктивного бронхита /И.В.Лещенко, В.Р.Лившиц, Романовских и др. // Тер. архив. - 2002. - №3. - С. 38-40.
20. Газин И.К. Патология иммунитета у больных сахарным диабетом, осложненным гнойно-некротическими поражениями нижних конечностей и коррекция при традиционном лечении и озонотерапии //Иммунол. – 2008. - №1. – С. 28-30.
21. Гельцер Б.И., Бродская Т.А. Функциональное состояние сосудистого эндотелия у больных внебольничной пневмонией // Клин. мед.-2005.-№ 7.- С. 19-24.
22. Гельцер Б.И., Бродская Т.А., Невзорова В.А. Артериальная ригидность и хроническая обструктивная болезнь легких: патофизиологические взаимосвязи и клиническое значение // Тер. архив. – 2008. - №11. – С. 89-94.
23. Генерация оксида азота лейкоцитами и тромбоцитами крови у больных

бронхиальной астмой / Н.Р. Палеев, Т.В. Стоцкая, П.П. Голиков, Н.Ю.Николаев // Клин. мед. - 2003. - С.25-27.

24. Геппе Н.А., Селиверстова Н.А., Утюшева М.Г. Применение биопарокса для лечения острых респираторных заболеваний у детей с бронхиальной астмой и обструктивным бронхитом // Педиатр.-2007.-№ 1.- С. 89-93.

25. Герасимов И.Г. Неоднородность нейтрофилов в фагоцитозе и респираторном взрыве //Клин. лаб. диагностика. – 2004. - №6. – С. 34-36.

26. Гиперактивность дыхательных путей при бронхиальной астме / И.А. Деев, И.В. Петрова, Е.Г.Кармалита и др. // Бюл. Сиб. мед.-2002.-№ 4.- С. 65-74.

27. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких / Пер. с англ.; Под ред. А.Г.Чучалина.-М.: Издательский дом «Атмосфера», 2007.-96 с.

28. Гранитов В.М. Герпесвирусные инфекции.-Н.Новгород, 2001.-80 с.

29. Григлевски Р.Е. Участие свободных радикалов в преобразованиях эндотелиального простаглицина и окиси азота // Нов. фарм. и мед. - 1997. - №1. - С. 2-8.

30. Гринхальх Т. Основы доказательной медицины /Пер. с англ. – М.: ГЭОТАР-МЕД. – 2004. – 240 с.

31. Гуревич М.А., Стуров Н.В. Дефицит оксида азота и поддержание сосудистого гомеостаза: роль мононитратов и проблемы цитопротекции //Трудный пациент. – 2006. – Т.4, №3. – С. 30-35.

32. Джубатова Р.С., Умарова З.С. Факторы, определяющие развитие хронических бронхолегочных заболеваний у детей //Центрально-азиатский мед.журн. – 2001. - №4-5. – С. 236-239.

33. Дисфункция эндотелия и болезни органов дыхания / Т.А.Бродская, В.А.Невзорова, Б.И.Гельцер, Е.В. Моткина // Тер. арх.-2007.-№ 3.- С. 76-84.

34. Дунбаева А.А., Байзанова Г.Т. Влияние озона на чувствительность микроорганизмов к антибиотикам //Стоматол. – 2003. - №2. – С. 36-38.

35. Ершов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул

до лекарств).-М.: ГЕОТАР-медиа, 2005, №3.- С.12-18.

36. Загретдинова Р.М., Лучкин А.И. Озоно-кислородная терапия в лечение токсикодермий // Вестн. последиплом. мед. образования.-2002.-№ 4.- С. 3-4.

37. Закирова У.И., Каримджанов И.А. Дифференцированная реабилитация детей с рецидивирующим бронхитом, Монография, Ташкент 2021, 201стр

38. Защитные и повреждающие действия эффекты периодической гипоксии: роль оксида азота / Е.Б.Манухина, Х.Ф. Дауни, Р.Т.Маллет, И.Ю.Малышев // Вестн. РАМН.- 2007.- №2.- С. 25-33.

39. Зенков Н.К., Меньшиков Е.Б., Реутов В.П. NO-синтазы в норме и при патологии различного генеза //Вестн. РАМН. - 2000.- №4.- С.30-34.

40. Змызговой О.Л., Максимова В.А. Клинические аспекты озонотерапии.- С., 2003.-265 с.

41. Значение системы мононуклеарных фагоцитов при рецидивирующем крупе у детей / А.А.Щербакова, Ф.С.Харламова, О.В.Кладова, В.Ф.Учайкин // Педиатр.-2002.-№ 5.- С. 10-16.

42. Иванов О.Л., Кошелева И.В. Озонотерапия в дерматологии (обзор литературы) // Рос. журн. кож. и вен. заболевания.-2000.-№ 4.- С. 37-45.

43. Ивашкин В. Г., Драпкина О.М. Оксид азота в регуляции функциональной активности физиологических систем //Рос.журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. - 2000. - №4. - С. 16-21.

44. Ивашкин В.Г., Горбатенкова С.В., Драпкина О.М. Особенности синтеза оксида азота у больных с хронической сердечной недостаточностью // Клин. мед. -2004. - №2. - С.20-23.

45. Идов И.Э. Аспекты применения озона в медицине // Анест. и реаниматол.-1997.-№ 1.- С. 90-95.

46. Иммунокорректирующая и противовирусная терапия персистирующей герпетической инфекции у детей с рецидивирующими крупом и обструктивным бронхитом / Ф.С.Харламова, Т.П.Легкоева, Л.И.Фельдфике и др. // Педиатр.-2007.-№ 4. - С. 73-79.

47. Иммунологический мониторинг больных хроническим бронхитом в

динамике восстановительной иммунореабилитации / Т.А.Славянскля, Р.И.Сепиашвили, М.И.Вишняков, М.В.Чихладзе //Международ. журн. иммунореабил. – 1999. - №11. – С. 70-79.

48. Иммунореабилитация детей раннего возраста с цитомегаловирусной инфекцией, протекающей с синдромом бронхиальной обструкций /В.К.Котлуков, Л.Г.Кузьменко, Б.М.Блохин и др. //Педиатр. – 2007. – Т.86, №1. – С. 45-52.

49. Исаков А.М. Применение озона и лазеротерапии в лечении бронхоэктазий у детей: Автореф. дис. ...к.м.н. – Ташкент, 2006. – 22 с.

50. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике: В 2т.Т.2. – 2-е изд. – Мед.:Беларусь, 2002. – 463 с.

51. Каримджанов И.А., Юсупова Г.А. Рецидивирующие бронхиты у детей: патогенетические аспекты, особенности течения и лечения, Ташкент, 2020, 153с.

52. Кароли Н.А., Ребров А.П. Роль эндотелина в развитии легочной гипертензии у больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких // Клин. мед.-2004.-№ 8.- С. 8-14.

53. Кароли Н.А., Ребров А.П. Эндотелиальная дисфункция и ее клиническое значение у больных хронической обструктивной болезнью легких. //Клин, мед.- 2005. - №9. – С. 10-16.

54. Кетлинский С.А. Современные аспекты изучения цитокинов // Rus. J. Immunol. -1999. – Vol.4, №1. – Р. 46-52.

55. Кладова О.В. Патогенетическое обоснование виферонотерапии при рецидивирующем крупе у детей // Человек и лекарство: Тез. докл. 8-го Рос. нац. конгресса.-М., 2001.- С. 271.

56. Кладова О.В. Эффективное лечение синдрома крупа с помощью иммуномодулятора Генон // Педиатр.-2002.-№ 2.- С. 86-88.

57. Клинические и патогенетические особенности разных вариантов хронического бронхита у детей / М.О.Смирнова, Н.Н.Розинова, М.В.Костюченко и др. // Рос. вестн. перинатол. и педиатр.-2004.-№ 3.- С. 14-

- 17.
58. Клинические и фармакоэкономические аспекты оказания неотложной помощи детям с острой обструкцией дыхательных путей / С.А.Царькова, Т.В.Тюрина, Ф.Д.Ваисов, А.В.Бушуев // Скорая мед. помощь.-2004.-№ 1.- С. 45-47.
59. Комплексное влияние химио- и озонотерапии на иммунный статус больных деструктивным туберкулезом легких /И.Л.Платонова, Г.А.Иванов, Е.И.Писаренко и др. //Пробл.туберкулеза. – 2008. - №2. – С. 20-23.
60. Критерии оценки дисфункции эндотелия артерий и пути ее коррекции /Т.А.Пушкарева, Л.Б.Корякина, А.А.Рунович и др. //Клин. лаб. диагн. -2008. - №6. - С. 3-7.
61. Кургалюк Н.Н. Оксид азота как фактор адаптационной защиты при гипоксии //Усп. физ. наук. - 2002. – Т.33, №4. – С. 65-79.
62. Ландышев С.Ю. Факторы риска и молекулярно-клеточные механизмы затяжного течения пневмонии // Тер. арх.-1998.-№ 3.- С. 41-44.
63. Лапина И.М., Синельникова И.В. Озонотерапия в офтальмологии // Вестн. офтальмол.-1998.-№ 6.- С. 51-53.
64. Ларюшкина Р.М., Рывкин А.И., Решетова Т.Г. Хронобиологический мониторинг респираторной и метаболической активности легких при рецидивирующем бронхите у детей //Педиатр. – 2001. - №6. – С. 4-7.
65. Ленева И.А. Особенности вирусспецифического действия препарата Арбидол // Арбидол: новые данные.-М., 2004.- С. 3-8.
66. Ливерко И.В. Озонотерапия в коррекции нарушений кислородного баланса тканей у больных бронхиальной астмой с сопряженными нарушениями углеводного обмена // Вестн. Ассоц. пульмонологов Центр. Азии.-2006.-Вып. 9 (№ 1-4).- С. 66-71.
67. Локшина Э.Э., Зайцева О.В. Маркеры аллергического воспаления у детей из группы высокого риска по развитию бронхиальной астмы // Педиатр.-2006.-№ 4.- С. 94-97.
68. Лукьянова Л.Д. Роль биоэнергетических нарушений в патогенезе

гипоксии /Пат.физиол. и эксп. тер. - 2004. - №2. - С.2-11.

69. Лукьянова Е.М. Нефротоксичность антибиотиков //Качественная клиническая практика. – 2002. - №2. – С. 53-63.

70. Любимова О.И. Патогенетическое и клиническое значение различных вариантов иммунного ответа при бронхиальной астме у детей (обзор литературы) // Рос. вестн. перинатол. и педиатр.-2001.-№ 1.- С. 39-42.

71. Мазур Н.А. Дисфункция эндотелия, монооксид азота и ишемическая болезнь сердца // Тер. арх. - 2003. - №3. - С. 84-86.

72. Мазур Н.А. Терапия больных хронической ишемической болезнью сердца и реальное состояние проблемы в практическом здравоохранении // Клин.мед-2007.-№8.- С. 19-25.

73. Макарова З.С., Доскин В.А., Малиновская В.В. Эффективность применения мази виферон при реабилитации часто болеющих детей // Леч. Врач.-2006.-№ 1.- С.86-87.

74. Максимов В.А., Чернышев А.Л., Каратаев С.Д. Озонотерапия.-М., 1998.-169 с.

75. Малышев И.Ю. Введение в биохимию оксида азота. Роль оксида азота в регуляции основных систем организма // Рос.журн. гастроэнтерол., гепатол. колопроктол. - 1997. - №1. - С.49-.55.

76. Манухина Е.Б., Малышев И.Ю., Архипенко Ю.В. Оксид азота в сердечно-сосудистой системе: роль в адаптационной защиты /Вест. РАМН. - 2000. - №4.- С. 16-21.

77. Марков Х.М. Молекулярные механизмы дисфункции сосудистого эндотелия // Кардиол.-2005.-№12.- С.62-72.

78. Масленников О.В., Конторщикова К.Н. Озонотерапия: Внутренние болезни: Пособие.-Н. Новгород, 1995.- С. 7-11.

79. Медицинские проблемы оценки экспозиции озона / М.М.Соколов, Т.Е.Науменко, Т.Д.Гриценко и др. // Гиг. и сан. – 2006. - №1. – С. 51-53.

80. Механизмы течения рецидивирующего бронхита у детей / А.И.Рывкин, Н.С. Побединская, Р.М. Ларошенко и др. // Педиатр.-2001.-№ 1.- С. 8-13.

