

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«ПЕРМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
ИМЕНИ АКАДЕМИКА Е.А. ВАГНЕРА»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

БУКИНА

Екатерина Викторовна

РОЛЬ ВРОЖДЕННОЙ ПНЕВМОНИИ  
В ФОРМИРОВАНИИ РЕЦИДИВИРУЮЩИХ РЕСПИРАТОРНЫХ  
ЗАБОЛЕВАНИЙ И БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ  
У ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА

14.01.08 - педиатрия

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
д.м.н., профессор М.Н. Репецкая

Пермь - 2016

## СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	5
Глава 1	
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	11
1.1. Врожденная пневмония: этиология, клинико-диагностические особенности .....	11
1.2. Особенности респираторной вирусной инфекции у детей раннего возраста .....	14
1.3. Аллергическая патология респираторного тракта .....	17
Глава 2	
МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	32
2.1. Объекты и объем исследования.....	32
2.2. Методы исследования.....	35
2.3. Методы статистической обработки.....	37
Глава 3	
КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕНОСТИ ВРОЖДЕННОЙ ПНЕВМОНИИ У НОВОРОЖДЕННЫХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГЕСТАЦИОННОГО ВОЗРАСТА .....	39
3.1. Особенности антенатального анамнеза у детей с врожденной пневмонией .....	39
3.2. Сравнительная характеристика клинической картины врожденной пневмонии у доношенных и недоношенных новорожденных.....	45
3.3. Данные лабораторных и инструментальных исследований у детей с врожденной пневмонией .....	50

Глава 4	
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КАТАМНЕСТИЧЕСКИХ ДАННЫХ ДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННОЙ ПНЕВМОНИЕЙ И БЕЗ НЕЁ .....	63
4.1. Сравнительная характеристика данных катамнеза детей.....	63
4.2. Данные объективного осмотра детей в катамнезе.....	74
4.3. Оценка состояния функции внешнего дыхания .....	76
4.4. Данные аллергологического обследования.....	77
Глава 5	
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КАТАМНЕСТИЧЕСКИХ ДАННЫХ ДОНОШЕННЫХ И НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ ВРОЖДЕННУЮ ПНЕВМОНИЮ .....	87
5.1. Сравнительная характеристика данных катамнеза .....	87
5.2. Сравнительная характеристика данных клинического осмотра.....	96
5.3. Оценка состояния функции внешнего дыхания у детей.....	99
5.4. Данные аллергологического обследования.....	100
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	111
ВЫВОДЫ.....	122
РЕКОМЕНДАЦИИ ПРАКТИЧЕСКОМУ ЗДРАВООХРАНЕНИЮ .....	123
ПРИЛОЖЕНИЕ .....	124
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	126

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АР – аллергический ринит  
АтД – атопический дерматит  
БА – бронхиальная астма  
БЛД – бронхолегочная дисплазия  
БОС – бронхообструктивный синдром  
Бр – простой бронхит  
ВП – врожденная пневмония  
ВПГ – вирус простого герпеса  
ГЗ – группа здоровья  
ЗВУР – задержка внутриутробного развития  
ИВЛ – искусственная вентиляция легких  
ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды  
ИИ – инфекционный индекс  
ИМВП – инфекции мочевыводящих путей  
КВВ – конденсат выдыхаемого воздуха  
МАРС – малые аномалии развития сердца  
ОНРА – отягощенная наследственность по респираторной аллергии  
ООО – открытое овальное окно  
ОПВ – околоплодные воды  
ОРВИ – острые респираторные вирусные инфекции  
ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1 секунду  
Пн – пневмония  
СДП – сопротивление дыхательных путей  
СКП – кожные скарификационные пробы  
Сыпь на 1 году – манифестация аллергической сыпи на первом году жизни  
ФВД – функция внешнего дыхания  
ХрК – хронический кашель  
ХрПН – хронический пиелонефрит  
ЦМВИ – цитомегаловирусная инфекция  
ЧБД – часто болеющие дети  
Э% в ОАК – процент эозинофилов в общем анализе крови  
Э% РЦГ – процент эозинофилов в риноцитограмме  
IgE, IgM, IgG – сывороточные иммуноглобулины разных классов

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность работы

В настоящее время отмечается рост общей заболеваемости детей, в том числе и патологии дыхательной системы, в частности бронхиальной астмы. Значительную роль играют в этом не только факторы внешней среды, наследственная отягощенность, но и инфекционная нагрузка [47, 57].

Установлено, что инфекционные агенты являются причиной острых воспалительных и аллергических состояний респираторного тракта [82]. Такие заболевания, как пневмония, которая представляет угрозу здоровью и жизни детей раннего возраста, и острые респираторные заболевания, развившиеся в периоде новорожденности, играют особую роль в развитии аллергической патологии. Ранняя инфекционная нагрузка приводит к напряжению иммунной системы, в результате возникает воспаление в дыхательных путях, способствующее формированию гиперреактивности бронхов [11, 70, 74]. Известно, что на фоне острой респираторной инфекции частота возникновения бронхиальной обструкции высока, особенно у детей раннего возраста [66, 76]. Это связано как с анатомо-физиологическими особенностями дыхательной системы у детей, так и с наличием в 30-50% случаев отягощенного анамнеза по аллергии и рецидивирующей респираторной инфекции с частотой более 6 раз в год [25].

Известно, что ведущим фактором риска в формировании бронхиальной астмы является наследственная предрасположенность. Генетическая предрасположенность складывается из таких факторов, как склонность к атопии, к повышенной продукции общего IgE и к гиперреактивности бронхов. Каждый из этих факторов увеличивает риск формирования бронхиальной астмы, а их совокупность является значимой в реализации заболевания, в некоторой степени влияет на тяжесть и прогноз болезни [6, 8, 19].

Тем не менее, принято считать, что причиной бронхиальной обструкции на фоне острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) у детей преимущественно является бронхиальная астма (БА) [26].

В большинстве случаев провоцирующим фактором в развитии бронхообструктивного синдрома (БОС) являются вирусы, в меньшей степени - вирусно-бактериальные инфекции. В механизме развития БОС у детей преобладает воспалительный компонент, характеризующийся выраженным отеком, гиперсекрецией слизи, клеточной инфильтрацией, что приводит к нарушению мукоцилиарного транспорта и, в дальнейшем, бронхиальной обструкции. При рецидивирующих респираторных заболеваниях происходит нарушение местных и системных механизмов защиты, что может привести к гиперплазии слизистой и гипертрофии мышечной оболочки, которые в дальнейшем реализуют рецидивирующий бронхообструктивный синдром. У детей раннего возраста слабо развит гладкомышечный аппарат бронхиального дерева и регуляция его тонуса несовершенна, он в меньшей степени играет роль в механизме развития бронхиальной обструкции при ОРВИ [11]. Воспаление слизистой оболочки бронхов при повреждающем действии инфекционных агентов регулируется нервной системой через продукцию интерлейкинов, играющих важную роль в иммунных реакциях. Нарушение взаимодействия местной иммунной системы с парасимпатической иннервацией ведет к гиперреактивности бронхов с дальнейшим развитием бронхиальной обструкции. Хроническое воспаление в нижних отделах дыхательной системы способствует большей восприимчивости рецепторов бронхов к инфекционным агентам и воздействиям внешней среды, что может приводить к длительному и скрытому течению бронхообструкции [15, 67, 72].

Современная концепция «двойного удара», то есть сочетание одновременно инфекции и аллергического генотипа предполагает формирование аллергической патологии дыхательной системы [25].

Все вышеизложенное позволило сформулировать цель исследования.

### Цель исследования

Определить роль врожденной пневмонии в формировании рецидивирующей респираторной патологии и бронхиальной астмы у детей дошкольного возраста.

### Задачи исследования

1. Изучить клинико-лабораторные особенности врожденной пневмонии у новорожденных в зависимости от гестационного возраста.
2. Изучить особенности формирования рецидивирующих респираторных заболеваний и бронхиальной астмы у доношенных детей с врожденной пневмонией в анамнезе через пять лет.
3. Изучить особенности формирования рецидивирующих респираторных заболеваний и бронхиальной астмы у недоношенных детей с врожденной пневмонией в анамнезе через пять лет.
4. Провести анализ зависимости формирования рецидивирующей патологии респираторного тракта и бронхиальной астмы от перенесенной врожденной пневмонии.

### Научная новизна

Расширены представления о клинических особенностях врожденной пневмонии в зависимости от гестационного возраста. Показано, что недоношенные дети нуждаются в более длительном нахождении на ИВЛ, имеют большую площадь поражения легких, чаще – стафилококковую природу пневмонии.

Впервые определена взаимосвязь формирования рецидивирующей респираторной инфекции с врожденной пневмонией.

Выявлена прямая достоверная связь различной силы между врожденной пневмонией и предикторами бронхиальной астмы (бронхообструктивный

синдром, атопический дерматит, аллергический ринит, общая относительная эозинофилия, высокий уровень общего IgE).

Определено, что гестационный возраст не является значимым фактором риска формирования бронхиальной астмы у детей с врожденной пневмонией в анамнезе.

#### Практическая значимость

Определены факторы риска формирования рецидивирующих заболеваний органов дыхания, в том числе аллергического генеза, у детей, перенесших врожденную пневмонию, в виде повторных бронхитов и пневмоний, бронхообструктивного синдрома при острых респираторных инфекциях, эозинофилии при динамическом исследовании общего анализа крови.

Предложено включение в схему диспансерного наблюдения детей с врожденной пневмонией расчёта инфекционного индекса для своевременного проведения профилактических мероприятий, направленных на предотвращение формирования в дальнейшем рецидивирующей патологии дыхательных путей, в том числе и аллергического генеза.

#### Положения, выносимые на защиту:

1. Клинические проявления врожденной пневмонии имеют различия в зависимости от гестационного возраста: недоношенные дети нуждаются в более длительном нахождении на ИВЛ, имеют большую площадь поражения легких, чаще - стафилококковую природу пневмонии.
2. Доношенные дети, перенесшие врожденную пневмонию имеют большую частоту аллергической патологии в сравнении с детьми без врожденной пневмонии при наличии сопоставимых факторов риска.
3. Гестационный возраст детей, перенесших врожденную пневмонию не является фактором риска формирования бронхиальной астмы.

4. Доказана роль врожденной пневмонии в формировании рецидивирующей респираторной патологии и бронхиальной астмы.

#### Внедрение результатов исследования

Результаты исследования используются в работе ГБУЗ «ГДКП №1» г. Перми, краевой детской больницы, учебном процессе кафедр ГБОУ ВПО ПГМУ им.ак. Е.А. Вагнера Минздрава России факультетской педиатрии с курсом эндокринологии, детских болезней лечебного факультета.

#### Связь работы с научными программами

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом НИР ГБОУ ВПО ПГМУ им.ак. Е.А. Вагнера Минздрава России, номер государственной регистрации 115030310057.

#### Апробация работы

Основные положения работы представлены и обсуждены на VII Международной научно-практической конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Научное творчество XXI века» (Красноярск, 2013); на III Всероссийской интерактивной научно-практической конференции по педиатрии (Тула, 2014); на межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы педиатрии» (Пермь, 2014); на международной научно-практической конференции «Медицинская наука: достижения и перспективы» (Барнаул, 2014).

Апробация работы проведена на совместном заседании научно-координационного совета по педиатрии и кафедр педиатрии ГБОУ ВПО ПГМУ имени академика Е.А. Вагнера Минздрава России: детских болезней лечебного факультета, педиатрии факультета дополнительного профессионального образования, факультетской педиатрии, пропедевтики

детских болезней и сестринского дела в педиатрии, госпитальной педиатрии от 18 мая 2015 года.

### Публикации

По теме диссертации опубликовано 7 работ, в том числе 3 - в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК.

### Личный вклад автора

Автором проведен анализ литературных данных, на основании которого составлена программа научного исследования, проведен ретроспективный анализ первичной документации новорожденных с врожденной пневмонией. Автором лично проведено объективное обследование детей в катамнезе на базе ДГКБ №13 и ДГКБ №15 г.Перми, осуществлено аллергологическое обследование, оценка функции внешнего дыхания. Статистическая обработка, анализ полученных результатов и их обобщение выполнено полностью автором, подготовлены публикации по теме исследования.

### Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 146 страницах машинописного текста, содержит 24 таблиц, 32 рисунка. Работа состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, 3 глав собственных наблюдений, заключения, выводов, рекомендаций практическому здравоохранению, списка литературы (189 источника, из них 117 отечественных и 72 зарубежных авторов).

## Глава 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Врожденная пневмония: этиология, клинико-диагностические особенности

Несмотря на то, что в последние годы наблюдается безусловный прогресс медицины, уровень общей заболеваемости во всем мире сохраняет тенденцию к росту на протяжении двух последних десятилетий. В структуре заболеваний отмечается стабильный рост показателей по всем нозологическим группам [55, 58].

Общая заболеваемость населения Российской Федерации в 2013 году составила 161241,5 случаев на 100 тыс. населения, что на 0,4% больше, чем в предыдущем году (из отчета об итогах работы Министерства здравоохранения РФ в 2013 году и задачах на 2014 год) [58]. Только за последние пять лет уровень общей заболеваемости в Пермском крае превысил среднероссийские показатели на 14-18%. В структуре общей заболеваемости на первое место выходят заболевания органов дыхания. Они же являются фокусом повышенного внимания как наиболее распространенная форма проявлений острых вирусно – бактериальных инфекций. Вот уже много лет лидером в этой нозологической группе являются пневмонии, являющиеся одной из ведущих причин повышенной заболеваемости и смертности новорожденных детей [109, 114].

Врожденная пневмония – это острое инфекционно-воспалительное заболевание легких, возникшее в первые 72 часа жизни новорожденного. Частота врожденных пневмоний колеблется в пределах 11-38% от числа всех врожденных инфекций [2].

Особенно уязвимыми для вирусных и бактериальных инфекции являются доношенные дети, перенесшие перинатальную гипоксию, и недоношенные новорожденные [13].

По данным исследований по ранговой значимости выявлены факторы риска развития врожденной пневмонии. Риск развития врожденной пневмонии существует у детей от матерей при первой беременности, от юных или возрастных матерей, при наличии отягощенного акушерского анамнеза и остается очень высоким при асфиксии новорожденного [108, 162].

Наибольший риск инфицирования плода трансплацентарным путем отмечается в поздние сроки беременности из-за «старения» плаценты, при наличии фетоплацентарной недостаточности и в интранатальный период. Проникновение инфекции от матери к плоду происходит трансплацентарно-гематогенным путем при наличии у беременной женщины генерализованной инфекции или бессимптомной бактериемии/вирусемии. В период родовой деятельности основным путем передачи инфекции является бронхогенный – при аспирации околоплодными водами или секретом родовых путей. Не последнюю роль в развитии пневмонии имеют физиологические особенности новорожденного, такие как морфофункциональная незрелость респираторного тракта, дисбактериоз слизистых дыхательных путей и несостоятельность иммунной системы [92, 117, 182].

Возбудителями врожденной пневмонии являются как вирусы, так и бактерии в зависимости от пути и времени инфицирования. Врожденная пневмония, развивающаяся при трансплацентарной передаче, чаще вызывается возбудителями TORCH инфекций [9, 10]. Врожденная пневмония бактериальной этиологии чаще встречается вследствие интранатального инфицирования плода [109, 163].

При исследовании этиологии врожденных пневмоний выявлена роль как различных видов бактерий, так и респираторных вирусов, и их ассоциаций. Установлено, что микробный фактор влияет на тяжесть течения и исход врожденной пневмонии [79, 89]. При врожденных пневмониях с благоприятным исходом в качестве этиологического фактора выступали бактерии (*S. haemolyticus*, *S. Epidermidis*, *Enterococcus*, *A. baumannii* и

*Klebsiella* spp.). При неблагоприятном исходе чаще встречались вирусы, вирусно-бактериальные ассоциации и такие микроорганизмы, как *S. aureus* и *Pseudomonas* spp., которые не выявлялись при пневмониях с выздоровлением. [20, 83, 136, 169, 172, 179, 185]

По результатам клинико-микробиологического мониторинга врожденной пневмонии выявлен широкий спектр микроорганизмов, резистентных к антибактериальным препаратам, что характеризует тяжелое течение пневмонии и связано не с несостоятельностью иммунной системы, а с иммунодефицитным состоянием новорожденного, которое характеризуется снижением экспрессии генов врожденного иммунитета TLR2 и TLR4 и нейтропенией, ведущей к снижению активности воспалительных реакций и низкому содержанию IL-8 [42, 84, 91].

Кроме этого, нарушениям в иммунной системе новорожденного способствуют как развитие тяжелых инфекций, так и использование инвазивных манипуляций, таких как искусственная вентиляция легких, а также применение антибактериальной терапии, особенно в качестве превентивного лечения [2, 146, 184].

Клиническая картина врожденной пневмонии (ВП) зависит от степени дыхательной недостаточности, приводящей к метаболическим нарушениям и сердечной недостаточности, и инфекционного токсикоза, способствующего нарушению функции центральной нервной и других систем и органов. Клинические проявления интоксикации, протекающие по типу нейротоксикоза, могут завуалировать симптомы поражения респираторного тракта. Причем варибельность клинических проявлений будет зависеть не только от микробного фона, сроков инфицирования, но и от степени зрелости плода на момент его рождения, которая является ведущим показателем неблагоприятия антенатального периода [22, 51, 94, 139, 174].

Диагностические критерии ВП складываются из основных критериев, таких как очаговые инфильтрации на серии снимков рентгенологического

исследования органов грудной клетки, высева одинаковой микрофлоры у матери и ребенка и развития пневмонии в течение первых 72 часов жизни. Для постановки диагноза ВП используют также вспомогательные критерии, к которым относятся изменения показателей общеклинических анализов, клинической картины и др. [13, 114, 115].

Лечение врожденной пневмонии заключается в надлежащем питании, уходе и этиотропной, патогенетической, симптоматической терапии. Исход врожденной пневмонии зависит от адекватности антибактериальной терапии, а также респираторной поддержки, включая искусственную вентиляцию легких [68].

В связи с прогрессом в лечении врожденных пневмоний, внедрением современных методов лечения, оснащением реанимационных отделений и оптимальным подходом к выхаживанию новорожденных, наблюдается снижение количества неблагоприятных исходов пневмоний, однако остается риск развития дисплазии легочной ткани с последующим развитием ателектазов, фиброза и повторных тяжелых бронхолегочных заболеваний [51, 78].

В настоящее время широко исследуется участие инфекционных факторов в развитии атопических заболеваний [77].

Однако до сих пор врожденная пневмония не рассматривалась какотягощающий фактор в развитии такого полиэтиологического заболевания как бронхиальная астма.

## 1.2. Особенности респираторной вирусной инфекции у детей раннего возраста

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) являются самыми распространенными заболеваниями. Они по-прежнему остаются неконтролируемыми инфекциями, что связано с антигенной изменчивостью, отсутствием специфической вакцинопрофилактики многих ОРВИ [17].

ОРВИ занимают ведущую роль в структуре инфекционных заболеваний и составляют около 90%. Наиболее уязвимыми являются дети, в данной группе населения ОРВИ составляют 65% от всех заболеваний и являются одной из главных причин госпитализаций. Среди всех возрастных групп повышенного внимания требуют новорожденные, дети раннего и дошкольного возраста, у которых частые заболевания дыхательной системы, особенно нижних её отделов, могут приводить к развитию обструкции бронхов в младшем школьном возрасте, что может стать причиной формирования патологии как бронхолегочной системы, так и сердечно-сосудистой [25].

Невзирая на существенный прогресс в педиатрии, патология инфекционного характера остается первостепенной причиной заболеваемости детей. Частота ОРВИ, её течение, наличие осложнений у детей грудного и дошкольного возраста зависят от возбудителя инфекции, от преморбидного фона, акушерского анамнеза матерей, наличия у них хронической экстрагенитальной патологии, частоты острых респираторных и обострений хронических заболеваний в период беременности, течения родов, от вида вскармливания, ухода за ребенком и наличия в семье старших братьев и сестёр, особенно дошкольного возраста [31].

С другой стороны, немаловажными являются анатомические и физиологические особенности организма детей. Во-первых, при относительно узких респираторных путях хорошо развиты слизистые оболочки с их структурными компонентами и богатыми венозными сплетениями, что при наличии даже незначительного воспаления приводит к быстрому распространению патологического процесса и ухудшению самочувствия ребенка. Во-вторых, у детей с рождения наблюдается транзиторный дисбактериоз слизистых верхних дыхательных путей. В дальнейшем происходит становление биоценоза, хотя микробная флора отличается своей нестабильностью, полиморфностью и зависимостью от окружающей среды и

приобретает особенности взрослого человека только к 5-8 году жизни. В-третьих, иммунная система детей слаба и неустойчива. В период с грудного возраста и до окончания дошкольного возраста происходит функциональное созревание противоинфекционного иммунитета. А воздействие вирусных агентов ведет к снижению функциональной активности иммунной системы. Поэтому заболевание может развиваться постепенно с большей выраженностью общих симптомов интоксикации (капризность, выраженная инверсия сна, расстройства пищеварительной системы, субфебрильная температура) и формированием токсических форм с нейротоксикозом. Особенности респираторного синдрома у детей раннего возраста являются выраженность заложенности носа, умеренная гиперемия органов ротоглотки и обструктивный синдром, проявляющийся не только затрудненным дыханием, но и тахипноэ [37, 55, 68].

По данным социологического исследования выявлено, что недоношенность является фактором риска частых респираторных заболеваний у детей дошкольного возраста [8].

Несмотря на успехи в неонатологии по выхаживанию недоношенных детей, недоношенность остается фактором риска заболеваемости детей по большинству классов болезней, в том числе является ведущей причиной инвалидности.

В структуре заболеваний у недоношенных детей патология дыхательной системы остается на первых местах вот уже много лет, она же является центром повышенного внимания и как наиболее распространенная форма проявлений острых вирусных инфекций [72, 76].

Известно, что недоношенные дети в большинстве случаев составляют группы часто болеющих детей [8].

Рецидивирующие заболевания респираторного тракта у детей расцениваются как хроническое воспаление слизистой оболочки

бронхиального дерева, способствующее большей проницаемости для антигенов [26].

Ещё в прошлом столетии было отмечено влияние заболеваний верхних отделов респираторного тракта на развитие и течение патологических состояний в бронхах и легких [8].

Велика роль лимфоидной ткани глоточного кольца в становлении иммунной системы ребенка, которая подвержена сочетанному влиянию генного аппарата и агрессивных факторов окружающей среды. Существует мнение, что гипертрофия носоглоточной миндалины является следствием сенсibilизации организма [41]. По данным других авторов, гипертрофия глоточной миндалины сама является очагом хронической инфекции, способствующей сенсibilизации [30].

В последующие годы жизни дети, перенесшие в раннем возрасте бронхообструктивный синдром (БОС), могут формировать группу больных с аллергическими заболеваниями респираторного тракта [183].

### 1.3. Аллергическая патология респираторного тракта

По неутешительным прогнозам ВОЗ, XXI век будет веком аллергии. Аллергические заболевания, особенно бронхиальная астма, заняли лидирующие позиции во всем мире. За последние 30 лет рост аллергических болезней наблюдается как среди взрослого, так и детского населения. По данным ВОЗ, распространенность этих заболеваний увеличивается в 2-3 раза каждые 10 лет, что достигает масштаба эпидемии. В настоящий момент в странах Европы каждый третий ребенок страдает аллергией, а каждый десятый - бронхиальной астмой. Астматические симптомы зарегистрированы у 10% детей Европы. При этом, в Западной Европе частота встречаемости симптомов в десять раз выше, чем в восточных странах [4].