81. Мизерницкий Ю.Л. Бронхообструктивный синдром при ОРВИ у детей раннего возраста: дифференциальный диагноз в педиатрической практике // Пульмонология детского возраста: проблемы и решения; Под ред. Ю.Л.Мизерницкого, А.Д.Царегородцева.-М., 2002.-Вып. 2.- С. 102-109.
82. Моткина Е.В., Невзорова В.А. Функциональное состояние сосудистого эндотелия и хроническое воспаление при ХОБЛ//Тихоокеан. мед. журн. – 2005. - №2. – С. 34-37.
83. Назаренко И.М., Кузьменко Л.Г., Петрук Н.И. Особенности фагоцитоза, иммунного и интерферонового статуса у детей раннего возраста с рецидивирующим обструктивным бронхитом // Педиатр.-2001.-№ 5.- С. 20-27.
84. Невзорова В.А., Гельцер Б.И. Окись азота и гемодинамика легких // Пульмонология.-1997.-№ 2.- С. 80-85.
85. Нестерова И.В. Низко-, средне- и высокодозовая терапия рекомбинантным интерфероном α_{2b} (вифероном) при вторичных иммунодефицитных состояниях, сопровождающихся синдромом упорно-рецидивирующей вирусной инфекции // Аллергол. и иммунол.-2000.-№ 3.- С. 70-79.
86. Нестерова И.В., Колесникова И.В. Цитокиновая регуляция и функционирующая система нейтрофильных гранулоцитов //Гематол. и трансфузиол. – 1999. – Т.44, №2. – С. 43-47.
87. Никулин Н.К., Битина О.А., Филиппова Л.И. Инъекционная озонотерапия в лечении осложненных форм розацеа и угревой сыпи // Вестн. последипломного мед. образования.-2004.-№ 3-4.- С. 49-50.
88. Нитроксидсинтаза поврежденного чувствительного нейрона / П.А. Мотавкин, Ю.А. Шуматова, Н.А. Андреева, В.Ф. Баранов // Бюл. экспер. биол.-1999.-Т. 128, № 10.- С. 463-465.
89. Ниязова М.Т. Состояние вегетативных и энергозависимых механизмов при различных вариантах рецидивирующих обструктивных бронхитов у детей раннего возраста: научное издание / М.Т. Ниязова, А.Р. Исраилов //

Педиатр. – Т., 2005. - №1. – С. 24-26.

90. Озон и методы эффективной терапии в медицине // Исхаков А.М.- Реаниматология и интенсивная терапия. Анестезиология: Тез. докл 4-й Всеросю науч.-практ. конф.-Н. Новгород, 2000.-№ 4.- С. 33-34.

91. Оксид азота и перекисное окисление липидов как факторы эндогенной интоксикации при неотложных состояниях / П.П.Голиков, Н.Ю.Николаев, И.А.Гавриленко и др. // Пат. физиол.-2000.-№ 2.- С. 6-9.

92. Определение метаболитов оксида азота в конденсате выдыхаемого воздуха как способ оценки NOреактивности дыхательных путей у больных бронхиальной астмой / Б.И.Гельцер, Е.Е. Петешова, Е.А.Кочеткова, Е.В.Елисеева // Тер. арх.-2003.-№ 10.- С. 12-18.

93. Основные принципы и тактика озонотерапии: Пособие для врачей под ред. А.М. Абубакировой.-М., 2001.-193 с.

94. Оценка тяжести течения хронического бронхита у детей / Е.В.Бойцова, А.В.Богданова, Н.Г.Яковлева и др. // Педиатр.-2001.-№ 5.- С. 25-30.

95. Павлушенко Е.В. Влияние факторов риска на развитие респираторной патологии у детей – прямых потомков больных бронхиальной астмой и хроническим бронхитом // Педиатр. - 2002.-№ 5.- С. 15-20.

96. Перетягин С.П. Озонотерапия: Метод. рекомендации.- Н. Новгород, 1996.-16 с.

97. Пестряков Е.В., Яковлева И.И., Мороз В.В. Патофизиологические механизмы острого паренхиматозного повреждения легких у больных с сепсисом и септическим шоком // Анест. и реаниматол.-2003.-№ 6.- С. 65-72.

98. Петрий В.В. Первый опыт применения озонотерапии в лечении ишемической болезни сердца // Рос. мед. журн.-1999.-№ 3.- С. 43-45.

99. Петрова С.И. Применение эреспала при лечении бронхолегочных заболеваний у детей /С.И.Петрова, Я.В.Панютина, Т.Ф.Умеркулова и др. //Леч. врач. – 2000. - №8. – С. 54-56.

100. Петрук Н.И. Состояние иммунной системы у детей раннего возраста с

рецидивирующими заболеваниями органов дыхания // Вестн. РУДН.-1999.-№ 2.- С. 67-72.

101. Погорецкая С.А., Файзуллина Р.М., Сибиряк С.В. Клинико-иммунологические аспекты бронхообструктивного синдрома у детей в остром периоде респираторного синдрома // Аллерголог.-2002.-№ 3.- С. 18-22.

102. Покровский В.И., Виноградов Н.А. Оксид азота, его физиологические и патофизиологические свойства // Тер. арх.-2005.-№ 1.- С. 82-87.

103. Постников С.С. Токсические эффекты антибиотиков // Педиатр.-2008.-№ 2.- С. 111-117.

104. Применение медицинского озона в клинике акушерства и гинекологии / А.М. Абубакирова, Т.А. Федорова, Т.С.Фотеева и др. // Акуш. и гин.-2002.-№ 1.- С. 54-57.

105. Применение тимогена у детей раннего и дошкольного возраста с острым обструктивным бронхитом и бронхиальной астмой на фоне острых респираторных инфекций / А.Р.Тихомирова, Ф.П.Романюк, Т.А.Сидорова и др. // Педиатр.-2008.-№ 4.- С. 45-51.

106. Профилактика, лечение и реабилитация детей с хронической бронхолегочной патологией // Ф.М.Шамсиев, М.М.Хайдарова, Р.А.Мусажанова и др. // Вестн. врача.-2007.-№ 1.- С. 65-66.

107. Разваляева О.В. Эффективность озонотерапии при комплексном лечении ревматоидного артрита // Человек и лекарство: Тез. докл. 10-го Рос. нац. конгресса.-М., 2003.- С. 127.

108. Регуляторная роль митохондриальной дисфункции при гипоксии её взаимодействие с транскрипционной активностью /Л.Д.Лукьянова, А.М.Дудченко, Т.А.Цыбина, Э.Л.Германова //Вестн.РАМН. - 2007. - №2. - С.3-15.