По данным GINA, все больше больных с диагнозом «бронхиальная астма» регистрируется в Новой Зеландии, Великобритании, Ирландии, Коста-Рике.

В США бронхиальной астмой страдают 12% населения, в Австралии заболеваемость среди детского населения достигает 15% [8].

По данным Роспотребнадзора, в России уровень заболеваемости бронхиальной астмой среди детей составляет 1%, по данным эпидемиологических исследований – более 9%, а в некоторых регионах страны - до 17% [56].

По материалам ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения», первичная заболеваемость бронхиальной астмой за 2012 год по России составила 960,5 на 100 тыс. населения, в Пермском крае - 1508,9 на 100 тыс. населения, что значительно превышает среднероссийские показатели [59].

Из материалов государственного доклада «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Пермском крае в 2013 году» видно, что, несмотря на некоторую стабилизацию показателя на уровне 1,9 на 1000 детского населения, заболеваемость детей бронхиальной астмой и астматическим статусом остается высокой и ежегодно на 25-30 % превышает показатели по Российской Федерации и Приволжскому Федеральному Округу [57].

Респираторные аллергии – это собирательное понятие, объединяющее аллергические заболевания различных отделов респираторного тракта (носа, придаточных пазух, гортани, трахеи, бронхов, легких), характеризующиеся повышенной чувствительностью слизистой дыхательных путей к воздействию не болезнетворных факторов [27, 29]. Особенно чувствительны к этим факторам дети, имеющие помимо несовершенства иммунной системы незрелость дыхательной и нервной систем [13].

Аллергия дословно переводится, как реакция на чужое. В общепринятом понимании, атопия является генетически детерминированной предрасположенностью к патологическим иммунным механизмам при взаимодействии организма с аллергеном (раздражителем) и выработке антител, относящихся к иммуноглобулинам класса E [3, 87, 96, 99, 142, 165].

Одним из самых распространенных атопических заболеваний является аллергический ринит, эпидемиология которого недостаточно изучена, однако имеет тенденцию к возрастанию [4]. В России распространенность аллергического ринита в среднем составляет 16,5%. Чаще всего манифестация аллергического ринита приходится на 3-4 год жизни, у 70% больных детей дебют заболевания возникает до 6 летнего возраста. К заболеваниям аллергического генеза других ЛОР-органов, часто сопутствующих аллергическому риниту, относятся ринсинуситы, аденоидиты, отиты, фарингиты, подскладочные ларингиты [148, 166].

Данные эпидемиологических исследований показывают, что аллергический ринит и бронхиальная астма часто сопровождают друг друга [3, 5, 29]. При этом, больные с аллергическим ринитом, страдающие бронхиальной астмой, отличаются от больных с ринитом без астмы различным восприятием одышки [4].

В свою очередь, у больных, страдающих бронхиальной астмой, в большинстве случаев отмечаются симптомы аллергического ринита. Немало случаев, в которых клиническая картина более выражена со стороны одного органа, а симптомы поражения другого органа остаются без внимания или нераспознанны. По данным исследований, аллергический ринит является фактором риска в развитии бронхиальной астмы [103, 161].

Связь между ринитом и астмой заключается в том, что строение слизистой оболочки носа схоже со слизистой оболочкой бронхов, что концептуально связывает их [3].

Механизм аллергического воспаления как при рините, так и астме характеризуется повышенным уровнем циркулирующих иммуноглобулинов Е, который является фактором риска развития бронхиальной астмы даже у людей без аллергии [4, 104, 107, 164].

Медиаторами аллергического ринита и астмы являются цистеиниловые лейкотриены, которые высвобождаются после контакта с аллергеном и сохраняются на высоком уровне на протяжении всего аллергического ответа.

При бронхиальной астме и аллергическом рините наблюдается одинаковый клеточный состав инфильтрации при воспалении: эозинофилы, тучные и моноцитарные клетки, Т-лимфоциты, а также противовоспалительные медиаторы, хемокины, Th2-цитокины. Однако степень проявления воспаления может быть различной [28, 153].

В результате клинических исследований выявлено, что после проведения эндобронхиальной провокационной аллергологической пробы через 24 часа наблюдалось увеличение количества эозинофилов в слизистой оболочке носа, бронхов и крови [4].

К воспалению аллергического характера в респираторном тракте в большинстве случаев предрасполагает наличие у пациентов атопического дерматита [33, 80, 152, 154].

Тяжелые формы атопического дерматита, как правило, являются системным заболеванием с вовлечением в патологический процесс многих органов и систем. Отсюда высока вероятность развития сенсibilизации к ингаляционным аллергенам, что приводит в последующем к развитию так называемого «атопического марша» [116, 153, 178].

На генерализованность аллергического процесса в организме указывает наличие воспаления слюнных желёз и кишечника у больных бронхиальной астмой [4].

Таким образом, аллергия носит системный характер. По существу, происходит поражение тех органов и систем, которые выполняют защитную

функцию как от чужеродных болезнетворных, так и других агентов, т.е. подключают иммунные механизмы, только в случае атопии иммунный механизм имеет другую направленность [90, 101].

Бронхиальная астма - это хроническое гетерогенное заболевание по природе и переменное по течению. Гетерогенность бронхиальной астмы (БА) характеризуется возрастным дебютом возникновения БА, триггерами, тяжестью клинических проявлений, паттерном воспаления, обратимой обструкцией дыхательных путей и ответом на лекарственную терапию [12, 19, 47, 105, 127].

Отмечено, что мальчики чаще болеют, чем девочки в раннем возрасте (6% против 3,7%), затем в пубертатном периоде частота аллергических заболеваний респираторного тракта выравнивается. Высока регистрация БА у детей, проживающих в городе, в так называемых экологически неблагоприятных промышленных районах, в сравнении с жителями сельской местности (7,1% против 5,7%) [46, 112, 116].

Такие факторы, как тяжелое течение болезни в детском и подростковом возрасте, сопутствующий астме атопический дерматит, избыточная масса в подростковом возрасте и снижение показателей функции легких, гиперреактивность дыхательных путей повышают вероятность персистирующей БА в молодом возрасте в 2-14 раз [90, 101, 131, 165, 176, 188].

В настоящий момент все больше привлекают внимание исследования с применением кластерного анализа. Кластеры были выделены согласно выраженности симптомов БА и воспаления, так как эти критерии являются клинически существенными и изменяемыми признаками заболевания [48, 137, 140].

В научной литературе уже довольно активно оперируют понятием «фенотип», которое характеризует взаимодействие организма человека с его генетической составляющей и факторами внешней среды. Выделяют этиологические фенотипы БА, такие как атопический, связанный с IgE –

опосредованным механизмом; неатопический - без четких доказательств атопии; аспириновый; профессиональный. Фенотипы БА, определяемые тяжестью заболевания, характеризуются типом воспаления, триггерами [44, 50, 62, 120, 124, 175, 186].

Фенотипирование БА подразумевает описательную характеристику этиологических факторов и патофизиологических процессов, их взаимосвязь. Рассматривая БА на уровне патологических (воспаление), физиологических и генетических аспектов заболевания, выделяют эндотипы БА, которые могли бы патогенетическими механизмами укладываться в конкретный фенотип [111, 124, 128].

Однако в работе Н.Д. Титова [90] отмечено, что из всех IgE-независимых аллергических реакций у детей определяющими являются антитело-гранулоцитарный (ведущая роль отводится IgA и IgG, связанным с клетками - гранулоцитами) и гранулоцитарно – лимфоцитарный (наличие сенсibilизации лимфоцитов и гранулоцитов) варианты, выявленные на аллергены домашней пыли, грибов, токсокар и пищевые добавки. Однако это не исключает этиологической роли вирусов и атипичных инфекций.

Основываясь на данных многочисленных исследований, можно выделить биофенотипы (эндотипы) БА, характеризующиеся типом воспаления [187]. Наиболее изученный и часто определяемый тип по исследованиям индуцированной мокроты – это эозинофильный тип. Другой биофенотип БА – нейтрофильный тип, механизм которого до конца не ясен, но связан с повышением уровней интерлейкина-8 и таких энзимов, как нейтрофильная эластаза и высокомолекулярная металлопротеиназа-9, способных трансформировать структуру дыхательных путей и приводить к значительному снижению функции легких. И совсем мало изученный тип воспаления, который определяется методом исключения эозинофильного и нейтрофильного типов воспаления – это малогранулоцитарный биофенотип БА [43, 98, 122, 156].

По механизмам воспаления условно выделяют такие эндотипы БА, как Th2 – ассоциированная и не-Th2 – ассоциированная БА, в тоже время описывают, что в патогенезе этого заболевания участвуют не только Th2- и Th1 – хелперы, но и клетки -Th17. Th2 – ассоциированная БА, в основе которой лежит доминирующий тип воспаления – эозинофильный, характеризуется полисенсibilizацией и хорошим ответом на лечение ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС). Её механизм воспаления является основным в развитии атопической БА, но не может дать полной картины патологических изменений при таком полиэтиологическом заболевании, как БА. Не-Th2 – ассоциированная БА характеризуется преимущественно присоединением нейтрофильного компонента воспаления или является моновариантом нейтрофильного воспаления [1, 38, 170].

Различные типы Th1- и Th2 – иммунного реагирования определяются интерлейкинами, синтез которых кодируется с участием многих генов, определяющих БА, как многофакторное заболевание. Цитокины играют значительную роль в осуществлении контроля всех этапов развития и сохранения аллергических реакций и воспаления, поэтому исследования по координированию их активности играют большую роль в понимании патогенеза БА. Наиболее изучен полиморфизм генов ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ -13, ФНО $\alpha$  в патогенезе атопической БА у детей. У больных БА, характеризующихся инфекционной зависимостью, принадлежность к каким-либо генотипам не изучена [134, 155].

Однако взаимосвязь инфекции и БА очевидна. Аллергия и инфекция – две самые актуальные проблемы настоящего времени, что подтверждают результаты эпидемиологических исследований и анализ медицинской статистики. Доказано, что многие вирусные и бактериальные инфекции являются триггерами аллергических заболеваний, в частности БА. Большая часть обострений БА ассоциированы с вирусами (RS –вирус, вирус гриппа и другие), бактериями (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* и другие)

и атипичными возбудителями (*Chlamydomphila pneumonia* и *Mycoplasma pneumonia*) [14, 24, 26, 161].

Респираторные вирусы способствуют развитию осложнений, приводят к персистированию симптомов заболевания, способствуют рецидивированию и прогрессированию болезни, что является отягощающим фактором для детей с БА [17, 31, 37, 167].

В результате проведенного В.В. Мещерковым и соавт. исследования выявлено, что в большинстве случаев (94,6%) первые проявления БОС связаны с респираторной инфекцией. В последующем эпизоды БОС возникали без респираторной инфекции, но по-прежнему вирусы играли роль триггера БОС у многих детей [43, 171].

В исследованиях Е.М. Костина и соавт. [36] по изучению генетической принадлежности цитокинов ИЛ -4, ИЛ -10, Ил -17 и ФНО $\alpha$  и их взаимосвязи выявлено, что проявление действия генов ИЛ -4 (С-589Т), ИЛ -10 (G-1082А), Ил -17 (G-197А) и ФНО $\alpha$  (G-308А) с дальнейшим синтезом соответствующих цитокинов определяет комбинацию аллергия и инфекция, в частности, особенности патогенеза инфекционно-зависимой БА. Именно полиморфизм генов цитокинов обуславливает типы иммунного ответа при инфекционно-зависимой БА [119, 132, 138, 157].

При лабораторном обследовании у детей с аллергией, а также с бронхиальной астмой определяются антигены респираторных вирусов, вирусов герпеса, атипичных возбудителей и патогенных бактерий. Наряду с этим наметилась прямая зависимость между частотой их выявления, тяжестью течения БА и заболеваемостью респираторными инфекциями в течение года [11, 77, 159].

Бронхиальная астма у детей раннего возраста имеет высокую клиническую вариабельность. Но при этом отчетливо прослеживаются особенности аллергического заболевания. Первые клинические симптомы бронхиальной астмы у 70-80% пациентов диагностируются в раннем детском

возрасте. Возникновению БА в раннем возрасте способствует врожденная сенсibilизация плода в результате повышенной проницаемости фетоплацентарного барьера, вызванной различными факторами. Негативное влияние оказывают профессиональные вредности, курение табака матерью. Немаловажное значение имеет постнатальная сенсibilизация, вызванная избыточной антигенной экспозицией в первые годы жизни ребенка [60, 67, 69, 135].

В ранних исследованиях прослеживалась этапность в смене спектра сенсibilизации у детей раннего возраста («атопический марш»). Последние несколько лет у детей, страдающих БА, всё чаще регистрируется ранняя сенсibilизация к широкому спектру аллергенов, так называемая полисенсibilизация [32, 53, 81, 181].

Неблагоприятным фактором раннего развития БА у детей остается перинатальное поражение центральной нервной системы, обусловленное патологическим течением беременности, родов, а так же анте- и интранатальной гипоксией плода, травмами во время родов [86, 100].

По результатам длительного когортного исследования Damgaard AL. с соавт. (2015) выявлена тесная связь между гестационным возрастом ребенка при рождении и использованием препаратов, предназначенных для лечения бронхиальной астмы [173].

Предшественниками первых типичных симптомов экспираторной одышки являются: проявления атопического дерматита, острые аллергические реакции на пищевые продукты, лекарства (крапивница, отек Квинке), рецидивирующие респираторные заболевания, протекающие без гипертермии и интоксикации, а лишь с катаральными проявлениями. Это нередко расценивается врачами, как клиника ОРВИ и приводит к назначению необоснованного лечения [16, 61].

Клиническая картина острого обструктивного синдрома схожа с таковой при острой респираторной инфекции, на фоне которой дебютирует

бронхиальная астма, она же выполняет роль триггера в последующих эпизодах БОС. Это значительно затрудняет диагностику БА, в том числе инфекционно-зависимой, не позволяет своевременно начать лечение [21, 45, 151, 154].

Диагностика аллергической патологии респираторного тракта заключается, во-первых, в тщательно собранном анамнезе, что зависит от уровня внимания родителей к своему ребенку, их наблюдательности, образованности и понимания того, что без своевременно начатого лечения не получить положительных результатов, а значит, качество жизни ребенка будет снижаться. По литературным данным, среди 20-22% детей, отметивших у себя «симптомы БА» при проведении анкетирования, лишь у 2,6-2,7% было диагностировано данное заболевание [8, 100, 106, 160, 168].

При лабораторном исследовании дополнительными критериями для постановки диагноза БА могут служить лейкопения, тенденция к нейтропении, чаще эозинопения, которая после приступного периода сменяется эозинофилией, являющейся ключевым моментом в атопических реакциях. Эозинофильный маркер – важный тест в диагностике БА, но, к сожалению, не специфический [53, 99].

Одним из методов лабораторной диагностики аллергической патологии респираторного тракта является микроскопия мокроты, в которой могут наблюдаться такие клетки, как эозинофилы, эпителиальные клетки, макрофаги, кристаллы Шарко-Лейдена (бесцветные образования в виде ромбов, состоящие из белковых продуктов, образующихся при распаде эозинофилов), спирали Куршмана [8, 100, 180].

Рентгенография грудной клетки используется как дополнительный метод диагностики для постановки диагноза у детей дошкольного возраста. При БА на рентгенограммах можно зафиксировать повышенную прозрачность легких, эмфизематозность, низкое стояние диафрагмы и её малоподвижность, горизонтальное расположение ребер, увеличение межреберных промежутков, усиление легочного рисунка, корней легких [39, 40].

Наиболее информативным является аллергологическое обследование, в которое входят кожные пробы (скарификационные или уколочные) для детей старше 3-х лет и определение специфических IgE для выявления причинно-значимых аллергенов, а также исследование общего IgE с помощью радиоиммунных и иммуноферментных методов. Уровень IgE при аллергии определяют в различных средах: назальном секрете, слюне, конъюнктивальной жидкости и др. [121, 125, 130].

В настоящее время многие исследования направлены на поиски предикторов – признаков, характеризующих высокий риск возникновения БА, распознавание которых дает возможность определить категорию детей, предрасположенных к развитию БА, и продолжить исследования эффективности ранней соответствующей терапии в сроки, являющиеся неблагоприятными для развития легочной системы [99, 123, 177].

Для выявления детей с высоким риском по развитию БА рекомендуется применение следующих предикторов БА: семейный анамнез по БА или атопии (при наследственной отягощенности по линии матери риск развития БА достигает 50%); наличие у ребенка других аллергических заболеваний (риск БА – до 20%); уровень общего IgE более 30 МЕ/мл в совокупности с выявленной сенсibilизацией к белку коровьего молока/куриного яйца (уровень специфических IgE выше 0,35 МЕ/мл). Эти прогностические критерии являются вспомогательными для постановки диагноза БА у детей до 4 лет [99, 103].

Для детей школьного возраста, перенесших 4 и более обструктивных эпизодов, риск развития БА возрастает до 80%, если при этом отслеживается хотя бы один большой признак (БА у одного из родителей, атопический дерматит, сенсibilизация к аэроаллергенам по данным специфических IgE и кожных проб) или два малых (наличие пищевой аллергии, эозинофилия в периферической крови более 4%, БОС/свистящие хрипы без клиники ОРВИ) [34, 100, 143].

С целью диагностики БА у детей раннего возраста и детей, которые в силу своих возрастных особенностей не способны выполнить тест для исследования вентиляционной функции легких, может проводиться пробный курс бронхолитической и противовоспалительной (ИГКС) терапии с последующей оценкой терапевтического ответа [54, 137, 144, 145].

Исследование функции внешнего дыхания (ФВД) проводится у детей старше 6 лет и является необходимым для диагностики, определения тяжести заболевания и контроля БА. У детей ФВД изучается с помощью таких распространенных методов исследования вентиляции легких, как спирография и пневмотахометрия. Методами функциональной диагностики для измерения скоростных показателей дыхательного потока являются: пикфлоуметрия (изменение величины пиковой скорости выдоха) или спирометрия (снижение объемно – скоростных показателей кривой «поток-объем») [7, 64, 75, 110, 144, 149, 158].

Важным диагностическим критерием при постановке диагноза БА могут быть положительные пробы с бронхолитиком, при которых отмечается увеличение ОФВ<sub>1</sub> и других показателей спирограммы на 12% и более от исходного уровня [65, 110].

Определение вентиляционной функции легких у детей дошкольного возраста имеет большое клиническое значение в уточнении этиологии рецидивирующей бронхиальной обструкции, кашля, а также в дифференциальной диагностике БА. Проведение стандартной спирографии у этой возрастной группы затруднительно из-за невозможности выполнить традиционные дыхательные маневры. Идеальный метод определения вентиляционной функции легких должен применяться в любом возрасте на протяжении роста и развития ребенка, быть простым в выполнении и воспроизведении, безопасным, высокочувствительным, а также приемлемым как для обследуемого ребенка, так и его родителей. Методами, соответствующими этим параметрам, являются форсированная импульсная

осциллометрия, сопротивление воздухоносных путей, измеренное методом плетизмографии, форсированная спирометрия со специальными детскими программами («жевательная резинка», «свисток», «свечи» и др.) [35, 64, 118].

В настоящее время в педиатрии активно используются методы исследования спокойного дыхания (бронхография и импульсная осциллометрия), рассчитанные в первую очередь на диагностику нарушений бронхиальной проходимости [68].

Учеными Пермского государственного медицинского университета им.ак. Е.А. Вагнера Минздрава России совместно с городским детским пульмонологическим центром г. Перми изучено и успешно используется определение сопротивления дыхательных путей методом кратковременного прерывания потока воздуха (Rint). Этот метод безопасен и неинвазивен, позволяет проводить исследования вентиляционной функции у детей раннего и дошкольного возраста. Проведенные исследования подтвердили, что результаты определения сопротивления дыхательных путей методом Rint коррелируют с методами «золотого стандарта» и делают возможным выявление изменений бронхиальной проходимости. Диагностическая методика дает возможность определять Rint в разные фазы дыхания (на вдохе - Rintinsp, выдохе – Rintexp и в период максимального выдыхаемого потока) [99, 100, 103].

Для контроля функции внешнего дыхания у детей раннего возраста, в том числе, у доношенных и недоношенных новорожденных используют метод флоуметрии спокойного дыхания [97].

Бронхография является одним из новых диагностических методов определения ФВД, суть его заключается в регистрации и анализе дыхательных шумов, возникающих в воздухоносных путях при различных заболеваниях легочной системы. Респираторные шумы, возникающие при бронхообструктивном синдроме, характеризуются как набор периодических волн с частотой в пределах 100-2500 Гц, основная часть которых лежит между

100 и 1000 Гц и между 400 и 1600 Гц соответственно. Свистящее дыхание характеризуется частотой свыше 400 Гц, может содержать одну частоту (моногоармоническое) и несколько частот (полифоничное), тогда как влажные хрипы характеризуются частотой около 200 Гц и ниже. Дыхание детей с БА определяется свистящими шумами в фазе выдоха, длительность которых лежит в пределах 80-250 мс [100, 126, 150].

Относительно новым и не менее важным неинвазивным методом исследования, позволяющим определить наличие воспаления при БА, является определение оксида азота в выдыхаемом воздухе. Нормативом для детей раннего и дошкольного возраста является уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе не более 15 ppb, для школьников и подростков - более 25 ppb. Это унифицированный биомаркер БА, используемый в клинической практике. Показатели оксида азота в пределах 40-50 ppb характеризуют эозинофильный тип воспаления. По результатам исследований определения оксида азота в выдыхаемом воздухе отмечена прямая корреляция его с тяжестью заболевания и обострением БА [23, 102, 141, 189].

Все больший интерес приобретают работы по изучению метаболитов конденсата выдыхаемого воздуха (КВВ). Большую роль в диагностике БА отводят различным химическим соединениям в КВВ: 8-изопростан, липидные медиаторы (производные арахидоновой кислоты, цистеиниловых лейкотриенов и простагландинов), белок А сурфактанта, метаболиты аргинина и триптофана. Одним из маркеров воспаления является  $H_2O_2$ , источником происхождения которого являются дыхательные пути, в частности, эпителиальные клетки, нейтрофилы, эозинофилы и макрофаги.

При проведении исследований авторы выявили в КВВ повышенный уровень среднемолекулярных олигопептидов, изучали фосфолипидный состав у детей с БА, обсуждали роль летучих органических соединений как потенциальных биомаркеров БА [99, 133].

Таким образом, существует достаточно большое количество методов диагностики БА, но не все они доступны для применения у детей раннего возраста [147].

Остается не выяснена до конца связь инфекции в ранний неонатальный период (врожденная пневмония) с формированием аллергической настроенности. Эти проблемы активно обсуждаются в литературе, их решение будет способствовать улучшению состояния здоровья детей, в частности, уменьшению частоты и тяжести аллергической патологии респираторного тракта.