109. Результаты эндоскопического обследования детей с синдромом рецидивирующей бронхиальной обструкции / Н.А.Тюрин, В.А.Бычков, Л.Г. Кузьменко, В.В.Бирюкова // Педиатр.-2005.-№ 4.- С. 28-32.

110. Респираторное влаговыведение и значение его исследования в пульмонологии / Б.И.Гельцер, Л.Е.Кривенко, В.А.Невзорова, П.А.Лукьянов // Тер. арх.-2000.-№ 3.- С. 46-50.
111. Реутов В.П. Медико-биологические аспекты циклов оксида азота и супероксидного аниона-радикала // Вестн. РАМН.-2000.-№4.- С.35-40.
112. Рикельми П., Франзини М., Вальденаси Л. Озоно-кислородная терапия / Пер. с итал.-Павиа-Бергамо, 1995.-188 с.
113. Ройт А., Болстофф Дж., Мейл Д. Иммунология / Пер. с англ.-М.: Мир, 2000.- С. 215.
114. Роль неадренергической нехолинергической нервной системы в патогенезе бронхиальной астмы / А.Суров, Ю.С.Ландышев, Е.Л.Лазуткина, В.Воллшлегер // Тер. арх.-2008.-№ 3.- С. 90-95.
115. Роль оксида азота в адаптации к гипоксии у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких / В.И. Блажко, В.В. Ефимов, Т.Н. Бондарь, И.И.Талалай // Укр. тер. журн.-2005.-№ 2.- С. 52-55.
116. Роль оксида азота и эндотелиальной дисфункции в генезе респираторных нарушений при бронхиальной астме у детей / А.И.Рывкин, Е.Н.Андрианова, Т.Г.Решетова, Н.С. Побединская // Педиатр .-2003.-№ 6.- С. 13-17.
117. Руда М.М., Парфенова Е.В., Карпов Ю.А. Предшественники эндотелиальных клеток: роль в восстановлении функции эндотелия и перспективы терапевтического применения //Кардиол. – 2008,№2.- С.66-73.
118. Руссова М.Р. Применение озона в акушерстве и гинекологии // Акуш. и гин.-2003.-№ 4.- С. 4-7.
119. Рябов Г.А., Азизов Ю.М. Роль оксида азота как регулятора клеточных процессов при формировании полиорганной недостаточности // Анест. реаниматол. - 2001 . - № 1 . - С.8-13.
120. Сарычева Е.Г., Голосова Т.Г. Антирефлюксная терапия при рецидивирующих бронхолегочных заболеваниях у детей // Педиатрия.-2002.-№ 5.- С. 34-37.

121. Северина И.С. Растворимая гуанилатциклаза в молекулярном механизме физиологических эффекторов оксида азота // Биохим.-1998.-Т. 63, вып. 7.- С. 939-947.
122. Северина И.С., Бусыгина О.Г., Пятакова Н.В. Активация растворимой гуанилатциклазы новыми донорами NO как основа направленного поиска новых эффекторных вазодилататоров и антиагрегантов // Вестн. РАМН.-2000.-№ 4.- С. 25-34.
123. Середа Е.В. Современные принципы противовоспалительной терапии при хронических воспалительных бронхолегочных заболеваниях у детей // Вопр. совр. педиатр. - 2002. - №2. - С. 33-38.
124. Симованьян Э.Н., Харабаджахан Э.А., Денисенко В.Б. Эффективность использования рекомбинантного интерферона α_{2b} (Виферона) при остром обструктивном бронхите у детей // Педиатр.-2008.-№ 1.- С. 106-114.
125. Синдром бронхиальной обструкции у детей раннего возраста с респираторными инфекциями различной этиологии: особенности клинических проявлений и иммунного ответа / В.К.Котлуков, Б.М.Блохин, А.Г.Румянцев и др. // Педиатр.-2006.-№ 3.- С. 14-21.
126. Система цитокинов и болезни органов дыхания /Б.И.Гельцер, Е.В.Маркелова, Е.В.Просекова, Е.А.Кочеткова //Тер. архив. – 2002. - №11. – С. 94-99.
127. Скачкова М.А. Бронхолегочная патология у детей в промышленном городе // Рос. педиатр. журн. - М., 2003. - №2. - С. 31-35.
128. Смирнова М.О., Розина Н.Н. Хронический бронхит у детей: определение, клинические варианты // Рос. вестн. перинатол. и педиатр. - М., 2004. - №3. - С. 14-17.
129. Состояние оксидантной и антиоксидантной систем и лазерно-терапевтическая коррекция его сдвигов при рецидивирующем обструктивном бронхите у детей / К.А.Барабадзе, Т.А.Чурадзе, М.Б., Хулукадзе, М.А.Папава // Педиатр.-2001.-№ 5.- С.15-19.
130. Стручков П.В., Куликов А.Г., Зубкова А.Г. Нормобарическая гипоксия,

озонотерапия и дыхательная гимнастика с экспираторным сопротивлением в восстановительном лечении больных хроническим бронхитом и бронхиальной астмой // Тер. арх.-2004.-№ 3.- С. 7-11.

131. Сумбаев В.В., Ясинская И.М. Влияние ДДТ на активность синтазы оксида азота в печени, легких и головном мозге //Совр. пробл. токсикол. – 2000. - №3. – С. 3-7.

132. Таточенко В.К. Терапия ОРЗ у детей // Рус. мед. журн.-2004.-Т. 21.- С.1200-1207.

133. Титов В.Н. Биохимические маркеры эндотелия и его роль в единении функционально разных пулов межклеточной среды и пула внутрисосудистой жизни // Клин.лаб.диагн.-2007.-№4.- С.6-15.

134. Титов В.Н. Оксид азота в реакции эндотелийзависимой вазодилатации. Основы единения эндотелия и гладкомышечных клеток в паракринной регуляции метаболизма // Клин.лаб.диагн. - 2007. - №2. - С.23-39.

135. Убайдуллаев А.М. 16-й Конгресс Европейского респираторного общества // Мед. журн. Узбекистана.-2006.-№ 5.- С. 93-94.

136. Убайдуллаев А.М., Гафнер Н.В. Оксид азота при заболеваниях бронхолегочного аппарата // Мед. журн. Узбекистана.-2006.-№ 4.- С. 76-80.