## Глава 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена в 2009-2015 гг. в г. Перми в «Детской городской клинической больнице» №15 (главный врач д.м.н. Антонов) и в «Детской городской клинической больнице» №13 (главный врач к.м.н. О. Г. Токмакова), являющихся клиническими базами кафедры детских болезней лечебного факультета (зав. кафедрой - д.м.н., профессор М.Н. Репецкая) ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, где проведены клинические наблюдения и исследования с применением аллергологических и инструментальных методов диагностики.

### 2.1. Объекты и объем исследования

На первом этапе исследования использовались данные ретроспективного анализа 107 историй болезни новорожденных, находившихся на стационарном лечении по поводу врожденной пневмонии в ДГКБ №13 г. Перми.

Критерием включения в группы наблюдения на I этапе настоящего исследования явилось наличие у детей врожденной пневмонии.

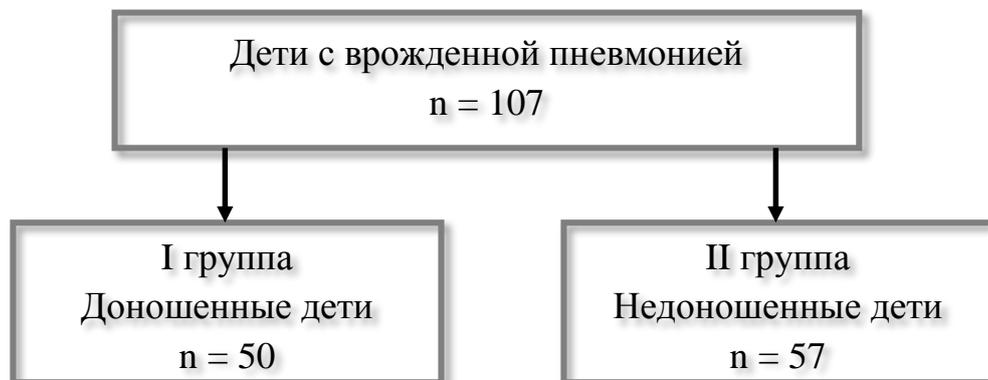
Критерии исключения из исследования: летальный исход в период новорожденности, тяжелые перинатальные гипоксические и травматические поражения нервной системы, генетическая патология и врожденные пороки развития, выявленные в неонатальном периоде, бронхолегочная дисплазия.

I группу составили 50 доношенных детей, родившихся в сроке 38-42 недели, II группу - 57 недоношенных детей, родившихся ранее 37 недель.

На II этапе исследования для выявления влияния ВП на здоровье и формирование бронхиальной астмы у детей дошкольного возраста из этих групп при наличии информированного согласия законных представителей детей на обследование и катamnестическое изучение были сформированы Ia и

IIa группа детей в возрасте 5 – 6 лет, перенесшие ВП. Группу контроля составили здоровые дети 5-6 лет (рис. 2.1.1).

### I этап



### II этап



### III этап



Рис. 2.1.1. Дизайн исследования

Критерии включения в группу контроля: дети от срочных родов, без инфекций в неонатальном периоде, без врожденных и генетических заболеваний, хронической соматической патологии, группа здоровья I и IIa (n=19).

Ia группа наблюдения – дети в возрасте 5-6 лет, рожденные в сроке 38-42 недель, перенесшие внутриутробную пневмонию (n=21).

Для изучения влияния ВП на развитие респираторных рецидивирующих заболеваний в зависимости от гестационного возраста были изучены Ia группа доношенных детей и IIa группа наблюдения – недоношенные дети, перенесшие врожденную пневмонию (III этап исследования).

IIa группа наблюдения – дети в возрасте 5-6 лет, рожденные в сроке менее 37 недель беременности, перенесшие врожденную пневмонию (n=17).

Были изучены акушерский анамнез, истории родовой деятельности матерей детей, перенесших ВП, физические параметры новорожденных, анамнез и клиническая картина заболевания, лабораторные и инструментальные показатели.

При катамнестическом наблюдении детей 5 - 6 - летнего возраста, перенесших в период новорожденности врожденную пневмонию, использовали общеклинические методы: сбор анамнеза, объективное обследование по системам и органам с оценкой физического развития. При сборе анамнеза (анализа истории развития ребенка (формы №112у) и беседы с родителями) учитывались: наследственная отягощенность по атопии, характер вскармливания, наличие аллергических заболеваний и возраст ребенка при первых признаках этой патологии, частота и тяжесть ОРВИ, наличие осложнений, связанных с дыхательной системой. Обращали внимание на частоту применения антибактериальных, бронхолитических препаратов в лечении ОРВИ и их осложнений. Оценивали динамику общей эозинофилии и наличие предикторов бронхиальной астмы. Все изучаемые вопросы были отражены в анкете, предложенной родителям (приложение 1).

## 2.2. Методы исследования

Антропометрические измерения у детей проводились по общепринятым методикам. Физическое развитие оценивалось с использованием таблиц центильного типа [73].

Показатели гемограммы оценивали согласно данным Шабалова Н.П. (2008), ФНКЦ ДГОИ им. Д. Рогачева, В. Glader (1991) [95].

Инфекционный индекс (ИИ) определяли, как отношение суммы всех эпизодов ОРВИ в течение года к возрасту ребенка (в норме 0,2 - 0,3) [52].

Исследование полости носа (переднюю риноскопию) выполняли с помощью носовых зеркал при искусственном освещении. Оценивали состояние эндоназальных структур носа по признакам: влажность и цвет слизистых оболочек, состояние сосудов на передней стенке, наличие отделяемого из носовых ходов [30].

Для выявления специфической сенсибилизации организма к аллергенам, наиболее часто вызывающим аллергический процесс, были проведены скарификационные кожные пробы (СКП). СКП выполняли детям 5-6 лет, на фоне полного здоровья, при отсутствии острых проявлений атопического дерматита, без лекарственной нагрузки (принятие антигистаминных препаратов за неделю до исследования исключалось). Место постановки кожных проб – поверхность предплечья правой руки по средней линии. Пробы делали с аллергенами: цельное молоко, цельное яйцо, домашняя пыль, шерсть собаки, шерсть кошки. Проведено два тест-контроля (одна проба с гистамином, при положительной реакции которой мы получали свидетельство о достаточной реактивности кожи, вторая - с тест-контрольной жидкостью – контроль отрицательная реакция) [32].

Результаты СКП оценивали через 15-20 минут по схеме, предложенной М.Я. Студеникиным (1986г.) (табл. 2.1)

## Оценка скарификационных аллергических проб

Результат реакции	Условное обозначение	Размеры кожных проявлений
Отрицательная	( - )	Как в контроле
Сомнительная	(±)	Гиперемия без волдыря
Слабоположительная	(+)	Волдырь 2-3 мм с гиперемией
Положительная	(++)	Волдырь более 5 мм, гиперемия
Резко положительная	(+++)	Волдырь не более 10 мм с гиперемией и псевдоподиями
Очень резко положительная	(++++)	Волдырь более 10 мм с гиперемией и псевдоподиями

Уровень общего IgE в крови определяли с использованием автоматического анализатора иммунохемилюминесцентного (IMMULITE 2000 фирмы DPC, США) для проведения иммунологического анализа; оценку проводили в соответствии с инструкцией по применению тест-системы иммуноферментной для определения общего IgE человека (норма 0-52 МЕ/мл) [104].

Задачи функционального исследования вентиляции легких у детей решали с помощью неинвазивного метода Rint.

Для оценки сопротивления дыхательных путей применяли метод кратковременного прерывания потока воздуха (Rint) на устройстве «MicroRint» (производства фирмы Micro Medical Ltd. Великобритания).

Проводили детям 5 - 6 лет на фоне полного здоровья и через 4 недели после перенесённого ОРВИ, если таковая имелась. Исследовали сопротивление дыхательных путей (СДП) у ребенка при спокойном дыхании, без выполнения им форсированных дыхательных приемов. Методика измерения СДП у детей методом ( $R_{int}$ ) основана на регистрации кратковременных прерываний воздушного потока, при которых выравнивается альвеолярное давление и давление в полости рта. Во время проведения исследования регистрировали 5 прерываний (попыток), при этом учитывали рост, вес и возраст обследуемого на данный момент. Результаты теста определения СДП вычисляются автоматически и отражаются на экране прибора. Показатели СДП измеряли в кПа/л/с и вычисляли индивидуально для каждого ребенка по общей формуле расчета сопротивления дыхательных путей:  $R_{int} = 1,275 - 0,006 \times \text{Рост (см)}$  - эта индивидуальная норма сравнивалась с показателями, полученными при исследовании. За норму принимали показатели менее 101% [100].

Исследование назального секрета проводили специфичным методом микроскопии мазка отделяемого полости носа, окрашенного по методу Романовского–Гимзы. Забор материала для цитологического исследования брали щеточкой со слизистой полости носа. Равномерным, тонким слоем наносили на предметное стекло (на центральную часть) и до полного высыхания оставляли на воздухе. Далее мазок подвергали окрашиванию и микроскопическому исследованию, при котором велся подсчет клеток: эозинофилов (окрашенных в оранжево-розовый цвет), нейтрофилов (пурпурного, фиолетового цвета), лимфоцитов. За норму принимали цифру не более 2% эозинофилов в мазке [5].

### 2.3. Методы статистической обработки

Статистическую обработку полученных данных проводили общепринятым методом вариационной статистики, основанной на вычислении абсолютных и относительных величин. Количественные

показатели представлены в виде  $M \pm \sigma$ , где  $M$  – среднее арифметическое,  $\sigma$  – стандартное отклонение;  $t$  - критерий по Стьюденту рассчитывался при нормальном распределении. Непараметрические характеристики представлены  $Me$  [25%; 75%], где  $Me$  - медиана, распределения ширины и асимметрии - 25% нижний квартиль, 75% - верхний квартиль, критерий Манна-Уитни. Наличие и изучение корреляции проводили при нормальном распределении по Пирсену и в непараметрической статистике по Спирмену. Для выявления наиболее значимых факторов из наибольшего числа переменных проводили факторный анализ. Для сравнения вероятности исхода в зависимости от наличия фактора риска проводили расчет относительного риска. Статистически значимыми считали показатели при  $p < 0,05$ , корреляции: сильная или тесная  $r > 0,70$ , средняя  $r = 0,50-0,69$ , умеренная  $r = 0,30-0,49$ , слабая  $r = 0,20-0,29$ , очень слабая  $r < 0,19$ . Обработка цифровых данных проводилась с использованием программного пакета SPSS 17.0, STATISTICA 5.0. [18, 63, 71].

Глава 3  
КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ  
ВРОЖДЕННОЙ ПНЕВМОНИИ У НОВОРОЖДЕННЫХ В ЗАВИСИМОСТИ  
ОТ ГЕСТАЦИОННОГО ВОЗРАСТА

3.1. Особенности антенатального анамнеза у детей с врожденной пневмонией

107 детей, перенесших в период новорожденности врожденную пневмонию, находились на стационарном лечении в специализированных отделениях ДГКБ №13 г. Перми.

I группу составили 50 доношенных новорожденных с гестационным возрастом 38-42 недели, со средней массой при рождении  $3471,2 \pm 510,0$  гр., длиной  $51,2 \pm 2,3$  см, окружностью головы  $35,0 \pm 1,5$  см, окружностью груди  $33,9 \pm 1,5$  см, массо-ростовой коэффициент составил  $67,3 \pm 8,0$  ( $M \pm \sigma$ ). Из них мальчиков было 54,0%, девочек - 46,0%.

Во II группу вошли 57 недоношенных детей - гестационный возраст менее 37 недель, со средней массой при рождении  $1639,4 \pm 427,9$  гр., длиной  $41,0 \pm 3,7$  см, окружностью головы  $29,6 \pm 2,6$  см, окружностью груди  $25,9 \pm 3,3$  см, массо-ростовой коэффициент составил  $39,5 \pm 8,0$  ( $M \pm \sigma$ ). Мальчики и девочки составили 59,6% и 40,4%, соответственно. Большая часть детей II группы родились в сроке 30-32 недели (70,2%), 12,3% новорожденных - ранее 30 недель и 17,5% детей - в сроке 33-37 недель беременности. Большинство недоношенных (56,1%) при рождении имели низкую массу тела (2500-1500 г.), 43,9% родились с очень низкой массой тела (1500-1000 г.).

По полу, возрасту, по соотношению массо - ростового коэффициента к гестационному возрасту группы детей были сопоставимы. Без достоверных различий в обеих группах детей отмечалась задержка внутриутробного развития (в I группе большие для данного гестационного возраста (БГВ) составили 30,0%, соответствующие гестационному возрасту (СГВ) – 40,0%, малые для гестационного возраста (МГВ) – 30,0%, во II группе – 24,6%, 36,8% и 38,6% соответственно) (рис. 3.1.1).

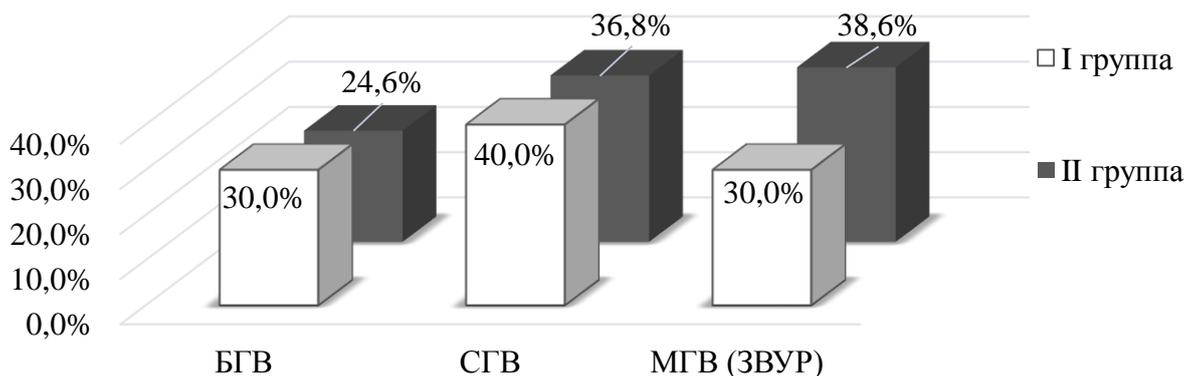


Рис. 3.1.1. Распределение новорожденных по соотношению массо-ростового коэффициента и гестационного возраста

При изучении антенатального анамнеза выявлено, что дети I группы рождены от матерей в возрасте от 17 до 37 лет ( $M \pm \sigma$  26,7±5,5 лет), новорожденные II группы – от матерей в возрасте от 16 до 42 лет ( $M \pm \sigma$  27,4±5,6 лет). Значимых отличий по роду деятельности и семейному положению матерей в группах не отмечалось. Работающие матери и домохозяйки I группы наблюдения составили 48,0% и 52,0%, во II группе детей – 50,9% и 49,1% соответственно. В браке состояло 54,0% матерей доношенных детей и 54,4% матерей малышей, родившихся ранее срока.

Из анализа данных, характеризующих состояние здоровья матерей и наличие сопутствующих неблагоприятных факторов во время беременности, выявлено, что большинство женщин в обеих группах имели ту или иную патологию, что не могло не отразиться на особенностях течения периода адаптации новорожденных. Определено наличие вредных привычек, в частности, курения, у матерей детей I группы в 12,0% случаев и у матерей детей II группы в 8,8% случаев. У матерей детей, родившихся в срок, и у матерей недоношенных малышей отмечалась экстрагенитальная патология (76,0% и 84,2% соответственно). Частота соматической патологии не имела достоверных различий по группам. Встречались такие заболевания, как анемия (44,0% и 40,4% соответственно), варикозная болезнь (4,0% и 7,0%), миопия (8,0% и 8,8%), вегетососудистая дистония (16,0% и 26,3%), болезни

желудочно-кишечного тракта: гастрит, язвенная болезнь – в 12,0% и 7,0% случаев соответственно, заболевания эндокринной системы (патология щитовидной железы, сахарный диабет, нейроэндокринный синдром) - в 4,0% и 12,3% соответственно. Однако достоверно чаще у матерей детей I группы наблюдалась артериальная гипертензия (в 26,3% случаев против 2,0%,  $p<0,001$ ) (рис.3.1.2).

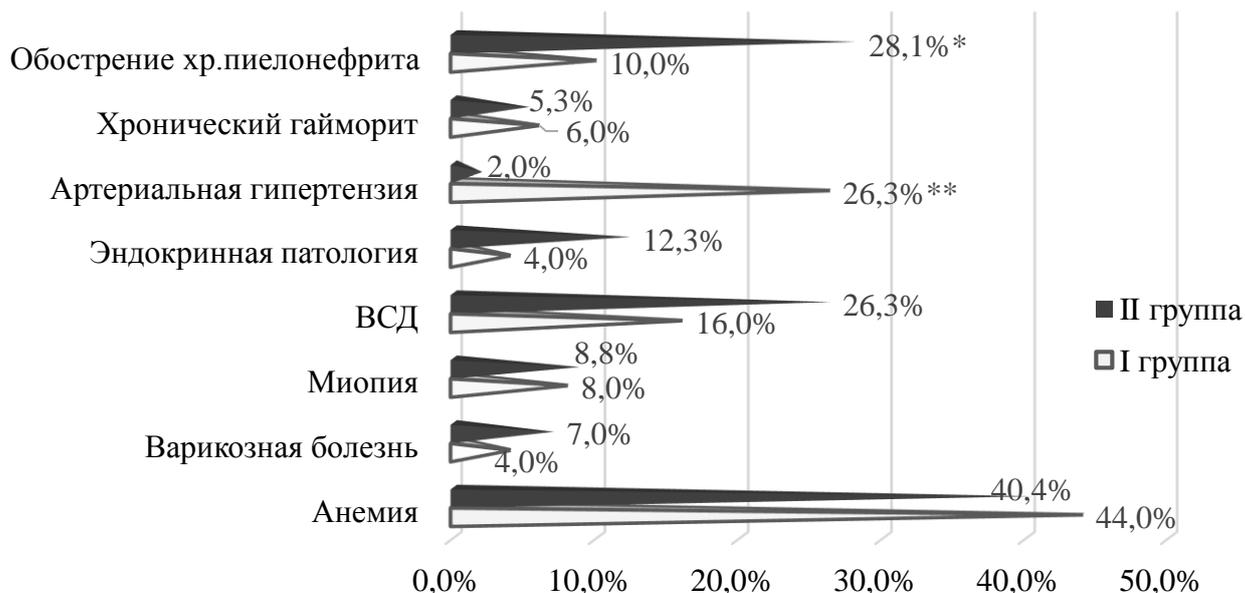


Рис. 3.1.2. Частота экстрагенитальной патологии у матерей детей наблюдаемых групп  
Примечание: \* $p<0,02$ , \*\* $p<0,001$

С одинаковой частотой матери обеих групп страдали хроническими заболеваниями, такими как хронический гайморит и хронический пиелонефрит (в I группе 6,0% и 28,0%, во II группе - 5,3% и 33,3% соответственно). Однако обострение пиелонефрита во время беременности достоверно чаще диагностировали у матерей, родивших детей раньше срока (28,1% против 10,0%,  $p<0,02$ ). У большинства матерей детей как в I группе, так и во II группе наблюдались клинические проявления острой респираторной инфекции (в 62,0% и 50,9% случаев соответственно). Причем у матерей доношенных детей чаще отмечались ОРВИ во второй половине беременности (30,0%), чем в первой половине (20,0%) и в родах (12,0%);

ОРВИ, осложненные острым бронхитом, наблюдались во второй половине беременности в 6,0% случаев; у матерей недоношенных детей чаще ОРВИ протекала в первой половине беременности (31,6%), чем во второй половине (15,8%) и в родах (3,5%), однако осложнениями ОРВИ являлись острые пневмонии в 3,5% случаев (рис.3.1.3).

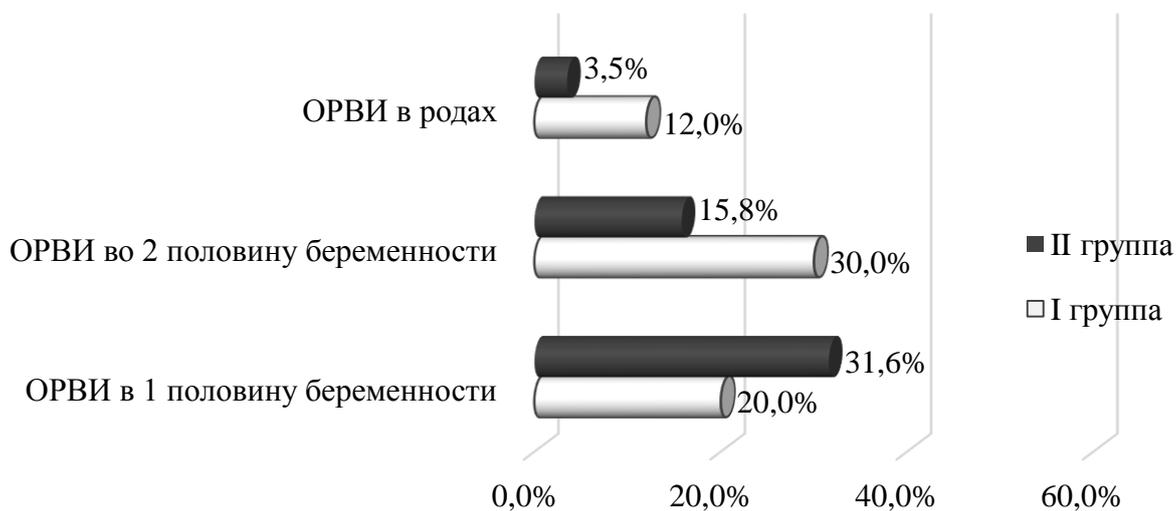


Рис.3.1.3. Частота ОРВИ у матерей наблюдаемых групп детей в разные сроки беременности

Выявлено, что у матерей детей обеих групп был отягощен акушерский анамнез, причем достоверно чаще патология отмечалась у матерей II группы (91,2% против 50,0% случаев,  $p < 0,001$ ). Отягощенность акушерского анамнеза характеризовалась наличием медицинских аборт, которые чаще наблюдались у матерей детей II группы (в 50,8% случаев,  $p < 0,02$ ). К однократной процедуре прерывания беременности прибегали 36,8% женщин, а неоднократно - 14,0%. У матерей доношенных детей наличие медицинских аборт отмечалось в 28,0% случаев, чаще это были однократные процедуры (22,0%), неоднократно – в 6,0% случаев (рис.3.1.4).