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

138. Уровень провоспалительных цитокинов и клеточный состав жидкости бронхоальвеолярного лаважа у детей с хроническим бронхиолитом / Г.Л. Муригина, Е.В.Бойцова, Т.П.Сесь, А.В.Богданова // Педиатр.-2001.-№ 5.- С. 24-27.

139. Фрейдлин И.С., Назаров П.Г. Регуляторные функции провоспалительных цитокинов и острофазных белков //Вестн. РАМН. – 1999. - №5. – С. 28-32.

140. Характер взаимосвязи оксида азота с ангиотензинпревращающим ферментом и малоновым диальдегидом у больных с атерогенным стенозом

внутренней сонной артерии / П.П.Голиков, В.Л.Лешенев, В.В.Ахметов и др.
// Клин. мед.-2004.-№ 7.- С. 15-20.

141. Характеристика иммуномодулирующих эффектов полиоксидония у детей, страдающих рецидивирующими обструктивными бронхитами / С.В. Ширшев, В.А.Лопатина, И.П.Корюкина, А.С.Иванова // Иммунол.-2000.-№ 5.- С. 53-55.

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

143. Царькова С.А., Лещенко И.В. Беродурал в лечении бронхообструктивного синдрома: клиника и современность // Пульмонол.-2007.-№ 4.- С. 96-99.

144. Цитокины и оксид азота при бронхиальной астме /Ф.И. Петровский, Ю.А. Петровская, Л.М. Огородова, В.Ю. Серебров // Бюл. сиб. мед.- 2002. - № I. - С. 70-74.

145. Цыпленкова С.Э. Клиническое значение определения оксида азота в выдыхаемом воздухе при бронхиальной астме у детей: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. – М., 2007. – 22 с.

146. Чебуркин А.В., Чебуркин А.А. Конституциональная (врожденная) гиперреактивность бронхов – фактор предрасположенности к бронхообструктивным заболеваниям у детей // Педиатр.-2008.-№ 4.- С. 116-119.

147. Чекнев С.Б. Активные метаболиты кислорода в обеспечении и контроле естественных цитотоксических реакций // Вестн. РАМН. - 1999. - №2. – С. 10-15.

148. Чучалин А.Г. Система оксиданты-антиоксиданты и пути медикаментозной коррекции / Пульмонол.-2004.-№ 2.- С. 111-115.

149. Шакирова Н.М., Маматкулов Х.М. Эффективность озонотерапии при нейротоксикозе у детей раннего возраста // Педиатр.-2007.-№3-4.- С.40-44.
150. Шакутина М.К. Решенные и нерешенные вопросы озонотерапии в педиатрической практике // Рос.журн.педиатр.-2009.-№6(приложение).- С.86-94.
151. Шарапова М.Х., Эгамкулов У.К., Маматкулов Х.М. Озонотерапия и непрямая электрохимическая детоксикация крови в комплексном лечении острых осложненных пневмоний у детей раннего возраста // Педиатр.-2003.-№2.-С121.
152. Шестакова МБ. Дисфункция эндотелия - причина или следствие метаболического синдрома // Рус.мед.журн. - 2001. - №9(2). – С. 88-92.
153. Ширшев С.В. Характеристика иммуномодулирующих эффектов полиоксидония у детей, страдающих рецидивирующими обструктивными бронхитами // Иммунол. - 2000. - №5. - С. 53-55.
154. Шмелев Е.И. Комбинированная бронходилатирующая терапия болезней органов дыхания, протекающих с бронхиальной обструкцией // Тер. арх.-2007.-№ 3.- С. 17-21.
155. Эндотелиопротективные эффекты L-арганина при моделировании дефицита окиси азота / М.В.Покровский, Т.Г.Покровская, В.И.Кочкаров и др. // Эксп. и клин.фармакол. - 2003. - Т,71, №2. – С. 29-31.
156. Эффект лечения рецидивирующего бронхита у детей комбинированными интерфероновыми препаратами при различных путях аппликации / О.А.Башкина, С.С.Афанасьева, В.А.Алешкин, А.А.Воробьев // Журн. микробиол.-2005.-№ 3.- С. 99-102.
157. Эффективность дифференциальной вегетотропной терапии при рецидивирующем бронхите у детей раннего возраста / Ф.М.Шамсиев, М.М.Хайдарова, Ш.А.Куртиева, Г.У.Асадова // Вестн. врача общ. практики.- 2005.-№ 2.- С. 116-118.
158. Юлдашева И.А., Аляви А.Л., Арипова М.И. Легочная гипертензия и особенности синтеза оксида азота у больных бронхиальной астмой // Клин.

мед.-2003.-№ 2.- С. 39-41.

159. Addition of nitric oxide donor S-nitroso-N-acetylcysteine to selective iNOS inhibitor 1400 W further improves contractile function in reperfused skeletal muscle / J.U. Barker, W.N. Qi, Y. Cai et al. // *Microsurgery*.-2005.-Vol. 365, № 2.- P. 284-291.

160. Aicher A., Heeschen C., Mildner-Rih C. Essential role of endothelial nitric oxide synthase for mobilization of stem and progenitor cells // *Nature Medicine*. – 2003. – Vol.9. – P. 1370-1376.

161. Aicher A., Zeiher AM., Dimmeler S. Mobilizing endothelial progenitor cells // *Hypertension*. – 2005. – Vol.45. – P. 321 -325.

162. Alderton W.K., Cooper C.E., Knowles R.G. Nitric oxide synthases: structure, function and inhibition // *Biochem. J.*- 2001.-Vol.357.-P. 593-615.

163. Alsaeedi A., Sin D.D., McAlister F.A. The effects of inhaled corticosteroid in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review of randomized placebo-controlled trials // *Amer. J.*-2002.-Vol. 113.-P. 59-65.

164. Alving K., Baraldi E., Barnes P. J. NO in clinical practice. (Team: NO monitoring in children) // *Aerocrine*. – 2003. - №1. – P. 1-52.

165. Analyses of nitrate, nitrite and [¹⁵N] nitrate in biological fluids / L.S. Green, D.A. Wagner, J. Glogowski et al. // *Anal. Biochem.*-1982.-Vol. 126.-P. 131-138.