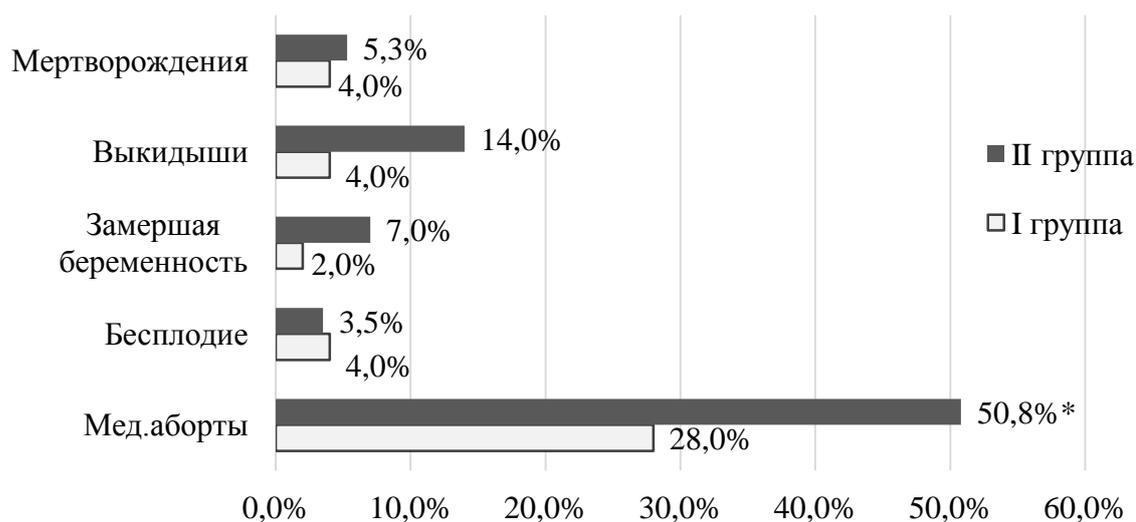


Рис.3.1.4. Акушерский анамнез матерей сравниваемых групп детей  
Примечание: \* $p < 0,02$

В акушерском анамнезе матерей выявлены бесплодие (4,0% и 3,5%), замершая беременность (2,0% и 7,0%), выкидыши (4,0% и 14%), мертворождения (4,0% и 5,3%), рубец на матке (10,0% и 8,8%). Угрозы невынашивания и преждевременных родов достоверно чаще регистрировались в группе недоношенных малышей (в 57,9% случаев против 16,0%,  $p < 0,001$ ). Во время настоящей беременности отмечалась отслойка нормально расположенной плаценты и атипично расположенной плаценты только у матерей детей II группы (8,8% и 5,6% случаев соответственно), хотя атипично расположенную плацентацию диагностировали и у матерей детей I группы в 4,0% случаев, во II группе в 7,4% случаев. Истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН) наблюдалась в обеих группах (2,0% и 3,5% случаев). Фетоплацентарная недостаточность (ФПН) чаще встречалась в группе доношенных детей (в 68,0% случаях против 49,1%) ( $p < 0,05$ ) и характеризовалась изменением околоплодных вод в 66,0% случаев против 22,8% ( $p < 0,001$ ), патологией пуповины (в 24,0% против 10,5%), изменения последа отмечались в обеих группах одинаково часто (36,0% и 36,8% соответственно (рис.3.1.5)).

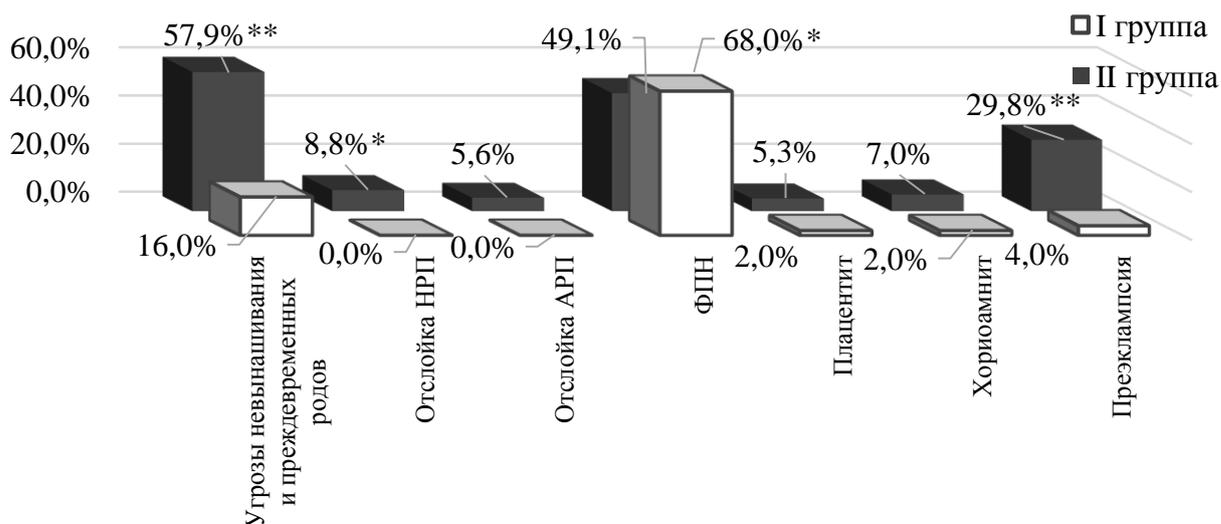


Рис.3.1.5. Частота патологии беременности у матерей наблюдаемых групп детей

Примечание: \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,001$

НРП - нормально расположенная плацента

АРП - атипично расположенная плацента

Воспалительные процессы в плаценте и в околоплодных оболочках регистрировались в обеих группах: плацентит и хориоамниит у матерей доношенных детей в 2,0% и 2,0% случаев соответственно, у матерей недоношенных малышей в 5,3% и 7,0% случаев. Преэклампсия у матерей недоношенных новорожденных достоверно чаще наблюдалась (29,8%) в сравнении с матерями доношенных малышей (4,0%) ( $p < 0,001$ ), именно она явилась одной из основных причин преждевременных родов.

Из результатов исследований на наличие TORCH инфекций и хламидии обнаружено, что у матерей детей II группы не достоверно чаще регистрировались высокие титры иммуноглобулинов G к возбудителям токсоплазменной инфекции (в 10,5% случаев против 0%) и антитела к хламидийной инфекции в титрах более 1/20 (в 14,0% случаев против 2,0%). Обнаружение титров иммуноглобулинов класса M к цитомегаловирусу не достоверно, но чаще регистрировалось у матерей доношенных детей (в 16,0% случаев против 10,5%).

Таким образом, при анализе антенатального анамнеза выявлено наличие экстрагенитальных заболеваний, обострения хронических болезней, неблагоприятный акушерский анамнез и наличие патологии беременности у большинства матерей новорожденных. Соматическая патология характеризовалась наличием у матерей обеих групп во время беременности анемии и хронического пиелонефрита. Достоверно чаще у матерей I группы ( $p < 0,01$ ) встречалась артериальная гипертензия в сравнении с матерями II группы. У матерей недоношенных детей чаще отмечалось обострение пиелонефрита во время беременности ( $p < 0,02$ ). Одинаково часто в группах у женщин наблюдалась клиника острой респираторной инфекции во время беременности. Из всех факторов, характеризующих акушерский анамнез, на первый план выходит значительная частота медицинских аборт, которые достоверно чаще встречались во II группе ( $p < 0,02$ ). Патология беременности отмечалась в обеих группах - в I группе у матерей достоверно чаще диагностирована фетоплацентарная недостаточность ( $p < 0,05$ ), во II группе - угрозы невынашивания и преждевременных родов и тяжелая преэклампсия, что способствовало формированию хронической (у доношенных) и острой (у недоношенных новорожденных) гипоксии плода, а также рождению ребенка, легко восприимчивого к инфекциям.

### 3.2. Сравнительная характеристика клинической картины врожденной пневмонии у доношенных и недоношенных новорожденных

В большинстве случаев дети были рождены от 1 родов (62,0% в I группе и 59,6% во II группе), от 2 и последующих родов - 38,0% и 40,4% соответственно. Достоверно чаще недоношенные дети рождались путем операции кесарево сечение (в 71,9% случаев против 42,0%,  $p < 0,01$ ).

Сразу после рождения реанимационные мероприятия чаще требовались детям II группы (в 17,5% случаев против 8,0% новорожденных I группы). Достоверных различий по показателям шкалы Апгар на первой и пятой

минутах жизни в группах не наблюдалось: в I группе - 6 [3; 7] и 7 [5; 8] баллов, во II группе - 5 [2; 7] и 7 [4,5; 8] баллов. Всем малышам потребовалось лечение в реанимационном отделении, в том числе искусственная вентиляция легких (ИВЛ). Однако у большинства доношенных детей (84%) потребность в проведении ИВЛ составляла не более 10 суток (5 [3; 8,25] суток). 58,0% доношенных новорожденных находились на ИВЛ до 5 суток жизни, 26,0% - в течение 6-10 суток, 16,0% - 11-20 суток. Недоношенные дети нуждались в более длительном нахождении на ИВЛ (11 [8; 16,5] суток ( $p < 0,001$ )). ИВЛ длительностью до 5 суток проводилась 17,5% недоношенных новорожденных, в течение 6-10 суток – 33,3%, 11-20 суток – 35,1% и более 20 суток – 14,0% детей (рис.3.2.1).

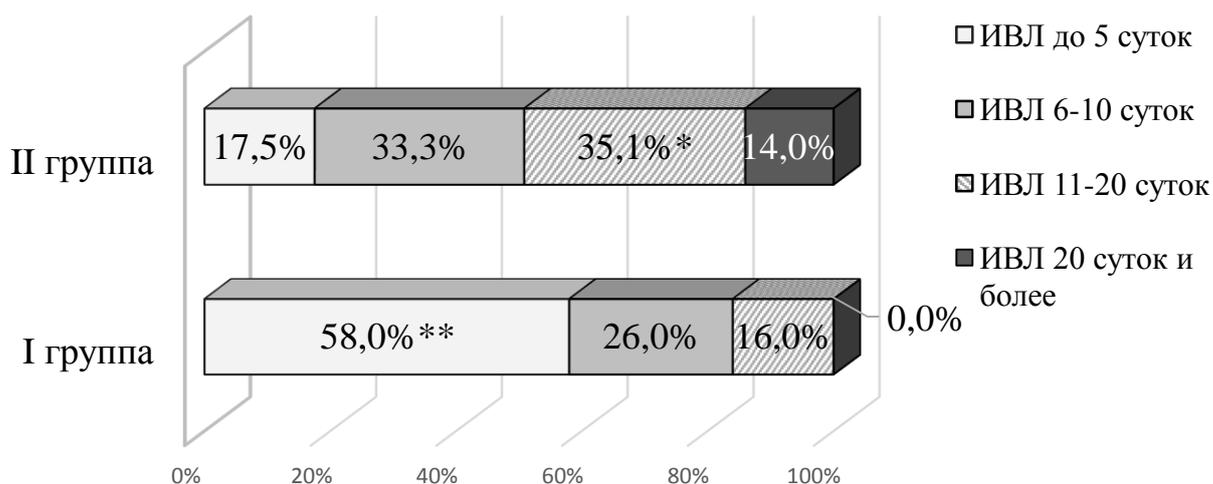


Рис.3.2.1. Распределение новорожденных по длительности проведения ИВЛ

Примечание: \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,001$  между группами

Врожденная пневмония сопровождалась повышением температуры тела у детей I группы в 92,0% случаев ( $p < 0,001$ ), у детей II группы - в 56,1% случаев. У новорожденных в обеих группах наблюдались серость кожи, акроцианоз, мраморность и наличие венозной сети (34,0-17,5%, 36,0-61,4% ( $p < 0,01$ ), 8,0-42,1% ( $p < 0,001$ ) и 6,0-36,8% ( $p < 0,001$ ) соответственно) (рис.3.2.2).

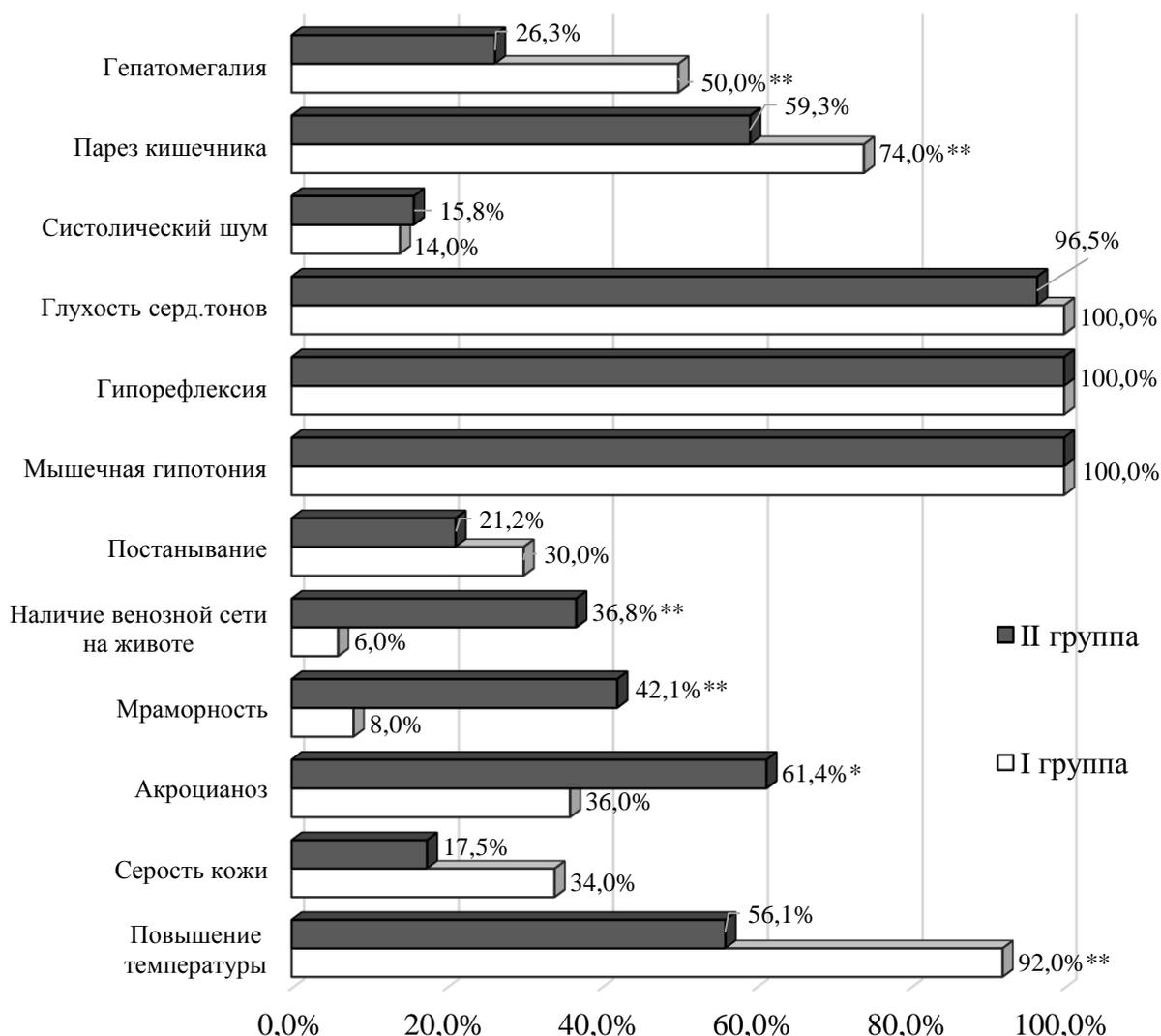


Рис.3.2.2. Частота клинических проявлений при врожденной пневмонии у доношенных и недоношенных новорожденных  
Примечание: \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,001$

Выраженность интоксикации проявлялась изменениями со стороны нервной системы: постаныванием, мышечной гипотонией и гипорефлексией и отмечалась с одинаковой частотой в обеих группах (30,0-21,2%, 100,0-100,0% и 100,0-100,0% случаев соответственно) (рис.3.2.2).

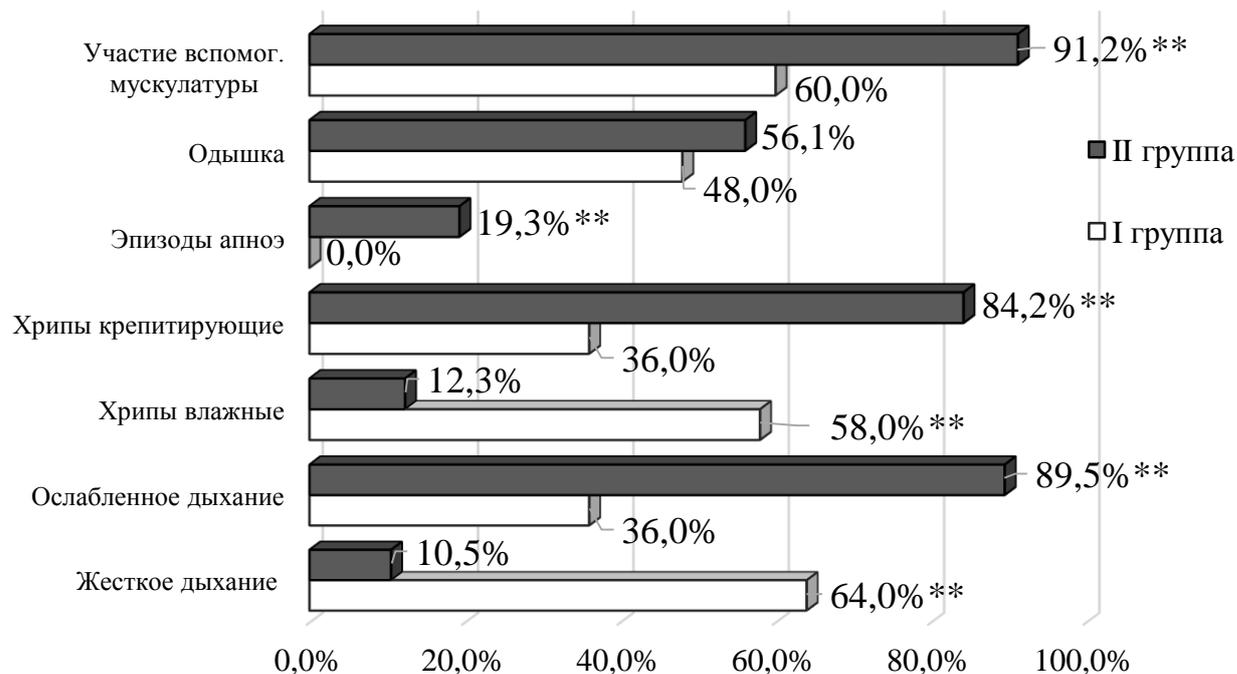


Рис.3.2.3. Частота симптомов поражения дыхательной системы у доношенных и недоношенных новорожденных при ВП  
Примечание: \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,001$

Респираторная симптоматика у детей I группы достоверно чаще характеризовалась жестким дыханием (64,0% против 10,5%,  $p < 0,001$ ), наличием влажных хрипов (58,0% против 12,3%,  $p < 0,001$ ) и мокроты в 90,0% случаев, достоверно чаще имеющей гнойный характер (44,0% против 24,6%,  $p < 0,05$ ). В то же время достоверно чаще во II группе детей аускультативная картина отличалась ослабленным дыханием (в 89,5% случаев против 36,0% в I группе,  $p < 0,001$ ), наличием крепитирующих хрипов (84,2% против 36,0% соответственно,  $p < 0,001$ ), мокроты в 93,0% случаев. У 59,6% недоношенных новорожденных мокрота носила слизистый характер, у 24,6% - гнойный.

Эпизоды апноэ наблюдались только у 19,3% недоношенных детей. Одышка и участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания встречались у детей обеих групп. Однако чаще одышка отмечалась у пациентов II группы (56,1% против 48,0%), участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания так же с большей частотой наблюдалось у детей II группы (91,2% против 60,0%,  $p < 0,001$ ) (рис.3.2.3).

Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы заключались в приглушении сердечных тонов (в I группе – в 100,0% случаев, во II группе – в 96,5%), наличии систолического шума у 14,0% детей I группы и 15,8% II группы. Ранняя дисфункция желудочно-кишечного тракта, проявляющаяся застоем в желудке, наблюдалась как у недоношенных детей (в 59,3% случаев), так и у доношенных (в 74,0% случаев,  $p < 0,05$ ), печень выступала из-под края реберной дуги более чем на два с половиной сантиметра чаще у пациентов I группы (в 50,0% случаев против 26,3%,  $p < 0,05$ ), увеличение селезенки отмечалось в обеих группах (8,0% и 3,5% соответственно).

Таким образом, клинические проявления врожденной пневмонии имеют различия в зависимости от гестационного возраста. Так, пневмонии у доношенных новорожденных характеризуются достоверно более частым повышением температуры тела ( $p < 0,001$ ), наличием при аускультации легких жесткого дыхания ( $p < 0,001$ ), влажных хрипов ( $p < 0,05$ ), гнойной мокроты ( $p < 0,05$ ). У недоношенных малышей при аускультации чаще выслушивается ослабленное дыхание ( $p < 0,001$ ), крепитирующие хрипы ( $p < 0,001$ ). Врожденная пневмония у недоношенных достоверно более часто протекает на фоне нарушений микроциркуляции, о чём свидетельствуют акроцианоз ( $p < 0,05$ ), мраморность кожи ( $p < 0,001$ ), наличие выраженной венозной сети на животе ( $p < 0,001$ ). Дыхательная недостаточность также чаще встречалась в группе недоношенных новорожденных ( $p < 0,001$ ).

В обеих группах детей наблюдались признаки интоксикации, вовлечение в патологический процесс сердечно-сосудистой системы и пищеварительного тракта.

В целом, врожденная пневмония у недоношенных новорожденных протекает более тяжело в сравнении с детьми, рожденными в срок. Недоношенные дети чаще нуждались в раннем начале реанимационных мероприятий и длительном проведении ИВЛ.

### 3.3. Данные лабораторных и инструментальных исследований у детей с врожденной пневмонией

При анализе данных лабораторного исследования выявлены изменения в общем анализе крови, взятом у детей на первые сутки жизни. Изменения заключались в достоверных различиях показателей эритроцитарного ростка, в частности, более низкие показатели отмечены у доношенных детей (табл.3.1).

Таблица 3.1

Показатели гемограммы детей с ВП в первые сутки жизни  
Me [25, 75]

Показатели	I группа	II группа	P (Критерий Манна-Уитни)
Эритроциты, $10^{12}/л$	n=49 4,9 [4,32; 5,61]	n=53 5,1 [4,65; 5,75]	p= 0,220
Hb, г/л	n=49 167 [146,5; 183,5]**	n=53 185 [169; 206]	p= 0,001
Общее количество лейкоцитов, $1 \times 10^9/л$	n=50 14,0 [10,2; 18,58]*	n=53 11,9 [9,4; 15,10]	p= 0,034
Эозинофилы, $1 \times 10^9/л$	n=50 0,16 [0; 0,4]*	n=52 0,07[0; 0,16]	p= 0,021
Палочкоядерные нейтрофилы, $1 \times 10^9/л$	n=50 1,2 [0,43; 2,46]*	n=52 0,66 [0,23; 1,29]	p= 0,044
Сегментоядерные нейтрофилы, $1 \times 10^9/л$	n=50 8,68 [4,55; 12,0]*	n=52 5,8 [3,61; 8,71]	p=0,05
Нейтрофилы, $1 \times 10^9/л$	n=50 10,5 [5,2; 14,2]*	n=39 6,8 [3,6; 10,0]	p=0,003
Палочкоядерные /сегментоядерные	n=50 0,1 [0,1; 0,3]	n=26 0,1[0,1; 0,2]	p=0,339
Лимфоциты, $1 \times 10^9/л$	n=50 2,92 [1,68; 3,76]	n=52 3,16 [2,25; 4,48]	p=0,202
Моноциты, $1 \times 10^9/л$	n=50 0,5 [0,27; 1,14]	n=52 0,85 [0,43; 2,06]*	p= 0,011
Тромбоциты, $1 \times 10^9/л$	n=40 183 [131,3; 236,3]	n=34 205 [150; 231]	p=0,003

Кроме этого, у детей I группы наблюдались достоверно высокие показатели общего числа лейкоцитов, нейтрофилов и эозинофилов в сравнении со II группой. В то же время у недоношенных новорожденных выявили достоверно более высокие показатели количества моноцитов ( $p < 0,05$ ) в отличие от доношенных (табл. 3.1).