166. Arginine / Tapiero H., Mathe G., Couvreur P., Tew K.D.I. // *Biomed ar..d Pnarmaeother.*-2002.-Vol.56.-P. 439-445.

167. Arya E., Andersson B. Kinetics of cytokine release and expression of lymphocyte cell-surface activation marker; after in vitro stimulation of human peripheral blood mononuclear cells with *Streptococcus pneumoniae* // *Scand. J. Immunol.* – 1999. – Vol.49, №3.- P. 237—243.

168. Barnes P.J., Shapiro S.D., Pauwels R.A. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular end cellular mechanisms // *Eur. Respir, J.* – 2003. – Vol.7. – P. 672-688.

169. Bauer T. T., Monton C, Torres A. Comparison of systemic cytokine levels in patients with acute respiratory distress syndrome, severe pneumonia, and controls

//Thorax. – 2000. – Vol.55, №1. – P. 46-52.

170. Biochemical criteria for severity assessment of postoperative course in patients with thoracic and abdominal gunshot wounds / V.V.Abakumov, P.P.Golikov, B.V.Davydov et al. // Europ. J. Trauma Emerg. Surg.-1999.-Vol. 22.-P. 110-115.

171. Bocci V. Ozone as bioregulator. Pharmacology and toxicology of ozonotherapy today // J. Biol. Regul. Homeostat Agents.-1998.-Vol. 10.-№ 2/3.-P. 22-31.

172. Bronchiolite aigue du nourrisson / A.Descholdre, C.Thumerelle, B.Bruno et al. // Arch. Pediatr.-2005.-Vol. 7 (suppl.).-P. 21-26.

173. Chen L.Y. Wang J.S. Effects of intermittent hypoxia on vascular function and hemodynamic control in men //FASEB J. – 2006. – Vol.20. – P. 1255.

174. Chen Y.-H, Lin S.-J., Lin F.-Y. High glucose impairs early and late endothelial progenitor cells by modifying nitric oxide related but not oxidative stress-mediated mechanisms //Diabete. – 2007. – Vol.56. – P. 1559-1568.

175. Chu L., Zweier J., Hao H. Exogenous nitric oxide increases the expression of Oct-4 and may modify bone marrow stem cell differentiation into endothelial cells in vitro // JACC. – 2007. - Suppl A, Vol. 49. – P. 401.

176. Cohen J.I. EBV DARF1 protein is dispensable for D cell transplantation and inhibits LINF secretion from mononuclear cells // J. Virol.-1999.-Vol. 73.-P. 7627-7632.

177. Costa M.A., Kurian K.C., Guzman L. Nitric oxide production in freshly isolated circulating endothelial progenitor cells: a marker of cellular function status and clinical disease? // JACC. – 2007. - Suppl A. 49:315A, abstract 1002-1003.

178. Dahl M., Vestbo J., Lange P. C-reactive protein as a predictor of prognosis in chronic obstructive pulmonary disease //Am. J. Respir Crit. Care Med.- 2007. – Vol.175, №3.- P. 250-255.

179. Deanfield J.E., Halcox J.P, Rabelink T.J. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance //Circulation. – 2007. – Vol.115. – P. 1285-1295.

180. Decramer M., Rutten-van Molken M., Dekhuijzen P. N. R Effects of N-acetyl-cysteine on outcomes in COPD The Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study (BRONCUS) //Lancet. – 2005. – Vol.365. – P. 1552-1560.
181. Doczchuk CM. Circulating endothelial progenitor cells in pulmonary inflammation //Thorax -2005.-Vol. 60.-P.362-364.
182. Effects of anticytokine therapy in a mouse model on chronic asthma / R.K. Kumar, C. Herbert, D.C. Webb et al. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med.-2004.-Vol. 170.-P. 1043-1048.
183. Effects of nitric oxide in septic chosk / J.L. Vincent, H. Zheng, C. Szabo, J. Prieser // Amer. J. Respir. Crit. Care Med.-2000.-Vol. 161, № 6.-P. 1781-1785.
184. Endothelial cells in physiology and in pathophysiology of vascular disorders / D.B. Cines, E.S. Pollak, C. Buck et al. // Blood.-1998.-Vol. 91.-P. 3527-3561.
185. Endothelial dysfunction in bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling / J. Bousquet, P.K. Jeffery, W.W. Busse et al. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med.-2000.-Vol. 161, № 5.-P. 1720-1745.
186. Eppihimer M.J. Russell J., Langler R. Role of tumor necrosis factor and interferon gamma in endotoxin – induced E-selectin expression //Shock. – 1999. – Vol.11, №2. – P. 93-97.
187. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), World Health Organization (WHO), National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Bethesda, 2004.
188. Goldstein L.G., Gallagher K.A., Bauer S.M. Endothelial progenitor cell release into circulation is triggered by hyperoxia-induced increases in bone marrow nitric oxide //Stem Cells. – 2006. – Vol. 24. – P. 2309-2318.
189. Hampl V., Herget L. Role of nitric oxide in the pathogenesis of chronic pulmonary hypertension // Physiol. Rev.-2000.-Vol. 870.-P. 200.
190. Heinen V., Claeys M., Louis R. Exhaled nitric oxide: a new biomarker for respiratory pathologies // Rev. Med. Liege. – 2006. – Vol.6, №1. – P. 37-42.
191. Hoshino M., Takahashi M., Aoike N. Expression of vascular endothelial

growth factors, basic fibroblast growth factors and angiogenin immunoreactivity in asthmatic airways and its relationship to angiogenesis // J. Allergy Clin. Immunol.-2001.-Vol. 107.-P. 295-301.

192. Increased airway vascularity in newly diagnosed-asthma using a high-magnification bronchovideoscope / H. Tanaka, G. Yamada, T. Saikai et a. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med.-2003.-Vol. 168.-P. 1495-1499.

193. Inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease and risk of death and dependent analysis / V.S.Fan, C.L.Bryson, J.Curtis et al. // Amer J. Crit. Care Med.-2003.-Vol. 168, № 12.-P. 1488-1494.

194. Inhaled corticosteroids with/without long-acting beta-agonists reduce the risk of rehospitalization and death in COPD patients / J.B.Soriano, V.A.Kiri, N.B.Pride, J. Vestbo // Amer. J. Respir. Med.-2003.-Vol. 2, № 1.-P. 67-74.

195. Ivami Y., Masuda H., Asahan T. Endothelial progenitor cells: past, state of the art, and future // J Cell Mol Med. - 2004. – Vol.8. – P. 488-497.

196. Iwakura A., Luedemann C., Shasny S. Estrogen-mediatec, endothelial nitric oxide synthase-dependent mobilization of boa: marrow-derived endothelial progenitor cells contributes to reendothelialization afrer arterial injury //Circulation. - 2003. – Vol. 108. – P. 3115—3121.

197. Izuhara K., Shirakawa T. Signal transduction vis the interleukin-4 receptor and its correlation with atopy // In Mol. Med. – 1999. – Vol.3, №3.- P. 3-10.

198. Johnson M.L., Billiar N.R. Roles of nitric oxide in surgical infection and sepsis // Wld J. Surg.-1998.-Vol. 22.-P. 187-196.

199. Jones L.S., Hingoraiiii A.D. Genetic regulation of endothelial function \\ Heart.-2005.-Vol. 91.-P. 1275-1277.

200. Karimdjanov I.A., Zokirova U.I., Yusupova G.A., Karimova U.N. The role of association of ADRB2 gene polymorphism with therapeutic response to β 2-agonists in children. «Здоров'я дитини» / «Child's Health», 2022 Том 17, № 2, p.19-23.

201. Karimdzhanov I.A, Zakirova U.I, Sodikova N.B., Israilova N. Rehabilitation measures in children with recurrent forms of bronchitis in outpatient conditions .A.

Eurasian journal of medical and natural sciences, Volume 2 Issue 12, November 2022, p.193-199.

200. Kinnula V.L. Production and degradation of oxygen metabolites during inflammatory states in the human lung // *Curr. Drug Targets Inflamm. Allergy.*-2005.-Vol. 4 (40).-P. 465-470.

201. Kony S., Zureik M., Dim F. Association of bronchia hyperresponsiveness and lung function with C-reactive protein: a population based study // *Thorax.* – 2004.-Vol.9. – P. 392-896.

202. Li Q. EBV usas HLA class 2 as cofactor for infection of D lymphocytes // *J. Virol.*-1997.-Vol. 71.-P. 4657-4662.

203. Lieberman D., Lieberman D., Ben-Yaakov M. Serological evidence of Mycoplasma pneumonia infection in acute exacerbation of COPD // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* – 2002. – Vol.44, №1. – P. 1-6.

204. MacNee W. Pulmonary and systemic oxidant/antioxidant imbalance in chronic obstructive pulmonary disease // *Proc. Arr. Thorac. Soc.*- 2005.- Vol.2. – P. 50-60.

205. Martinez F.D. Development of wheezing disorders and asthma in preschool children // *Pediatrics.*-2002.-Vol.109.-P. 362-367.

206. Modulation of angiotensin II receptor expression during development and regression of hypoxic pulmonary hypertension / C. Chassagne, S. Eddahibi, C. Adamy et al. // *Amer. J. Respir. Cell Mol. Biol.*-2000.-Vol. 22.-P. 323-332.

207. Moleswarth S.J. EBV gH is essential for penetration of B cell but also plays a role in attachment of virus to epithelial cells // *J. Virol.*-2000.-Vol. 74.0P. 6324-6332.

208. N-acetylcysteine prevents lung inflammation after short-term inhalation exposure to concentrated ambient particles / C.R. Rhoden, J. Lawrence, J.J. Godleski, B. Gonzalez-Flecha // *Toxicol. Sci.*-2004.-Vol. 79, № 2.-P. 296-303.

209. Nitric oxide in health and disease of the respiratory system / F.L.M. Ricciardolo, P.J. Sterk, B. Gaston, G. Folkerts // *Physiol. Rev.*-2004.-Vol. 84.-P. 12-18.

210. Nitric oxide: an important role in the maintenance of systemic and pulmonary vascular tone in man / D.G. Kiely, A.F. Lee, A.D. Struthers, B.L. Lipworth // *Brit. L. Clin. Phzrmacol.*-1998.-Vol. 46, № 3.-P.263-266.
211. O'Brien D. P., Briles D. E., Szalai A. N. Tumor necrosis factor alfa receptor I is important for survival from *Streptococcus pneumoniae* infections // *Infect, and Immun.* – 1999. – Vol.67, №2. – P. 595-601.
212. Olin A.C., Alving K., Toren K. Exhaled nitric oxide: relation to sensitization and respiratory symptoms // *Clin.Exp.Allergy.* – 2004.- Vol. 34.- P.221-226.
213. Ozuyamon B., Ebner P., Niesler U. Nitric oxide differential y regulates proliferation and mobilization of endothelial progeniator cells but not hepatopoietic stem cells // *Thromb Haernost.* – 2005. – Vol.94. – P. 770-772.
214. Paul J.D., Powell T.M., Thompson M. Endothelial progenitor cell mobilization and increased intravascular nitric oxide in patents undsrgoing cardiac rehabilitation // *J Cardiopulm Rehabil Prev.* – 2007. – Vol.27. – P. 65-73.
215. Peroxynitrite-induced membrane lipid peroxidation: the cytotoxic potential of superoxide and nitric oxide / R.Radi, J.S.Beckman, K.M.Bush, B.A.Freeman // *Arch. Biochem. Biophys.*-1999.-Vol. 288.-P. 481-487.
216. Pharmacological profile of extracts of *Pelargonium gioloides* and their constituens/Kolodziey H., Kayser O., Radtke O. A. et al. // *Phytomedicine.*-2003.- №10.-P. 18-24.
217. Prabhakar S.S. Inhibition of mesangial iNOS by reduced extracellular pH is associated with uncoupling of NADPH oxidation // *Kidney Int.*- 2002.-Vol.61 .-P. 2015-2024.
218. Pralhu S.D. Nitric oxide protects against pathological ventricular remodeling // *Circ.Res.*-2004.-Vol.94, №9.-P. 1155-1157.
219. Presentation of NO-metaboli tes nitrate/nitrite in blood serum and pleural effusions from cancer patients with pleurisy/ A.V.Timoshenko, O.V.Maslakova, B. Werle et al. // *Cancer Lett.* - 2002. - Vol.182. - P. 93-99.
220. Prognostic factors in COPD patients receiving long-term oxygen therapy / M. Oswald-Mammosser, E. Weitzenblum, E. Quoix et al. // *Chest.*-1995.-Vol.

107.-P. 1193-1198.