Таблица 3.2

Девиация показателей общего анализа крови  
детей в возрасте 1 день жизни (%)

Показатели гемограммы	I группа	II группа	P	I группа	II группа	P
	Снижены			Повышены		
Эритроциты	61,2	47,2	$p=0,156$	26,5	32,1	$p= 0,526$
Hb, г/л	75,5	41,5	$p=0,000$	12,2	45,3	$p= 0,000$
Общее кол-во лейкоцитов, абс	14,0	1,9	$p=0,018$	18,0	9,4	$p= 0,193$
Эозинофилы, абс	60,0	65,4	$p=0,564$	0	1,9	$p= 0,327$
Нейтрофилы, абс	24,0	7,7	$p=0,020$	28,0	30,7	$p= 0,760$
Палочкоядерные /сегментоядерные	74,0	57,7	$p=0,077$	2	0	$p= 0,283$
Лимфоциты, абс	42,0	15,4	$p=0,002$	6,0	15,4	$p= 0,121$
Моноциты, абс	58,0	17,6	$p=0,000$	12,0	41,2	$p= 0,001$
Тромбоциты	45,0	64,7	$p=0,041$	0	0	

В I группе новорожденных достоверно чаще уровень гемоглобина был снижен, в отличие от разнонаправленных показателей у детей во II группе. Несмотря на достоверно высокие абсолютные цифры лейкоцитов и нейтрофилов у доношенных детей, в этой группе, в отличие от недоношенных, у большого количества малышей отмечается лейкопения, нейтропения, лимфоцитопения, моноцитопения. В то же время среди этих детей чаще определяются повышенные показатели лейкоцитов в сравнении с детьми II группы, что может свидетельствовать о воспалении бактериального характера. У новорожденных II группы высокие показатели количества моноцитов, в отличие от I группы, характеризовали истинный моноцитоз, что может

являться отражением текущего вирусного процесса. Тромбоцитопения достоверно чаще наблюдалась у недоношенных новорожденных, чем у доношенных (в 64,7% случаев против 45,0%,  $p < 0,05$ ) (табл. 3.2).

В биохимическом анализе крови детей с врожденной пневмонией в обеих группах отмечалась гипопроотеинемия, достоверно ниже были показатели общего белка у недоношенных детей, что лишь подтверждает наибольшую тяжесть состояния этих малышей (табл. 3.3).

Таблица 3.3

Биохимические показатели крови  
детей с врожденной пневмонией Me [25, 75]

Показатели	I группа	II группа	P (Критерий Манна-Уйтни)
Общий белок, г/л	n=50 46,4 [41,6; 51,6]	n=54 42,1 [38,6; 45,7]*	p=0,002
Глюкоза, мкмоль/л	n=49 4,7 [3,95; 5,8]	n=57 4,4 [3,6; 5,75]	p=0,358
Билирубин общий, мкмоль/л	n=46 74,7 [43,3; 137,6]	n=55 128,5 [90,3; 202,0]*	p=0,003
Билирубин прямой, мкмоль/л	n=46 15,2 [10,3; 20,0]	n=55 17,2 [14,7; 20,1]	p=0,066
Мочевина, мкмоль/л	n=43 4,6 [3,4; 6,4]	n=44 5,3 [2,95; 8,35]	p=0,476
АЛТ, Ед/л	n=18 20,0 [12,0; 54,5]*	n=32 9,0 [5,0; 18,0]	p= 0,004
АСТ, Ед/л	n=18 71 [55,5; 131,8]**	n=32 37,5 [25,3; 65,0]	p= 0,001

Таблица 3.4

Девиация биохимических показателей крови  
детей с врожденной пневмонией (%)

Показатели	I группа	II группа	p	I группа	II группа	p
	Снижены			Повышены		
Общий белок, г/л	64,0	68,5	p= 0,623	0	0	
Глюкоза, ммоль/л	0	1,8	p= 0,340	46,9	40,4	p= 0,499
Билирубин общий, ммоль/л	4,3	1,9	p= 0,469	52,3	78,2	p= 0,005
Билирубин прямой, ммоль/л	2,2	0	p= 0,260	63,0	85,2	p=0,008
Мочевина, ммоль/л	13,9	18,2	p= 0,547	53,5	63,6	p= 0,289
АЛТ, Ед/л	0	0		29,4	12,5	p= 0,030
АСТ, Ед/л	0	0		88,9	43,8	p= 0,000

Из данных биохимического анализа выявлено, что у недоношенных детей показатели общего билирубина достоверно выше, чем у доношенных, что свидетельствует о сниженной функциональной способности печени. У новорожденных детей I группы чаще отмечались повышенные показатели ферментов (АЛТ, АСТ) (p= 0,002) и уровень их был достоверно выше в сравнении с новорожденными II группы (p<0,01-0,001) (табл. 3.4).

При исследовании крови на общие сывороточные иммуноглобулины выявлены достоверно более высокие показатели иммуноглобулинов класса G у доношенных детей в сравнении с детьми, родившимися раньше срока (p<0,001). В то же время у недоношенных новорожденных достоверно выше было количество иммуноглобулинов класса M (p<0,05). Уровень иммуноглобулинов класса A в группах был одинаков (табл. 3.5).

Таблица 3.5

Девияция показателей сывороточных иммуноглобулинов  
у детей наблюдаемых групп

Показатели		I группа (n = 47)	II группа (n =53)	P
IgG	Me [25, 75]	10,1 [7,3; 14,7]	5,0 [3,3; 8,3]	p <0,001
	Сниженные (%)	8,5	66,0	p<0,001
	Норма (%)	40,4	22,6	p= 0,055
	Повышенные (%)	51,1	11,3	p<0,001
IgA	Me [25, 75]	0,0 [0,0; 0,09]	0,0 [0,0; 0,3]	
	Сниженные (%)	-	-	
	Норма (%)	91,3	92,3	p= 0,855
	Повышенные (%)	8,7	7,7	p= 0,855
IgM	Me [25, 75]	0,2 [0,0; 0,38]	0,3 [0,0; 0,5]	p <0,05
	Сниженные (%)	75,6	56,6	p<0,05
	Норма (%)	20,0	35,8	p= 0,080
	Повышенные (%)	4,4	7,5	p= 0,516

При анализе девияции сывороточных иммуноглобулинов выявлено, что частота повышенных показателей IgG достоверно была выше в группе доношенных детей ( $p<0,001$ ), в группе недоношенных малышей чаще наблюдалось сниженное количество IgG ( $p<0,001$ ). Отклонение уровня IgM отмечалось в обеих группах в сторону дефицита, однако достоверно чаще сниженное количество этого иммуноглобулина имелось в I группе ( $p<0,05$ ).

По данным бактериологического исследования, положительные результаты посевов на флору мазков со слизистых респираторного тракта и мокроты отмечались у детей I группы в 62,0% случаев, во II группе - 77,2% (табл. 3.6).

Микробный спектр респираторного тракта  
у доношенных и недоношенных детей с врожденной пневмонией

Показатели	I группа n= 31 (%)	II группа n= 44 (%)	P
Стафилококки коагулазоотрицательные: всего	71,0	97,7	p=0,001
<i>S. epidermidis</i> ,	51,6	34,1	p=0,130
<i>S. cohnii</i>	9,7	20,5	p=0,209
<i>S. haemolyticus</i>	3,2	29,5	p=0,004
<i>S. capitis</i>	6,5	11,4	p=0,473
<i>S. lentus</i>	0,0	2,3	
Стрептококки: всего	25,8	63,6	p=0,001
<i>Str. oralis</i>	12,9	34,1	p=0,038
<i>Str. mitis</i>	0,0	6,8	p=0,138
Энтерококки (или стрептококки класса D)	12,9	22,7	p=0,283
<i>Enterococcus faecalis</i>	9,7	0,0	p=0,035
<i>Enterococcus faecium</i>	0,0	9,1	p=0,084
<i>Enterococcus hirae</i>	3,2	13,6	p=0,038
Грамотрицательные бактерии: всего	51,6	47,8	p=0,746
<i>Pantoeae agglomerans</i>	9,7	0,0	p=0,035
<i>Enterobacter aerogenes</i>	6,5	2,3	p=0,363
<i>K. terrigena</i> ( <i>raoultella terrigena</i> )	3,2	2,3	p=0,812
<i>K. pneumoniae</i>	3,2	2,3	p=0,812
<i>Citrobacter</i>	0,0	2,3	p=0,395
<i>Escherichia coli</i>	0,0	6,8	p=0,138
<i>Acinetobacter</i>	3,2	2,3	p=0,812
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	25,8	29,5	p=0,732
Грибы: <i>Candida alb</i>	29,0	13,6	p=0,100

Среди микробной флоры преобладали стафилококки, которые достоверно чаще колонизировали слизистые респираторного тракта у недоношенных детей ( $p < 0,001$ ). Стрептококки также имели ведущую роль в

инфицировании недоношенных новорожденных ( $p < 0,001$ ). Практически половину положительных результатов посевов составляла грамотрицательная флора (51,6% в I группе, 47,8% - во II).

Среди перечисленных микроорганизмов выраженными аллергизирующими свойствами обладают стафилококки. Аллергенами являются не только компоненты структуры клеток, но и экзотоксины и секретируемые бактериями продукты жизнедеятельности [117].

При анализе положительных результатов бактериальных посевов со слизистых респираторного тракта и мокроты выявлено, что у детей I группы достоверно чаще высевался только один вид возбудителя (48,4% против 18,2%,  $p < 0,005$ ), у детей II группы чаще обнаруживали два вида бактерий (в 50,0% случаев против 29,0%,  $p < 0,04$ ). Три и более микроорганизмов определяли с одинаковой частотой в обеих группах (в I группе – у 22,6% детей, во II группе - у 31,8%).

Скрининг на внутриутробные и хламидийную инфекции показал, что достоверно чаще положительные результаты (наличие низкоavidных антител к ЦМВ, ВПГ, высокие титры IgG к токсоплазме и титр 1/20 и выше IgG антител к *Chlamydomphila pneumoniae*) регистрировались у недоношенных детей (в 61,4% случаев против 24,0%) ( $p < 0,001$ ) (табл. 3.7).

Таблица 3.7

Частота регистрации положительных результатов  
обследования на ВУИ новорожденных (%)

Показатели	I группа n= 50	II группа n= 57	P
ЦМВИ	4,0	33,3	$p=0,000$
ВПГ инфекция	2,0	5,3	$p=0,371$
Токсоплазмоз	8,0	33,3	$p=0,002$
Хламидийная инфекция	12,0	14,0	$p=0,759$

Во II группе новорожденных из всех инфекций чаще выявлялись цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) и токсоплазмоз (33,3% и 33,3%

соответственно) ( $p < 0,001$ ), в отличие от группы доношенных детей, у которых преобладала хламидийная инфекция (12,0%). У 37,2% малышей II группы определяли специфические иммуноглобулины к двум возбудителям ВУИ, в группе доношенных новорожденных таких было 8,3% (табл.3.8).

Таблица 3.8

Комбинации выявленной сочетанной ВУИ у новорожденных

Показатели	I группа n= 12 (%)	II группа n= 35 (%)
ЦМВИ + ВПГ	0	2,9
ВПГ+хламидийная инфекция	0	2,9
Токсоплазмоз+хламидийная инфекция	0	5,7
ЦМВИ +хламидийная инфекция	0	5,7
ЦМВИ+ токсоплазмоз	0	20,0
ВПГ+токсоплазмоз	8,3	0
Всего:	8,3	37,2

У доношенных детей сочетанная ВУИ характеризовалась наличием вируса простого герпеса (ВПГ) и *Toxoplasma gondii* (8,3%), у недоношенных малышей ВУИ чаще проявлялась сочетанием ЦМВИ и *Toxoplasma gondii* (20,0%).

Для подтверждения и определения локализации и характера воспалительного процесса в легких всем детям было выполнено 2-3 серии рентгенологических снимков с интервалом 1-3 суток. По данным рентгенографического исследования выявлено, что у детей I группы в большинстве случаев были односторонние (70,0%,  $p < 0,05$ ) очаговые (48,0%,  $p < 0,01$ ) пневмонии, у новорожденных II группы с одинаковой частотой определялись односторонние и двусторонние пневмонии (52,6% и 47,4% соответственно), по морфологической форме в большинстве случаев наблюдались очагово-сливные (75,4%,  $p < 0,001$ ) варианты (табл. 3.9).

Результаты рентгенографии грудной клетки  
новорожденных детей с пневмонией

Показатели		I группа n= 50 (%)	II группа n= 57 (%)	P
Локализация:	правосторонняя	70,0	45,6	p=0,011
	левосторонняя	0	7,0	p=0,057
	двусторонняя	30,0	47,4	p=0,066
Клинико- рентгенологические формы	очаговая	48,0	21,1	p=0,003
	очагово-сливная	44,0	75,4	p=0,001
	сегментарная	6,0	0	p=0,061
	долевая	2,0	3,5	p=0,639
Ателектазы		16,0	12,3	p=0,582

У детей обеих групп, по данным рентгенографических снимков, определялись ателектазы (16,0% и 12,3% соответственно). У доношенных детей, в отличие от недоношенных новорожденных, наряду с изменениями в легких достоверно чаще регистрировались увеличение размеров сердца в поперечном разрезе и увеличение тени вилочковой железы (в 22,0% и 30,0% случаев соответственно) ( $p < 0,05$ ,  $p < 0,001$ ).

По данным проведенной нейросонографии выявлено, что изменения в отделах головного мозга в большей степени отмечались у недоношенных детей. Только у них регистрировались перивентрикулярная лейкомаляция (5,3%), перивентрикулярные кровоизлияния (17,6%), внутрижелудочковые кровоизлияния (10,5%), наблюдалась незрелость головного мозга в 47,4% случаев и единичные случаи гидроцефалии и атрофии головного мозга (1,8% и 1,8%). Одинаково часто выявляли в обеих группах признаки ишемии головного мозга (4,0% и 3,5% соответственно), асимметрию боковых желудочков мозга (22,0% и 26,3%), хориоидальные кисты (16,0% и 12,3%), гиперрестриктивный тип кровотока (36,0% и 28,1%), снижение интенсивности кровотока по позвоночной артерии (6,0% и 5,3% соответственно). Достоверно

чаще у недоношенных детей диагностировали субэпидимальные кисты (42,1% против 12,0% случаев,  $p < 0,001$ ) и расширение боковых желудочков (40,4% против 16,0% случаев,  $p < 0,01$ ).

При ультразвуковом исследовании внутренних органов в обеих группах детей выявлены изменения в печени и желчном пузыре (в 26,0% и 12,3% случаев соответственно): увеличение размеров печени, реактивные изменения, фиксированные перегибы желчного пузыря; изменения в почках и мочевом пузыре определяли у 14,0% и 14,0% соответственно, реактивные изменения в селезенке наблюдались у 4,0% доношенных детей и у 5,3% недоношенных детей.

Таким образом, при анализе антенатального анамнеза выявлено наличие экстрагенитальных заболеваний, обострения хронических болезней, неблагоприятный акушерский анамнез и наличие патологии беременности у большинства матерей новорожденных детей. Соматическая патология характеризовалась наличием у матерей обеих групп во время беременности анемии и хронического пиелонефрита. Достоверно чаще у матерей I группы ( $p < 0,01$ ) встречалась артериальная гипертензия в сравнении с матерями II группы. У матерей недоношенных детей чаще отмечалось обострение пиелонефрита во время беременности ( $p < 0,02$ ). Одинаково часто в группах у женщин наблюдалась клиника острой респираторной инфекции во время беременности. Из всех факторов, характеризующих акушерский анамнез, на первый план выходит значительная частота медицинских аборт, которые достоверно чаще встречались во II группе ( $p < 0,02$ ). Патология беременности отмечалась в обеих группах - в I группе у матерей достоверно чаще диагностирована фетоплацентарная недостаточность ( $p < 0,05$ ), во II группе - угрозы невынашивания и преждевременных родов и тяжелая преэклампсия, что способствовало формированию хронической (у доношенных) и острой (у недоношенных новорожденных) гипоксии плода, а также рождению ребенка, легко восприимчивого к инфекции.

Недоношенные дети в большинстве случаев рождались путем операции кесарево сечение ( $p < 0,01$ ). Всем малышам сразу после рождения требовалось лечение в реанимационном отделении и проведение искусственной вентиляции легких. Клинические проявления врожденной пневмонии были различны у новорожденных разного гестационного возраста. Так, пневмонии у доношенных новорожденных характеризовались достоверно более частым повышением температуры тела ( $p < 0,001$ ), наличием при аускультации легких жесткого дыхания ( $p < 0,001$ ), влажных хрипов ( $p < 0,05$ ), гнойной мокроты ( $p < 0,05$ ). У недоношенных малышек при аускультации чаще выслушивалось ослабленное дыхание ( $p < 0,001$ ), крепитирующие хрипы ( $p < 0,001$ ). Врожденная пневмония у недоношенных достоверно более часто протекает на фоне нарушений микроциркуляции, о чём свидетельствуют акроцианоз ( $p < 0,05$ ), мраморность кожи ( $p < 0,001$ ), наличие выраженной венозной сетки на животе ( $p < 0,001$ ). Дыхательная недостаточность также чаще встречалась в группе недоношенных новорожденных ( $p < 0,001$ ).

В обеих группах детей наблюдались признаки интоксикации, вовлечение в патологический процесс сердечно-сосудистой системы и пищеварительного тракта.

В целом, врожденная пневмония у недоношенных новорожденных протекает более тяжело в сравнении с детьми, рожденными в срок. Недоношенные дети чаще нуждались в раннем начале реанимационных мероприятий и длительном проведении ИВЛ.

По данным лабораторных исследований выявлено, что пневмония у доношенных детей достоверно чаще протекает с анемией ( $p < 0,001$ ) в отличие от недоношенных новорожденных. Также дети I группы имеют достоверно более высокие показатели лейкоцитов и нейтрофилов ( $p < 0,05$ ), что характеризует бактериальное воспаление. Наблюдавшиеся моноцитоз и тромбоцитопения у детей II группы могут свидетельствовать о вирусной этиологии пневмонии. Более тяжело воспалительный процесс протекал у

недоношенных детей с гипопропротеинемией, гипербилирубинемией. Высокая частота повышенных показателей печеночных ферментов у детей I группы характерна для вовлечения в патологический процесс печени. У детей обеих групп отмечался дефицит сывороточных иммуноглобулинов класса М, причем достоверно чаще у малышей I группы ( $p < 0,05$ ). Повышенные уровни сывороточных иммуноглобулинов класса G чаще встречались у доношенных детей ( $p < 0,001$ ), у недоношенных же, наоборот, достоверно чаще регистрировался низкий их уровень ( $p < 0,001$ ). По данным бактериологических исследований, выявлен довольно широкий спектр микроорганизмов в респираторном тракте детей, больных ВП. Среди микробной флоры преобладали стафилококки, которые достоверно чаще колонизировали слизистые респираторного тракта у недоношенных детей ( $p < 0,001$ ). Стрептококки также имели ведущую роль в инфицировании недоношенных новорожденных ( $p < 0,001$ ). Практически половину положительных результатов посевов составляла грамотрицательная флора (51,6% в I группе, 47,8% - во II). При исследовании на ВУИ положительных результатов больше наблюдалось в группе недоношенных новорожденных ( $p < 0,001$ ), что говорит о формировании микст инфекции, тяжелее поддающейся лекарственной терапии. Рентгенологическая картина пневмонии у доношенных малышей характеризовалась односторонним поражением легких ( $p < 0,05$ ), очаговым характером процесса ( $p < 0,01$ ), пневмония протекала на фоне кардиопатии ( $p < 0,05$ ) и увеличения размеров вилочковой железы ( $p < 0,001$ ). У недоношенных детей наблюдалось как одностороннее, так и двустороннее поражение легких, чаще носившее очагово-сливной характер ( $p < 0,001$ ). При обследовании нервной системы выявлено, что достоверно чаще патология со стороны головного мозга наблюдалась во II группе ( $p < 0,01 - 0,001$ ) и характеризовалась в большинстве случаев незрелостью головного мозга, субэпендимальными кистами и расширением боковых желудочков.

Таким образом, ВП у новорожденных детей является критическим состоянием, которое влияет на развитие иммунобиологической активности в неонатальном периоде, является фактором риска формирования сенсibilизации организма, способствует развитию высокой проницаемости слизистой оболочки респираторного тракта для аллергенов и респираторных вирусов, повышенной гиперреактивности бронхиального дерева. Все вышеперечисленные изменения, обусловленные ВП, относятся к механизмам развития бронхиальной астмы.

## Глава 4

### СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КАТАМНЕСТИЧЕСКИХ ДАННЫХ ДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННОЙ ПНЕВМОНИЕЙ И БЕЗ НЕЁ

Для определения роли врожденной пневмонии в формировании респираторной аллергии проведено катamnестическое исследование и аллергологическое обследование 40 детей в возрасте 5 – 6 лет. Из них 21 ребенок перенес врожденную пневмонию и в периоде новорожденности находился на стационарном лечении в специализированных отделениях ДГКБ №13 г. Перми. Эти дети составили Ia группу наблюдения (масса при рождении  $3484,4 \pm 448,1$  гр., длина  $51,4 \pm 1,7$  см, из них мальчиков 57,1%, девочек 42,9%).

Группу контроля (Гк) составили 19 детей с группой здоровья I-IIIa с массой при рождении  $3516,9 \pm 512,3$  гр., длиной  $51,9 \pm 2,7$  см. Мальчиков было 47,4%, девочек - 52,6%.

Все дети проживают в г. Перми. По полу и возрасту группы детей были сопоставимы.

#### 4.1. Сравнительная характеристика данных катamnеза детей

С помощью анкетирования, собеседования с родителями детей и анализа амбулаторных карт (формы №112у) выявлено, что отягощенная наследственность по аллергическим заболеваниям имелаь в Ia группе у 33,3% детей, в группе контроля - у 21,0%. Аллергические заболевания респираторного тракта отмечались как у родителей детей, перенесших ВП, так и в группе без ВП (9,5%, 10,5% соответственно) (рис. 4.1.1).

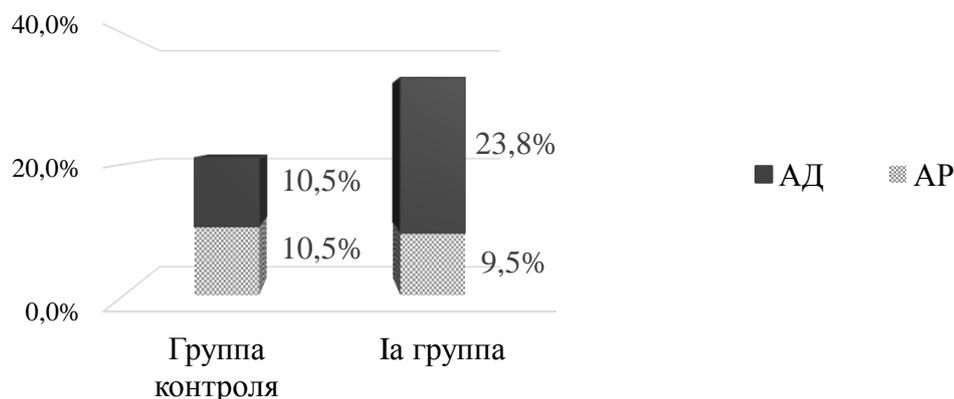


Рис.4.1.1. Частота отягощенной наследственности по аллергическим заболеваниям

Среди заболеваний респираторного тракта наблюдался аллергический ринит у матерей детей (в Ia группе в 4,7% случаев, в Гк – 5,3%), в единичных случаях наследственность по бронхиальной астме отмечалась по отцовской линии (Ia группа - 4,7%, Гк - 5,3%).