221. Prota A.E. The crystal structure of human CD21: implications for EBV and C3d binding // Proc. Natl. Acad. Sci. USA.-2002.-Vol. 99.-P. 10641-10646.

222. Protein kinase C-delta activation by IL-1-beta stabilizes inducible nitric oxide synthase mRNA in pancreatic betacells / L.Carpenter, T.J.Cordery Biden et al. // J Biol. Chem.- 2001.-Vol.276. - P. 5368-5374.

223. Proteolytic cleavage of inducible nitric oxide synthase (iNOS) by calpain I /G.Walker, J.Pfeilshifter, U.Otten, U.Kunz // Biochim. Biophys. Acta.- 2001-Vol.1568. - P. 216-224.

224. Pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Recept advances in pathophysiology and management / W. Hida, Y. Tun, Y. Kiruchi et al. // Respirology. - 2002. - Vol. 7. - P. 3-13.

225. Regulation of the properties of the heme-NO complexes in nitric - oxide synthase by hydrogen bonding to the proximal cysteine /M.Couture, S.Adak, D.Stuehr, D.L. Rousseau //J. Biol. Chem. - 2001. - Vol. 276. – P. 38280-38288.

226. Relationship between vascular endothelial growth factor and angiopoietin-2 in asthmatics before and after inhaled beclomethasone therapy / S. Nomura, H. Kanazawa, K. Hirata et al. // J. Asthma.-2005.-Vol. 42, № 2.-P. 1411-146.

227. Rezkalla S.H., Kloner R.A. NO-reflow phenomenon //Circulation.-2002.-Vol.105, №5.-P.656-662.

228. Role and development of Th1/Nh2 immune responses in the lungs / A.C.Herring, Y.Hernandes, G.B.Huffnagle, G.B.Toeros // Respir. Crit. Care Med.- 2004. - Vol. 51, № 1. - P. 3-10.

229. Role of Galectin-3 as an adhesion molecule for neutrophil extravasation during streptococcal pneumonia / S. Sato, N. Ouellet, I. Pelletier et al. //J. Immunol. - 2002. - Vol. 168. - P. 1813-1822.

230. Role of respiratory viruses in active upper and lower respiratory tract illness in the first year of life: a birth cohort study / M.M.Kusel, N.H. De Klerk, P.G.Holt et al. // Pediatr. Infect. Dis. J. - 2006. - Vol. 25. - P. 680-686.

231. Rostnzwieg A. Endothelial progenitor cells //N Engl J Med. - 2003. - Vol.

348.- P. 581-582.

232. RSV-bronchiolitis / G.Doring, V.Grote. T.Nicolai et al. // *Monostich - rift Kinderheil kunde*. - 2005. - Vol. 153. - S. 228-235.

233. Siegel-Axel D.I. Gawaz M, Platelets and endothelial cells // *Semir Thromb Hemost*. - 2007. - Vol.33. - P. 128-135.

234. Simeonova P. P., Leonard S., Flood L. Redox-deperdem regulation of interleukin-1 by tumor necrosis factor-alpha in lung epithelial cell // *Lab. Invest.*- 1999. - Vol.79, №8. - P. 1027-1037.

235. Similar pattern of iNOS expression. NO production and cytokine response in genetic and vaccination - acquired resistance, to Marek's disease / A.Djeraba, E.J.Musset, N.Bernardet et al. // *Vet. Immunol. Immunopathol.*- 2002. - Vol. 85. - P. 63-75.

236. Sin D.D., Man S.F. Inhaled corticosteroids and survival in chronic obstructive pulmonary disease: does the dose // *Europ. Respir. J.* - 2003. - Vol. 21. - P. 260-266.

237. Tao J., Wang Y., Yang Z. Circulating endothelial progenitor cell deficiency contributes to impaired arterial elasticity in persons of advancing age // *J Hum Hypertens*. - 2006. - Vol.20. - P. 490-495.

238. The effects of exogenous nitric oxide donor on motor function recovery of reperfused peripheral nerve / J.W. Park, W.N. Qi, Y. Cai et al. // *J. Hand Surg. (Amer.)*. - 2005. - Vol. 30, № 3. - P.519-527.

239. The enhancement or prevention of airway hyperres pensiveness during reinfection with respiratory syncytial virus is critically dependent on the age at first infection and IL13 production / A.Dakhama, J.W.Park, C.Taube et al. // *J. Immunol.* - 2004. - № 1. - P. 45-47.

240. Thum T., Fraccarollo D., Schultheiss M. Endothelial nitric oxide syntheses uncoupling impairs endothelial progenitor cell mobilization and function // *Diabetes*. - 2007. - Vol.56. - P. 666-674.

241. Tumor necrosis factor-alpha, interleukin-6, and nitric oxide in sterile ascitic fluid and serum from patients with cirrhosis who subsequently develop ascitic

infection / J.Such, D.J.Hillebrand, C.Guarner et al. //Dig. Dis. Sci. - 2001. - №46. - P. 2360-2366.

242. Urao N., Okigaki A.Y., Yamada H. Erythropoietin-mobilized endothelial progenitors enhance reendothelialization via akt endothelial nitric oxide synthases activation and neointimal hiperplasia //Circ Res. - 2006. - Vol.98. - P. 1405-1413.

243. Urbich C, Dimmeler S. Endothelial progenitor cells: characterization and role in vascular biology //Circ Res. - 2004. - P. 343-353.

244. Valacer D.J. Childhood asthma: causes, epidemiological factors and complications // Drug. - 2000. - Vol. 59. - P. 43-45.

245. Wassmann S., Werner N., Czech T. Improvement of endothelial function by systemic transfusion of vascular progenitor cells //Circ Res. - 2006. -Vol. 99. P. 74.

246. Widlansky M.E., Gokce N., Kearny J.F. The clinical implications of endothelial dysfunction // J. Am. Coll Card. - 2003. - Vol.42. - P. 1149-1160.

247. Wilkinson I. B., Franklin I. S., Cockcroft J. R. Nitric oxide and the regulation of large artery stiffness from physiology to pharmacology //Hypertensiori. - 2004. - Vol. 44. - P. 112-119.

Латипова Ш.А., Каримджанов И.А., Толипова Н.К.

**РЕЦИДИВИРУЮЩИЕ БРОНХИТЫ У ДЕТЕЙ: ТЕЧЕНИЕ И
СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ ЛЕЧЕНИЯ**

Монография