Наличие отягощенной аллергологической наследственности отмечалось как со стороны матерей, так и отцов детей обеих групп. Аллергической патологией страдали матери 23,8% детей Ia группы, 10,5% - группы контроля (рис. 4.1.2).

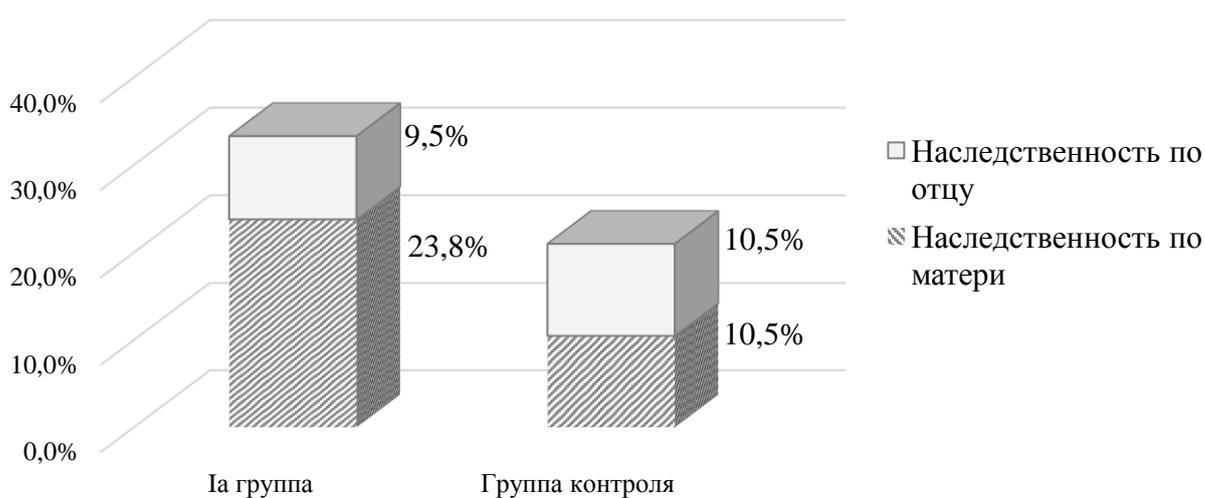


Рис.4.1.2. Наличие аллергической патологии у родителей

Известно, что отягощенная наследственность по аллергической патологии относится к высоким факторам риска формирования аллергических заболеваний [8]. Наличие аллергической патологии у родителей в наблюдаемых группах детей не имело достоверных отличий.

Дети Ia и Гк в основном получали естественное вскармливание (до 6 месяцев). Однако количество детей Ia группы, находившихся на грудном вскармливании (47,6%), было несколько меньше, чем в группе контроля (68,4%). На смешанном вскармливании находилось 28,6% детей Ia группы, 21,1% детей в группе контроля. Искусственное вскармливание детей наблюдалось в обеих группах (23,8%, и 10,5% соответственно).

Естественное вскармливание имеет большое профилактическое значение. Сохранение его хотя бы до 6 месяцев жизни ребенка снижает риск аллергической сенсибилизации. Если же ребенок с рождения находится или рано переводится на искусственное вскармливание, риск сенсибилизации будет выше [6]. У детей Ia и контрольной групп достоверных различий по виду вскармливания не выявлено.

В период грудного возраста у детей наблюдаемых групп диагностированы фоновые заболевания, такие как рахит, анемия. Достоверно чаще рахит отмечался у детей, перенесших ВП (в 90,8% случаев в сравнении с детьми без ВП - 31,6% ( $p < 0,001$ )). Анемия в основном регистрировалась у 90,5% детей Ia группы, в отличие от детей группы контроля - 36,8% ( $p < 0,001$ ).

Интенсивный рост и развитие детей на первом году жизни при лабильности обмена веществ, функциональной незрелости систем и органов требуют постоянного адекватного поступления всех нутриентов, микроэлементов, витаминов и т.д. Развитие фоновых состояний имеет значимую роль, заключающуюся в том, что детский организм формируется под совместным влиянием генетической программы развития и факторов внешней среды. Последние, особенно негативные для развития детского

организма, могут не только влиять на степень реализации генетической программы, но и, особенно в раннем возрасте, существенно модифицировать эту программу. Наличие фоновых состояний у детей способствует большей восприимчивости как к инфекционным, так и аллергическим агентам, что приводит к формированию респираторной патологии [67]. У детей, перенесших ВП, чаще отмечались дефицитные состояния, этому могла способствовать большая потребность в микроэлементах и витаминах, необходимых для реабилитации, роста и развития.

Только у детей, перенесших врожденную пневмонию в период новорожденности, манифестация аллергической сыпи наблюдалась в грудном возрасте (66,7% против 0,0% ( $p < 0,001$ )) (рис.4.1.3). У детей группы контроля аллергическая сыпь впервые появлялась в возрасте старше 1 года (10,5%).

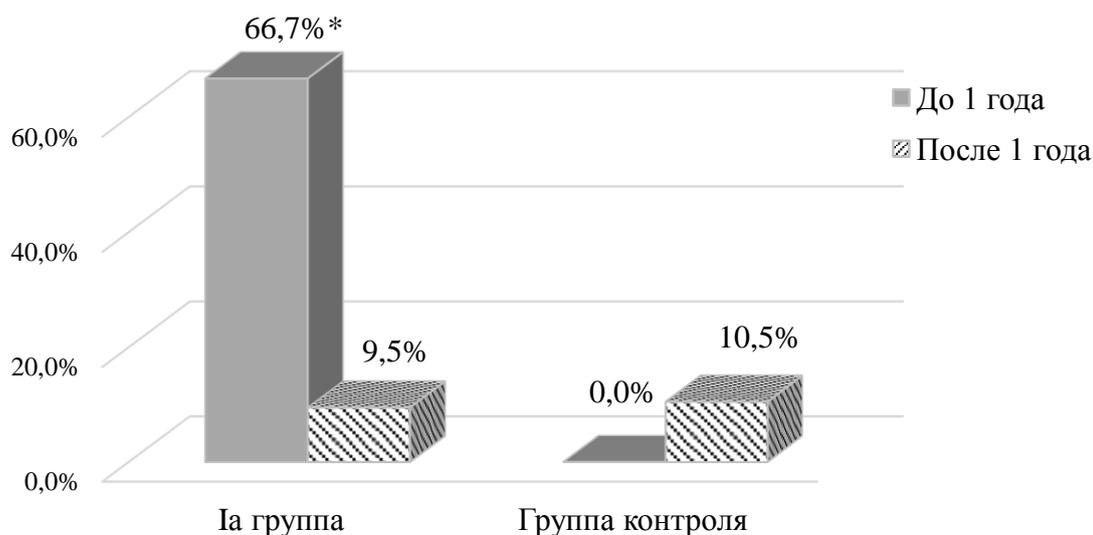


Рис. 4.1.3. Возраст детей при манифестации аллергической сыпи

Примечание: \* $p < 0,001$

Манифестация патологии аллергического характера у детей в период грудного возраста свидетельствует о ранней сенсibilизации организма, обусловленной проявлением наследственной патологии и/или влиянием на организм внешних средовых факторов в перинатальный период, формирующих повышенную чувствительность к аллергии [27, 29].

В течение пяти лет жизни дети, перенесшие врожденную пневмонию, находились на диспансерном учёте специалистов чаще, чем дети контрольной группы.

На учете у невролога состояли как дети Ia группы (в 38,1% случаев с задержкой речевого развития и нарушением речи), так и контрольной группы (в 15,8% случаев по поводу задержки речевого развития и неврозоподобного синдрома), что не имело достоверных различий.

В настоящее время выявлено, что перинатальное поражение центральной нервной системы является значимым фактором риска формирования бронхиальной астмы [100].

Больше половины детей Ia группы наблюдались у пульмонолога (71,4% против 0,0%,  $p < 0,001$ ). У такого специалиста, как оториноларинголог (по поводу гипертрофии лимфоидной ткани глоточной миндалины), наблюдались дети обеих групп, однако наиболее часто Ia группы (61,9% против 10,5%,  $p < 0,001$ ). Востребованными специалистами у детей, перенесших врожденную пневмонию, были: кардиолог, наблюдавший детей с малыми аномалиями развития сердца (19,0% против 0,0%,  $p < 0,05$ ), нефролог - по поводу патологии чашечно-лоханочной системы (14,3%), инфекции мочевыводящих путей (4,7%), окулист (28,6% против 0,0%,  $p < 0,05$ ), ортопед (19,0% против 0,0%,  $p < 0,05$ ), хирург (19,0% против 0,0%,  $p < 0,05$ ), гастроэнтеролог (14,3%), аллерголог (23,8% против 0,0%,  $p < 0,05$ ). Детям проводилась диспансеризация дерматолога (38,1% против 0,0%,  $p < 0,01$ ), уролога (14,3%), инфекциониста (9,5%), фтизиатра (в 14,3%) (рис.4.1.4).

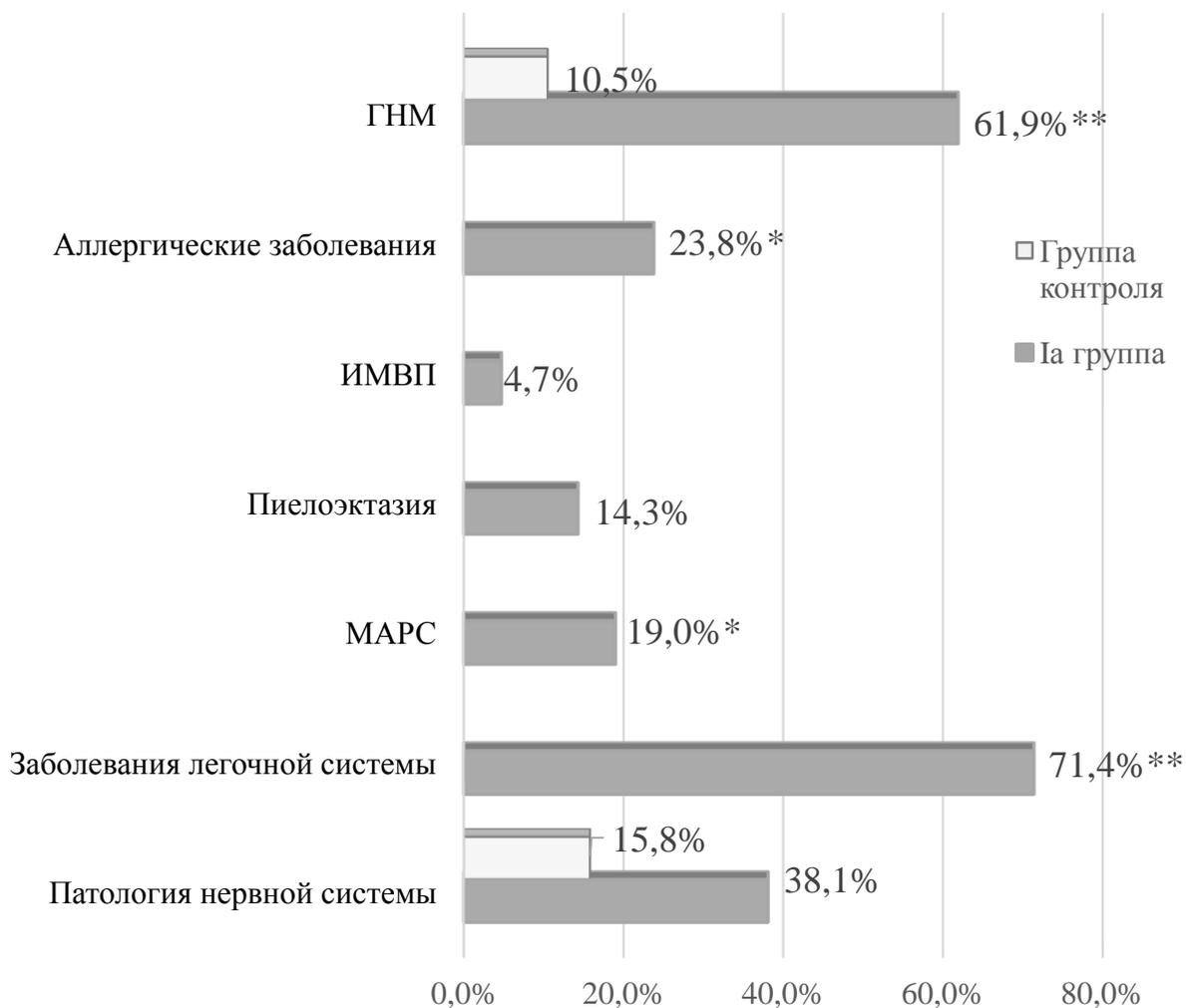


Рис.4.1.4. Частота соматической патологии у детей, перенесших ВП, и группы контроля  
Примечание: \*\* $p < 0,001$ ; \* $p < 0,05$

Таким образом, учитывая данные анализа диспансеризации детей специалистами, выявлено, что детям, перенесшим ВП, чаще требуются наблюдения по поводу рецидивирующих заболеваний легочной системы, патологии ЛОР – органов.

Диспансеризация детей с ВП другими специалистами (нефролог, кардиолог, гастроэнтеролог, хирург, ортопед) обусловлена состояниями, требующими контроля и профилактических мероприятий для предупреждения развития хронической патологии вследствие нарушения функции или анатомо-физиологических особенностей детского организма.

Только детям Ia группы достоверно чаще требовалось наблюдение дерматолога и аллерголога, что свидетельствует о раннем проявлении аллергии в виде атопического дерматита.

Анализ перенесенных заболеваний в течение пяти лет жизни детей, перенесших ВП в период новорожденности, выявил высокий уровень заболеваемости. В половине случаев это были пациенты, входившие в группу часто болеющих (57,1%). В группе контроля дети не наблюдались по поводу частых респираторных заболеваний.

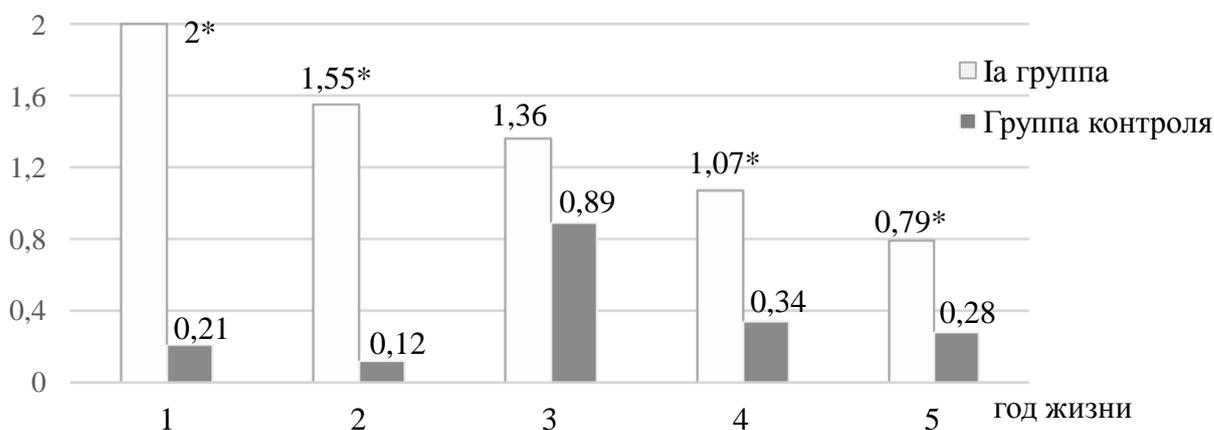


Рис. 4.1.5. Динамика инфекционного индекса у детей  
Примечание: \* $p < 0,001$

Показатели инфекционного индекса (ИИ), отображающие заболеваемость острыми респираторными болезнями, показали, что у детей, перенесших врожденную пневмонию, они достоверно отличаются от уровня детей без ВП ( $p < 0,001$ ). Средний инфекционный индекс за пять лет жизни составил в Ia группе –  $1,21 \pm 0,30$ , у детей группы контроля он был в пределах нормы -  $0,31 \pm 0,9$  (N 0,2 - 0,3) (рис. 4.1.5).

Как видно из рисунка 4.1.5, дети, перенесшие ВП, в течение первых двух лет жизни были более восприимчивы к ОРВИ, чем дети без ВП. В последующем отмечается тенденция к снижению ИИ, т.е. дети начинают реже

болеть острыми респираторными инфекциями. Только в группе здоровых детей зарегистрирован подъем заболеваемости в возрасте трёх лет, что, по-видимому, может быть связано с периодом адаптации к детскому дошкольному учреждению.

По данным исследований, вирусная инфекция является индуктором и триггером в развитии бронхиальной астмы. Частые ОРВИ относятся к факторам, повышающим риск формирования бронхиальной астмы [11].

У детей, перенесших пневмонию в период новорожденности, наблюдались такие осложнения ОРВИ, как пневмония (14,3%), бронхиты (23,8%), достоверно выше была частота хронического кашля (71,4% против 0,0%,  $p < 0,001$ ), бронхообструктивного синдрома (БОС) (47,6% против 10,5%,  $p < 0,05$ ) (рис.4.1.6).

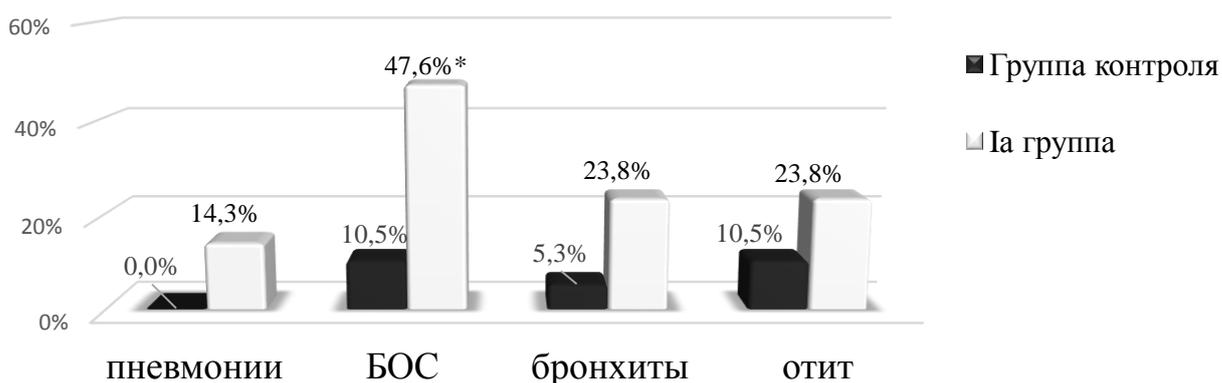


Рис.4.1.6. Структура осложнений ОРВИ

Примечание: \* $p < 0,05$

Среди осложнений респираторных инфекций у детей группы контроля отмечались такие, как БОС (10,5%) и бронхит (5,3%).

Отит, как осложнение ОРВИ наблюдался как в Ia группе, так и в группе контроля с одинаковой частотой (в 10,5% и 23,8% случаев соответственно) (рис.4.1.6).

Частота БОС у детей Ia группы превосходила показатели детей группы контроля на протяжении всех пяти лет жизни. Причем достоверно чаще БОС отмечался на четвертом-пятом году жизни (рис. 4.1.7).

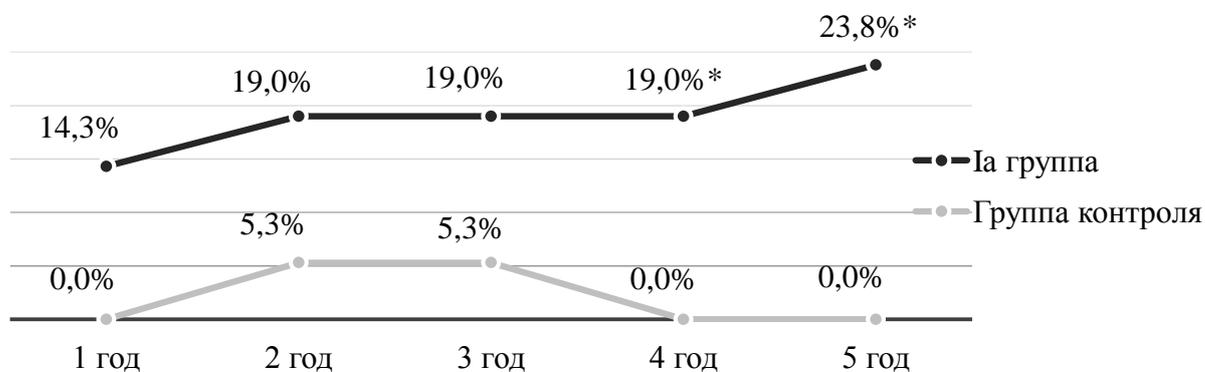


Рис. 4.1.7. Динамика БОС

Примечание: \* $p < 0,05$

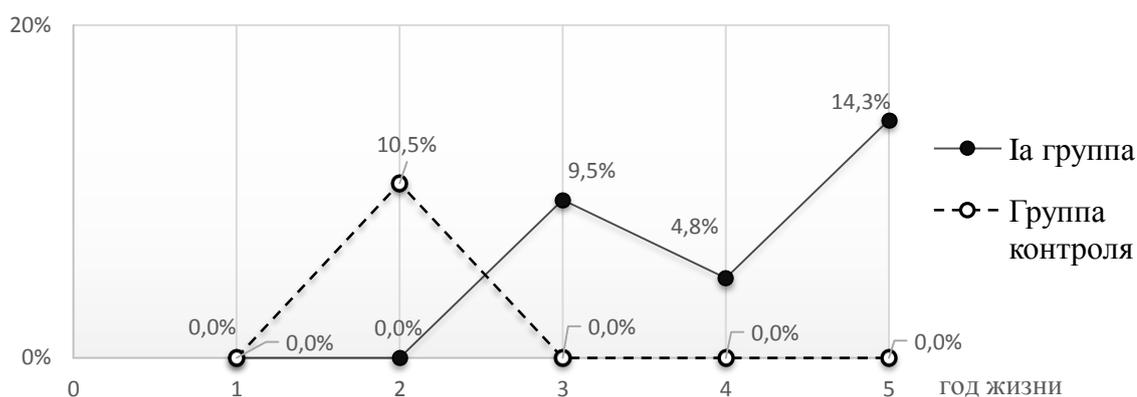


Рис.4.1.8. Динамика частоты бронхитов

У детей Ia группы ОРВИ чаще осложнялась бронхитами, при этом прослеживался рост этой патологии (0,0%→9,5%→14,3%) в сравнении с детьми группы контроля, у которых пик заболеваемости пришелся на второй год жизни и совпал с III «критическим периодом» развития иммунологической активности. Наибольшая частота бронхитов у детей Ia группы приходилась на пятый год жизни (14,3%) (рис.4.1.8).

Назначение бронхолитической (ипратропия бромид) и противовоспалительной терапии (будесонид) требовалось только детям Ia группы (66,7% и 38,1% соответственно).

Рецидивирующие заболевания легких и бронхов способствуют длительно текущему воспалительному процессу, который, в свою очередь, становится причиной ремоделирования бронхиального дерева изменений, приводящих к гиперреактивности бронхов и повышенной восприимчивости к инфекционным и неинфекционным агентам [113].

В результате исследования выявлена высокая частота аллергических заболеваний. В Ia группе детей атопический дерматит наблюдался достоверно чаще (76,2%), чем у детей Гк (10,5%) ( $p < 0,001$ ). Аллергический ринит встречался у детей, перенесших ВП, в 23,8% случаев, у ребят группы контроля аллергический ринит не выявлялся ( $p < 0,05$ ). К пятилетнему возрасту в группе детей, перенесших врожденную пневмонию, в 9,5% случаев был выставлен диагноз бронхиальная астма. Истинная заболеваемость атопическим дерматитом у детей выше показателей диспансеризации аллерголога и дерматолога, так как дети не были поставлены на диспансерный учёт специалистов и получали лечение на участке.

Наличие у детей таких аллергических заболеваний, как атопический дерматит и аллергический ринит, свидетельствует об этапности развития аллергии. Подобная этапность отражает смену вида сенсibilизации у детей, однако у детей, больных астмой, чаще выявляется ранняя поливалентная сенсibilизация [67, 129]. В связи с этим в настоящее время для выявления факторов риска предлагается использовать индекс риска астмы (Asthma Predictive Index), в котором относительная эозинофилия служит малым критерием для распознавания степени риска как скрининг диагностика [100].

При анализе амбулаторных карт выявлена относительная эозинофилия в общих анализах крови, чаще она встречалась у детей, перенесших врожденную пневмонию ( $p < 0,05$ ) (табл. 4.1).

Таблица 4.1

Частота эозинофилии в общих анализах крови наблюдаемых детей

Показатели	Группа контроля	I группа	P
Частота повышенных показателей % (за норму принимали показатели 4% и менее)	0,0	28,6	p=0,011

Следовательно, у детей, перенесших ВП, с раннего возраста выявляется маркер эозинофильного воспаления (эозинофилия) [96].

Таким образом, выявленные потенциальные факторы риска формирования бронхиальной астмы, такие как наследственная отягощенность и вид вскармливания, у детей обеих групп не имели достоверных отличий.

Однако в период грудного возраста у детей, перенесших ВП, в отличие от здоровых чаще наблюдались такие фоновые заболевания, как рахит ( $p < 0,001$ ) и анемия ( $p < 0,001$ ). Манифестация аллергической сыпи приходилась в основном на грудной возраст и чаще отмечалась у детей, перенесших врожденную пневмонию ( $p < 0,001$ ). В группе детей с ВП в анамнезе выявлена высокая частота нарушений функционирования внутренних органов и систем. Причем в Ia группе чаще наблюдались заболевания дыхательной системы (71,4%) и лор-органов (гипертрофия небных миндалин - 61,9%) в отличие от детей контрольной группы. По показателям инфекционного индекса видно, что дети, перенесшие ВП, чаще чем дети группы контроля болеют острыми респираторными вирусными заболеваниями ( $p < 0,001$ ), что отражает снижение иммунологической реактивности организма. Осложнения острых респираторных вирусных инфекций наблюдались у детей обеих групп. Однако достоверно чаще в Ia группе встречался бронхообструктивный синдром (47,6%), что свидетельствует о частом поражении бронхов у детей, перенесших ВП. При этом известно, что рецидивирующие эпизоды бронхиального воспаления характерны для аллергической настроенности

организма. Это подтверждает выявленная эозинофилия ( $p < 0,05$ ) в общих анализах крови и использование в терапии осложнений ОРВИ у детей, перенесших врожденную пневмонию, бронхолитических препаратов. Выявлена значительная распространенность атопического дерматита среди детей Ia группы в сравнении с контрольной ( $p < 0,01$ ). Кроме этого, у детей, перенесших врожденную пневмонию, к пятилетнему возрасту диагностированы аллергический ринит ( $p < 0,05$ ) и бронхиальная астма в отличие от здоровых детей.

#### 4.2. Данные объективного осмотра детей в катамнезе

При объективном осмотре детей особое внимание уделялось оценке физического развития. Физическое развитие человека определяется как комплекс морфологических и функциональных показателей организма и их взаимосвязи и является определяющим критерием биологического возраста.

На физическое развитие детей влияют алиментарные факторы, такие как характер питания, а также режим дня, перенесенные заболевания, их частота и наличие осложнений. Отчасти, уровень физического развития считают достоверным показателем здоровья детей [73].

На момент катамнеза проведена оценка физического развития наблюдаемой группы детей и группы контроля.

Таблица 4.2

Показатели физического развития наблюдаемых групп детей ( $M \pm \sigma$ )

Показатели	Группа контроля n= 19	I группа n= 21	P
Масса (кг)	20,6±4,5	21,6±4,2	p=0,206
Рост (см)	117,0±5,2	118,5±6,3	p=0,167
Окружность головы (см)	51,03±0,8	51,9±2,2	p=0,141
Окружность груди (см)	56,9±5,0	57,8±3,0	p=0,072

Нами выявлено, что более половины детей Ia группы и все дети группы контроля имеют показатели гармоничного физического развития. Средние показатели массы, роста и окружности головы и груди обследованных детей приведены в табл. 4.2.

У детей Ia группы в 14,3% случаев отмечалось дисгармоничное развитие, при росте выше среднего имелся дефицит массы тела I степени (рис. 4.2.1).

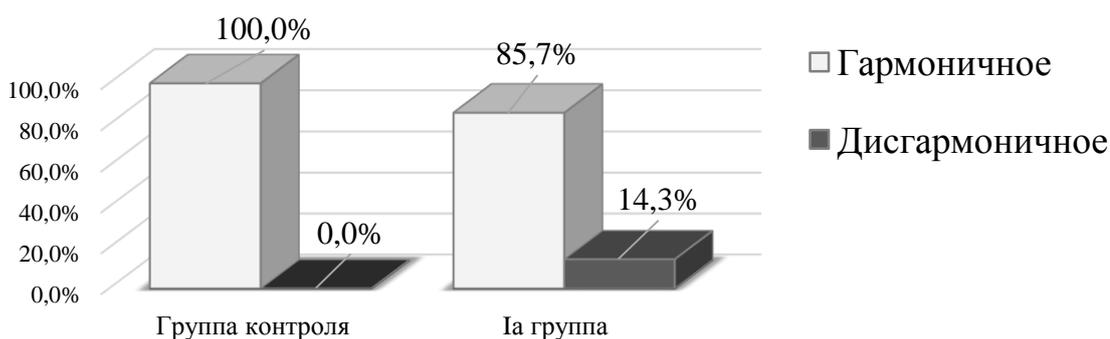


Рис.4.2.1. Физическое развитие детей

При осмотре дети всех групп показали себя как активные и общительные. Ни у кого из детей не выявлено наличие симптомов острой респираторной инфекции. При оценке состояния кожи нами выявлена сухость кожного покрова у детей Ia группы в 66,7% случаев, в группе контроля - 10,5% ( $p < 0,001$ ), что расценивается как один из дополнительных диагностических критериев атопического дерматита. У всех детей пальпировались периферические единичные лимфатические узлы I –II порядка. В Ia группе детей наблюдалась гипертрофия небных миндалин (28,6%) в отличие от группы контроля, в которой изменений со стороны миндалин не было. Нарушений функции органов дыхания у детей группы контроля не наблюдалось, в отличие от детей, перенесших ВП. У них выявлялась заложенность носа при отсутствии катаральных явлений (28,6%), что могло свидетельствовать о наличии ринита аллергического характера. Показатели частоты дыхания у всех детей находились в пределах возрастной нормы (не более 25 дыхательных движений в 1 минуту). При физикальном обследовании

выявлено, что на фоне полного «видимого здоровья» у детей, перенесших врожденную пневмонию, выслушивалось жесткое дыхание (9,5%).

Известна роль инфекционных агентов в развитии хронических воспалительных и аллергических заболеваний бронхиального дерева и их обострений. Воспаление в дыхательных путях, возникшее в результате напряженности иммунной системы, определяет высокую реактивность бронхиального дерева, что имеет большое значение у детей, перенесших респираторную инфекцию в периоде новорожденности, на этапе адаптации и в дальнейшем при функциональном созревании легочной системы [66, 72].

При осмотре со стороны органов опорно-двигательного аппарата, сердечно-сосудистой, пищеварительной, выделительной систем видимой патологии не наблюдалось.

Таким образом, у детей, перенесших врожденную пневмонию в неонатальном периоде, в большинстве случаев наблюдается гармоничное физическое развитие. У этих детей выявлены симптомы, свидетельствующие о манифестации аллергических заболеваний: сухость кожных покровов (66,7%), заложенность носа (28,6%), что является риском реализации аллергических механизмов в напряженной иммунной системе бронхиального дерева.

#### 4.3. Оценка состояния функции внешнего дыхания

Исследования состояния функции внешнего дыхания необходимы для раннего выявления нарушений дыхания на доклиническом уровне, дифференциальной диагностики типов вентиляционной недостаточности, контроля эффективности проводимой терапии [12, 65, 97].

Оценку внешнего дыхания методом спирометрии в обследуемых группах провести не удалось, дети не смогли справиться с заданием, заключающимся в выполнении форсированного выдоха.

Мы проводили измерение сопротивления дыхательных путей с использованием методики кратковременных прерываний потока (Rint), так как

у этого метода есть возможность исследования сопротивляемости дыхательных путей при спокойном дыхании ребенка, без выполнения им форсированного выдоха.

При анализе полученных результатов исследования выявлено, что обструкция дыхательных путей имела у детей Ia группы (23,8%) (табл. 4.3).

Таблица 4.3

Результаты исследования  
сопротивления дыхательных путей методом Rint

Показатели	Группа контроля	Ia группа	P
Сопротивление дыхательных путей M±σ (кПа/л/с)	89,4±4,9	99,7, ±18,7	p=0,583
Частота повышенных показателей, % (за норму принимали показатели менее 101%)	0	23,8	p=0,023

При проведении пробы с бронхолитиком у детей с обструкцией дыхательных путей результат был положительным в 80,0% случаев.

Таким образом, у детей, перенесших врожденную пневмонию, в отличие от здоровых имеется вариабельность легочной функции, что является критерием диагностики бронхиальной астмы [12, 49].

#### 4.4. Данные аллергологического обследования

С целью аллергологического обследования детям наблюдаемых групп были проведены кожные скарификационные пробы, оценка местной носовой эозинофилии, определение уровня общего IgE.

При проведении кожных скарификационных проб положительный результат получен в 42,8% случаев у детей Ia группы в отличие от группы контроля, в которой сенсibilизация наблюдалась у 15,8% детей (табл.4.4).

Частота положительных результатов кожных проб (%)

Аллергены	Группа контроля	Ia группа	P
Цельное молоко	5,3	23,8	p=0,102
Цельное яйцо	5,3	19,0	p=0,191
Домашняя пыль	5,3	19,0	p=0,191
Шерсть кошки	15,8	9,5	p=0,576
Шерсть собаки	0	9,5	p=0,168

В обеих группах выявлена пищевая сенсibilизация. Положительные результаты кожных проб отмечались на цельное молоко у детей Ia группы (23,8%) и Гк (5,3%). Сенсibilизация к домашней пыли у детей, перенесших врожденную пневмонию, встречалась не достоверно чаще по сравнению с детьми группы контроля (19,0% против 5,3%). К шерсти кошки отмечалась сенсibilизация у детей группы контроля (15,8%) и Ia группы (9,5%). К шерсти собаки выявлена сенсibilизация только у детей, перенесших ВП (9,5%).

Моновалентная пищевая и бытовая сенсibilизации определены у детей Ia группы (9,5% и 9,5% соответственно) и в группе контроля (0,0% и 10,5%) (рис. 4.4.1).

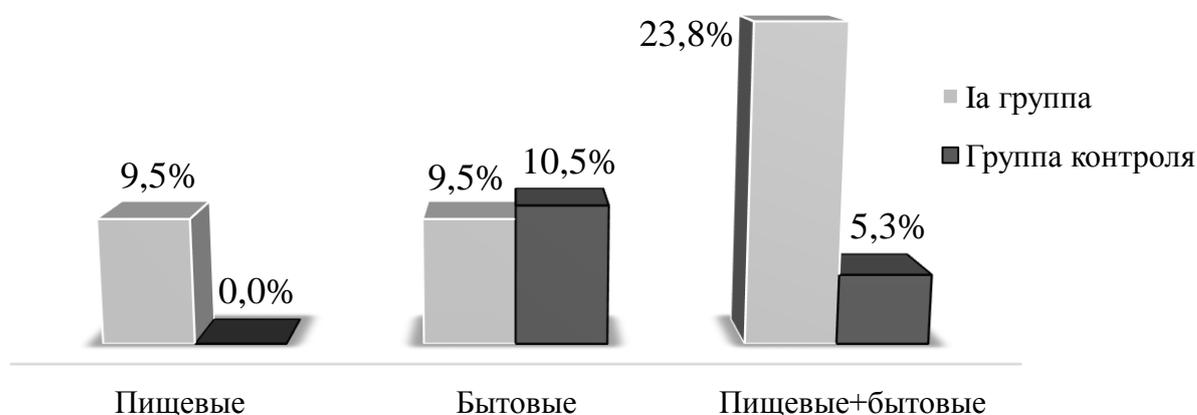


Рис.4.4.1. Количество детей с различными вариантами сенсibilизации

Поливалентная сенсibilизация отмечалась у 23,8% детей Ia группы и у 5,3% в группе контроля ( $p < 0,102$ ).

Таким образом, у детей дошкольного возраста отмечается поливалентная сенсibilизация, которая является значимым фактором риска формирования бронхиальной астмы [6].

При анализе данных исследований мазков со слизистой носовых раковин нами был выявлен достоверно высокий уровень эозинофилии в риноцитограммах у детей, перенесших ВП, в сравнении с группой контроля ( $p < 0,05$ ) (табл. 4.5).

Таблица 4.5

Данные риноцитограмм детей Me [25, 75]

Показатели	Группа контроля	Ia группа	P
Количество эозинофилов Me[25, 75], (%)	1,0 [0,0; 3,0]	5,0 [1,0;25,0]*	$p = 0,015$
Частота повышенных показателей эозинофилов в риноцитограмме (%)	31,6	61,9	$p = 0,04$

По данным исследований риноцитограмм даже умеренное эозинофильное воспаление свидетельствует о наличии аллергии [3].

Всем детям было проведено обследование состояния слизистой полости носа. Результаты проведенной риноскопии показали, что наличие патологии, в частности, изменение цвета слизистой оболочки полости носа и наличие отека носовых раковин, выявлено в большинстве случаев у детей Ia группы (61,9%).

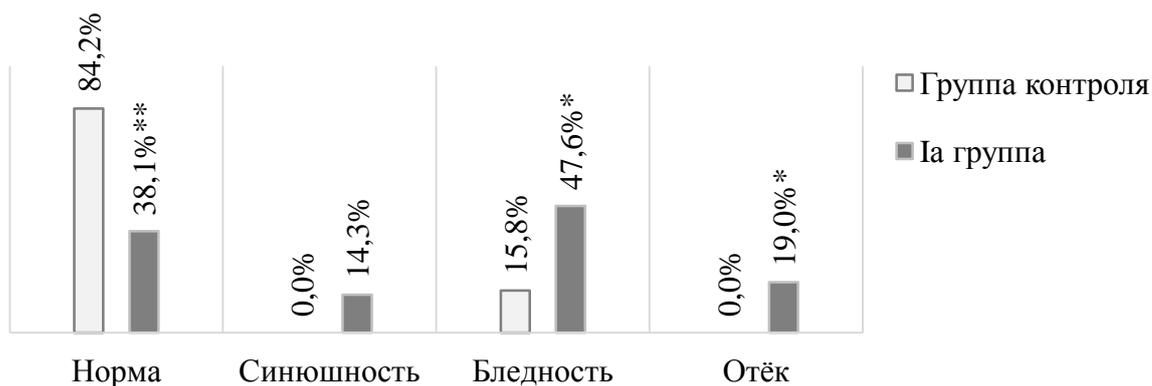


Рис.4.4.2. Результаты риноскопии

Примечание: \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$

Изменения слизистой оболочки носа заключались в бледности слизистой носовых раковин (47,6%,  $p < 0,05$ ), её отёчности (19,0%) ( $p < 0,05$ ), что может свидетельствовать о наличии затрудненного носового дыхания, цианоз слизистой носа определяли у 14,3% детей Ia группы в отличие от группы контроля, где изменения слизистой оболочки носа была минимальны (только бледность в 15,8% случаев) (рис. 4.4.2).

Таким образом, изменения слизистой оболочки носа у детей имеют воспалительный характер (ринит), что можно рассматривать как фактор риска формирования бронхиальной астмы. Известно, что ринит является фактором риска развития астмы, независимым от наличия аллергии [3, 4].

При определении уровня общего иммуноглобулина E выявлено, что достоверно чаще у детей, перенесших врожденную пневмонию, наблюдается повышенный его уровень ( $p < 0,05$ ) (табл. 4.6).

Таблица 4.6

Показатели общего уровня IgE у детей

Показатели	Группа контроля	Ia группа	P
Me[25, 75], МЕ/мл	47,50 [20,0; 115,0]	112,0 [57,0; 284,0]	$p = 0,034$
Частота повышенных показателей, %	36,8	66,7	$p = 0,04$

Частота повышенных показателей общего IgE от возрастной нормы в Ia группе отмечалась в 66,7% случаев, что свидетельствует о довольно высоком уровне сенсibilизации среди детей, перенесших врожденную пневмонию, в отличие от группы контроля (36,8%).

Повышенное содержание циркулирующих иммуноглобулинов класса E является фактором риска формирования аллергических заболеваний, в том числе бронхиальной астмы [4, 6].

Таким образом, у детей, перенесших врожденную пневмонию, по данным аллергологического обследования, выявлена пищевая сенсibilизация, в частности к аллергену цельного коровьего молока. В группе контроля сенсibilизация обнаружена в единичных случаях. По данным риноскопии, изменения слизистой оболочки носа чаще наблюдались у детей Ia группы и проявлялись отеком, бледностью и цианозом слизистых носовых раковин в отличие от детей без ВП. Это свидетельствует о хроническом патологическом процессе аллергического характера, что подтверждается наличием высокой эозинофилии в риноцитограммах этих детей ( $p < 0,05$ ) и генетической предрасположенностью к атопии по выявленному достоверно высокому уровню общего иммуноглобулина E ( $p < 0,05$ ).

В итоге, выявленные потенциальные факторы риска формирования бронхиальной астмы, такие как наследственная отягощенность и вид вскармливания у детей обеих групп не имели достоверных отличий. При сравнительной характеристике анамнестических данных выявлено, что у детей, перенесших врожденную пневмонию, в отличие от детей группы контроля чаще наблюдались такие фоновые заболевания, как рахит ( $p < 0,001$ ) и анемия ( $p < 0,001$ ). Манифестация аллергической сыпи приходилась в основном на грудной возраст и чаще наблюдалась у детей, перенесших врожденную пневмонию ( $p < 0,001$ ). В группе детей с ВП выявлена высокая частота нарушений функционирования внутренних органов и систем. Причем в Ia группе чаще наблюдались заболевания легочной системы (71,4%) и лор-

органов (гипертрофия небных миндалин - 61,9%) в отличие от детей без ВП. По показателям инфекционного индекса видно, что дети, перенесшие ВП, чаще чем дети группы контроля болеют острыми респираторными заболеваниями ( $p < 0,01$ ), что отражает снижение иммунологической реактивности организма. У детей Ia группы чаще встречался бронхообструктивный синдром (47,6%), бронхит (23,8%), что свидетельствует о частом поражении бронхов, при этом известно, что рецидивирующие эпизоды бронхиального воспаления характерны для аллергической настроенности организма. Это подтверждает выявленная эозинофилия ( $p < 0,01$ ) в общих анализах крови и использование в терапии осложнений ОРВИ у детей, перенесших врожденную пневмонию, бронхолитических препаратов. Выявлена значительная распространенность атопического дерматита среди детей Ia группы в сравнении с контрольной ( $p < 0,05$ ). Кроме этого, у детей, перенесших врожденную пневмонию, к пятилетнему возрасту диагностированы аллергический ринит ( $p < 0,05$ ) и бронхиальная астма в отличие от здоровых детей.

При объективном осмотре наблюдаемых детей в большинстве случаев отмечено гармоничное физическое развитие. У детей, перенесших врожденную пневмонию, выявлены симптомы, свидетельствующие о манифестации аллергических заболеваний: сухость кожных покровов (66,7%), заложенность носа (28,6%), что является риском реализации аллергических механизмов в напряженной иммунной системе бронхиального дерева.

Исследование сопротивления дыхательных путей показало наличие гиперреактивности бронхиального дерева у детей Ia группы в отличие от детей группы контроля.

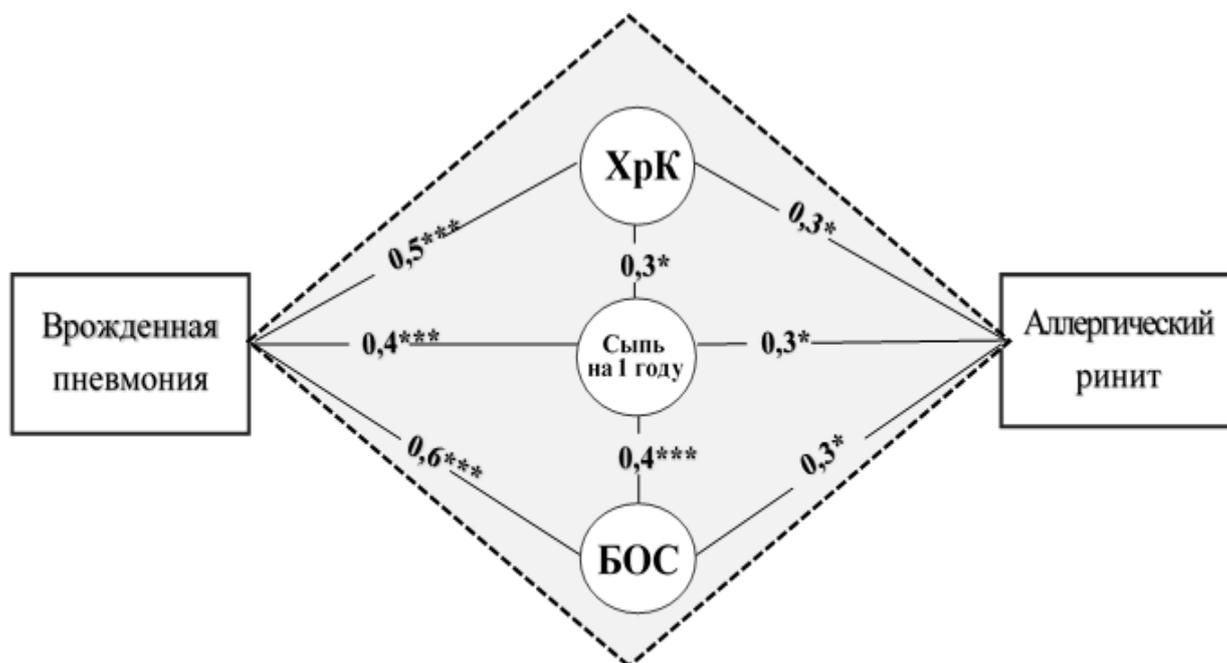
Аллергологическое обследование позволило выявить сенсibilизацию в обеих группах наблюдаемых детей. Но у детей, перенесших ВП, чаще регистрировалась пищевая сенсibilизация, повышенное количество

эозинофилов в носовом секрете ( $p < 0,05$ ), высокий уровень общего IgE ( $p < 0,05$ ).

Исходя из вышесказанного, можно предположить, что врожденная пневмония может являться тем агрессивным фактором, действующим в первый «критический период» развития иммунной системы, который способен модифицировать генетически-детерминированную программу.

При проведении корреляционного анализа выявлено, что наличие врожденной пневмонии имеет высоко значимую умеренную связь с формированием атопического дерматита ( $r = 0,6$ ,  $p < 0,001$ ), тесная связь ( $p < 0,001$ ) между наличием ВУП и ИИ ( $r = 0,92$ ,  $p < 0,001$ )

По данным статистического анализа нами не было выявлено прямой достоверной корреляции между перенесенной врожденной пневмонией и проявлениями аллергического ринита. Однако определены опосредованные достоверные связи через такие показатели, как манифестация аллергической сыпи на первом году жизни ( $r = 0,4$ ,  $p < 0,001$ ), наличие хронического кашля ( $r = 0,5$ ,  $p < 0,001$ ) и бронхиальной обструкции ( $r = 0,6$ ,  $p < 0,001$ ) (рис. 4.4.3).

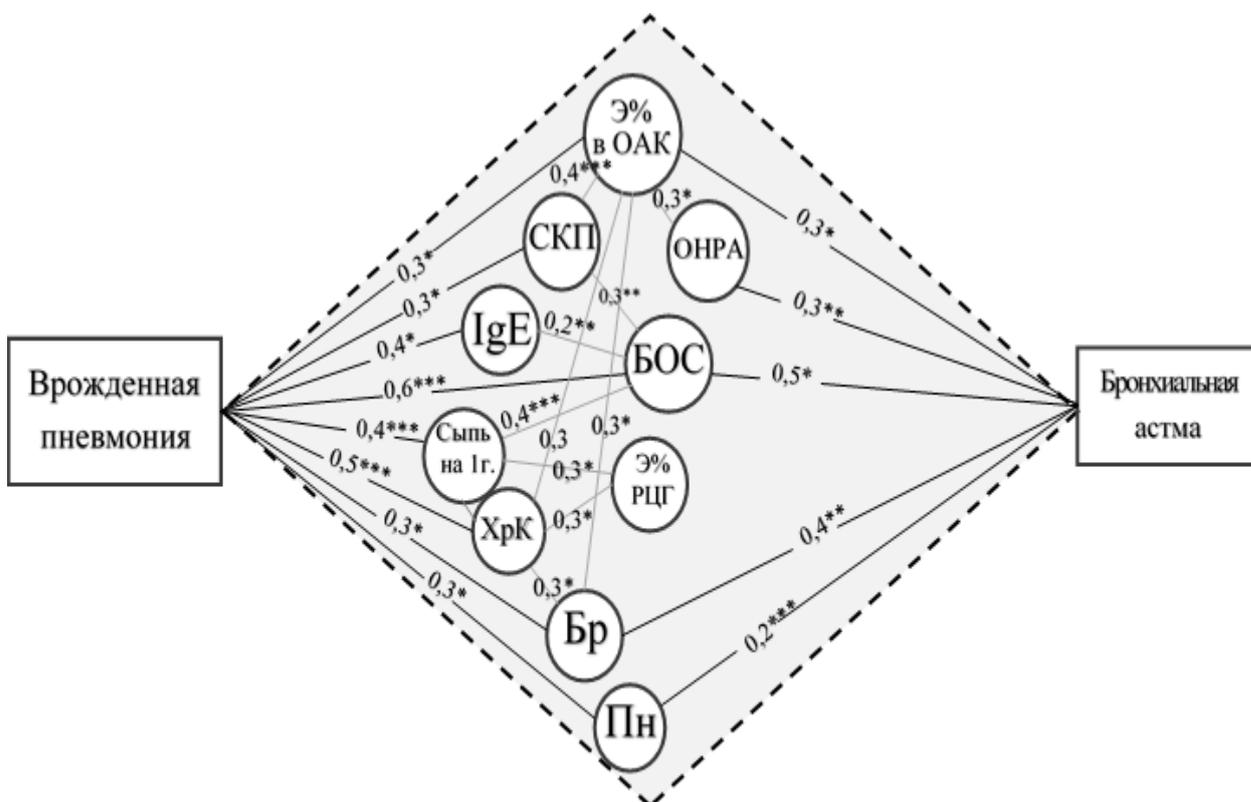


Примечание: - - - - нет корреляции, — выявлена корреляция  
\* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$

Рис. 4.4.3. Взаимосвязь ВУП с формированием аллергического ринита

Достоверной прямой корреляции между перенесенной врожденной пневмонией и формированием бронхиальной астмы также не выявлено.

Но обнаружены достоверно значимые связи средней и умеренной силы между врожденной пневмонией и формированием бронхиальной астмы через значимые корреляции с бронхообструктивным синдромом ( $r=0,6$ ,  $p<0,001$ ;  $r=0,5$ ,  $p<0,05$ ), перенесенными бронхитами и эозинофилией при динамическом исследовании общих анализов крови ( $r=0,3$ ,  $p<0,05$ ). Помимо этих связей выявлены промежуточные значимые связи: отягощенная наследственность по респираторной аллергии ( $r=0,3$ ,  $p<0,001$ ), высокий уровень сенсibilизации (IgE) ( $r=0,4$ ,  $p<0,001$ ), манифестация аллергической сыпи на первом году жизни ( $r=0,4$ ,  $p<0,001$ ), наличие хронического кашля ( $r=0,4$ ,  $p<0,001$ ), которые напрямую связаны с перенесенной врожденной пневмонией и могут являться факторами риска развития бронхиальной астмы (рис. 4.4.4).



Примечание: - - - - нет корреляции, — выявлена корреляция  
 \* $p<0,05$ , \*\* $p<0,01$ , \*\*\* $p<0,001$

Рис. 4.4.4. Взаимосвязь ВУП с формированием в дошкольном возрасте бронхиальной астмы

При оценке рисков выявлено, что ВП является значимым фактором риска формирования бронхиальной астмы (табл.4.7)

Таблица 4.7

Оценка факторов риска

Исходы	RR	95% доверительный интервал RR
Бронхиальная обструкция	4,2	1,10-16,20
Бронхит	4,6	1,20-17,5
Повышенный уровень IgE	2,1	1,12-3,78
Изменения слизистой носа	4,5	1,55-12,78
Сенсибилизация бытовыми аллергенами	2,1	0,70-6,37
Эозинофилия в риноцитограмме	1,8	0,87-3,56
Атопический дерматит	6,9	1,83-25,71

У детей, перенесших ВП, в 4 раза чаще в сравнении со здоровыми детьми возникает бронхиальная обструкция как на фоне ОРВИ, так и без её проявлений. Кроме этого, у них же в 2 раза чаще выявляется сенсибилизация бытовыми аллергенами, которая опосредовано может способствовать формированию бронхиальной астмы.

При проведении факторного анализа ( $p < 0,001$ ) выявлено три относительно независимых фактора (табл. 4.8).

## Содержательная интерпретация факторов

Фактор I. Инфекция	p
Инфекционный индекс	0,840
ВП в анамнезе	0,804
Рецидивы бронхиальной обструкции	0,626
Положительные результаты кожных проб	0,606
Фактор II. Сенсibilизация	
Уровень общего IgE	0,857
Эозинофилия в риноцитогамме	0,803
Фактор III. Функция внешнего дыхания	
Метод Rint	0,903

Содержание первого фактора с показателями, характеризующими инфекционную нагрузку и аллергическую настроенность, показывает, что у детей острые инфекционные вирусные заболевания респираторного тракта имеют тесную связь с аллергическим компонентом воспаления ( $p < 0,001$ ). Второй фактор характеризует генетическую предрасположенность к атопии ( $p < 0,001$ ). Третий фактор (метод Rint) не может быть использован для оценки риска обструкции на фоне полного здоровья детей, как перенесших ВП, так и контрольной группы.

## Глава 5

### СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КАТАМНЕСТИЧЕСКИХ ДАННЫХ ДОНОШЕННЫХ И НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ ВРОЖДЕННУЮ ПНЕВМОНИЮ

Для определения роли врожденной пневмонии у доношенных и недоношенных детей в формировании атопического фенотипа изучен анамнез и проведено аллергологическое обследование 38 детей в возрасте 5 – 6 лет. Все они перенесли врожденную пневмонию и в периоде новорожденности находились на стационарном лечении в специализированных отделениях ДГКБ №13 г. Перми. Эти дети составили две группы наблюдения: Ia группа – 21 доношенный ребенок с массой при рождении  $3484,4 \pm 448,1$  гр., длиной  $51,4 \pm 1,7$  см, из них мальчиков 57,1%, девочек 42,9%; IIa группа - 17 недоношенных детей без бронхолегочной дисплазии (БЛД) с массой при рождении  $1582,9 \pm 337,2$  гр., длиной  $41,6 \pm 2,7$  см, мальчики и девочки составили 58,8% и 41,2% соответственно.

По полу, возрасту, по соотношению массо-ростового коэффициента к гестационному возрасту группы детей были сопоставимы.

#### 5.1. Сравнительная характеристика данных катамнеза

Из анализа данных анкетирования, собеседования с родителями детей и анализа амбулаторных карт (формы №112у) выявлено, что у детей, перенесших ВП, как у доношенных, так и недоношенных, имеласьотягощенная наследственность по аллергическим заболеваниям (в Ia группе у 33,2% детей, во IIa – у 41,1%). Достоверных отличий по частоте аллергических заболеваний респираторного тракта у родителей, отягощенности по линии матерей не наблюдалось (в Ia группе - 9,5% и 23,8%; во IIa группе - 23,5% и 29,4% соответственно) (рис. 5.1.1, 5.1.2).

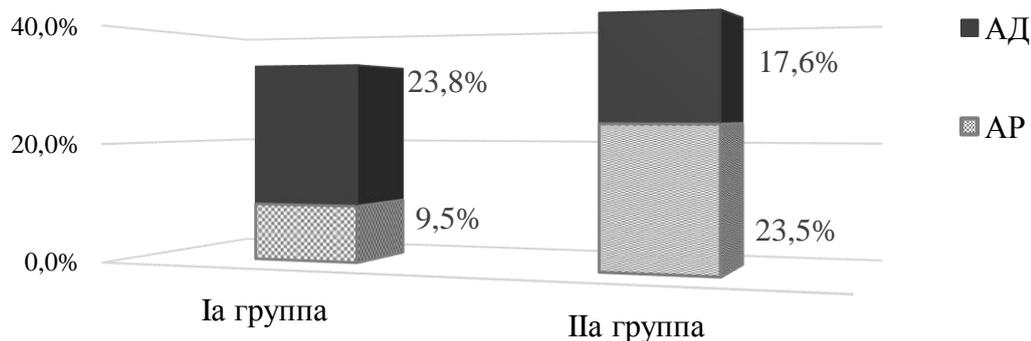


Рис.5.1.1. Частота отягощенной наследственности по аллергическим заболеваниям

Среди заболеваний респираторного тракта наблюдался аллергический ринит у матерей детей (в Ia группе в 4,7% случаев, во IIa группе – 17,6%). По линии отцов детей в группе доношенных детей с ВП отмечалась БА в 4,7% случаев, у недоношенных с ВП - аллергический ринит (5,8%).

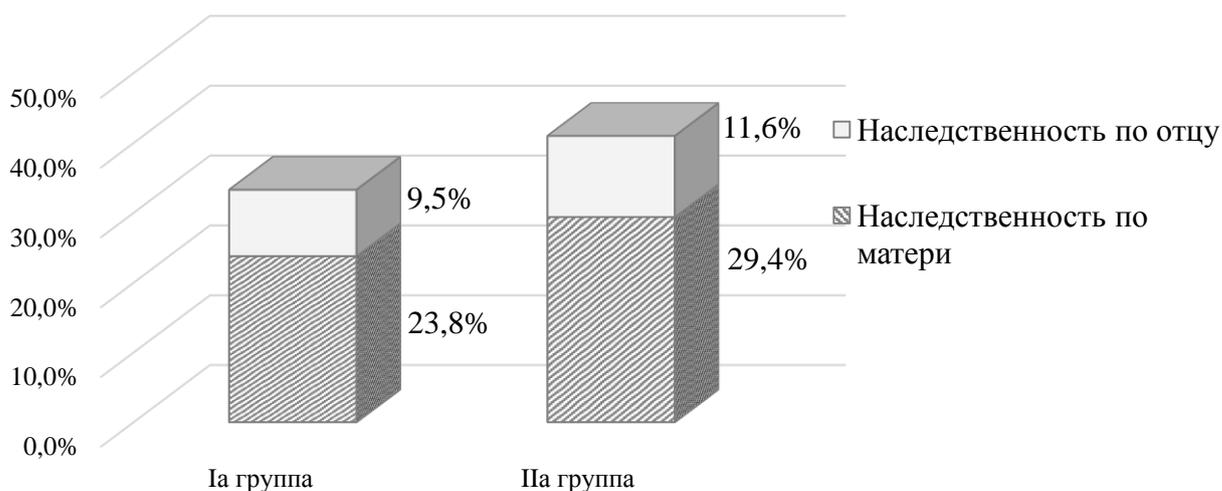


Рис.5.1.2. Наличие аллергической патологии у родителей

В группах детей, перенесших ВП, отмечались все виды вскармливания: естественное, смешанное и искусственное, без достоверных различий (в Ia группе - 47,6%, 28,6% и 23,8% и во IIa группе - 52,9%, 17,6% и 29,4% соответственно).

Таким образом, дети, перенесшие врожденную пневмонию, одинаково часто, вне зависимости от гестационного возраста, имели отягощенный

семейный анамнез по аллергическим заболеваниям и не отличались по виду вскармливания.

Наличие фоновых заболеваний у доношенных и недоношенных детей свидетельствует о влиянии дополнительных опосредованных факторов на становление иммунной системы [88]. Анемия и рахит регистрировались у большинства детей обеих групп, без достоверных отличий (90,5 % и 90,5% случаев у доношенных детей; 76,5% и 88,2% - у недоношенных).

Манифестация аллергической сыпи у детей, перенесших врожденную пневмонию, в грудном возрасте наблюдалась в обеих группах, однако достоверно чаще отмечалась в группе доношенных (в Ia группе у 66,7% детей, во IIa группе – у 35,3% ( $p < 0,05$ )) (рис.5.1.3).

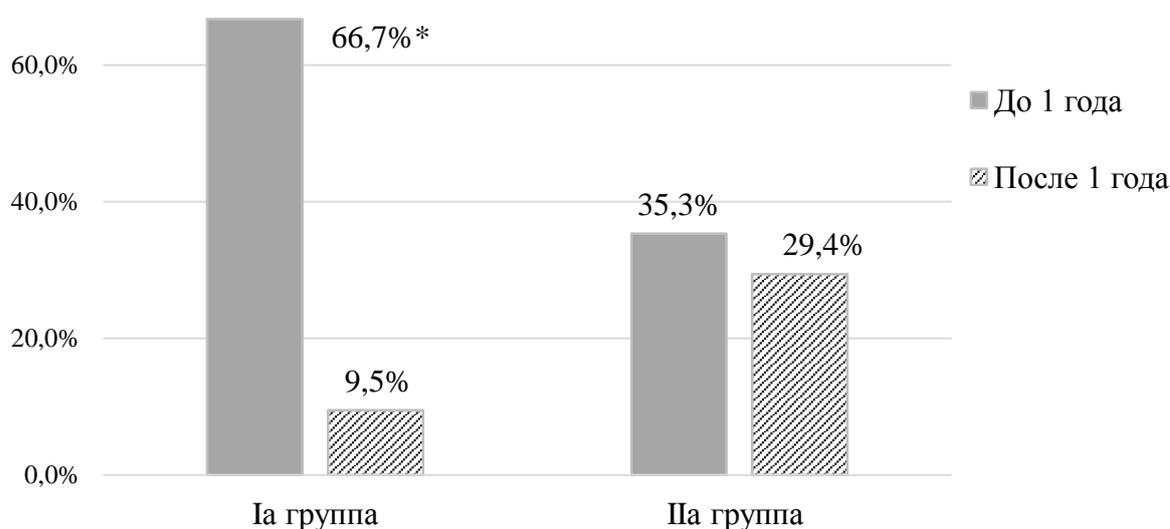


Рис. 5.1.3. Возраст детей при манифестации аллергической сыпи

Примечание: \* $p < 0,05$

Таким образом, у детей со сроком гестации 38-42 недели, перенесших ВП чаще отмечаются проявления атопии уже на первом году жизни.

Врожденная пневмония у доношенных детей являлась критическим состоянием, влияющим на иммунобиологическую активность в период новорожденности и способствующим формированию неадекватного ответа организма (Th2 -тип) в сравнении с недоношенными, перенесшими ВП, у

которых в зависимости от срока гестации становлении иммунитета начинается только с 7-й -14-й недели жизни [91, 93].

Диспансерное наблюдение требовалось обеим группам наблюдения (рис. 5.1.4).

На учёте у невролога чаще наблюдались недоношенные дети, перенесшие ВП (70,6% против 38,1%,  $p<0,05$ ), по поводу отставания в нервно-психическом развитии, задержки речевого развития (ЗРР), нарушения речи по типу дизартрии, неврозоподобного синдрома, энуреза.

В отличие от группы доношенных детей, у недоношенных необходимость диспансеризации пульмонологом возникла только у одной трети (35,3%).

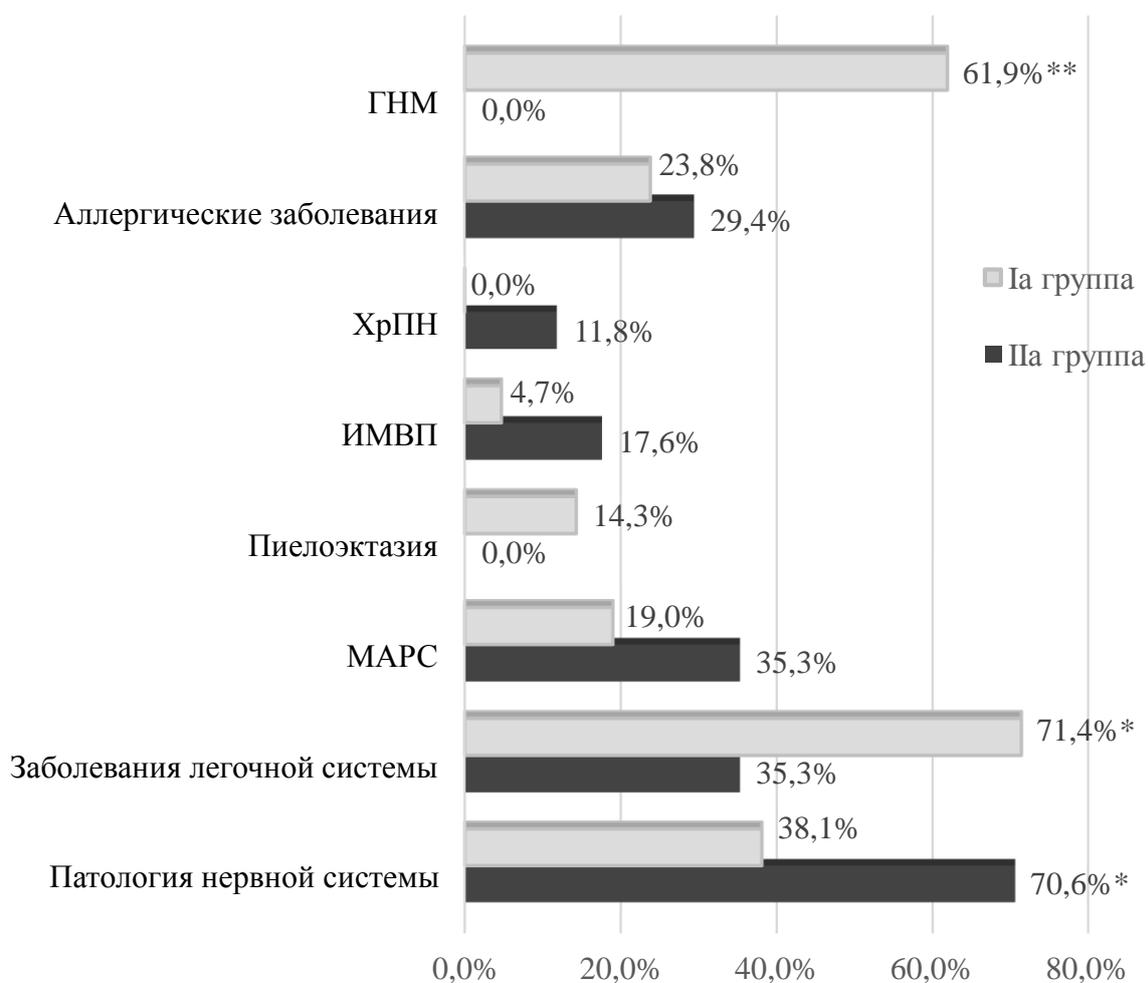


Рис.5.1.4. Соматическая патология у детей  
Примечание: \* $p<0,05$ ; \*\* $p<0,001$

По частоте диспансеризации специалистами дети с разным гестационным возрастом, перенесшие ВП, не имели достоверных отличий. У кардиолога наблюдались по поводу малых аномалий развития сердца - 19,0% и 35,3% соответственно, нефролога - по поводу патологии чашечно-лоханочной системы - 14,3% и 0,0%; инфекции мочевыводящих путей - 4,7% и 17,6%; хронического пиелонефрита – 0,0% и 11,8%, окулиста (28,6% и 29,4%), ортопеда (19,0% и 17,6%), хирурга (19,0% и 11,8%), гастроэнтеролога (в 14,3% и 5,9%), аллерголога (в 23,8% и 29,4%), уролога (14,3% и 5,9%), инфекциониста (9,5% и 17,6%). Гематолог наблюдал только детей IIa группы в 5,9% случаев, у фтизиатра состояли на учёте только дети Ia группы (14,3%). У таких специалистов, как оториноларинголог (по поводу гипертрофии лимфоидной ткани глоточной миндалины), дерматолог наблюдались только доношенные дети (61,9% и 38,1% соответственно).

Таким образом, у недоношенных детей с ВП отмечалась высокая частота диспансеризации по поводу отклонений в развитии нервной системы, сердечно-сосудистой системы, а также формирование хронической инфекции (ХрПН и ИМВП) в отличие от доношенных детей с ВП, у которых на первом месте были заболевания легочной системы и ЛОР-органов. Это еще раз свидетельствует о том, что ВП, как патологическое состояние в периоде новорожденности, является значительным повреждающим фактором для респираторного тракта и иммунной системы доношенных детей, в сравнении с недоношенными, у которых она в большей степени влияла на созревание незрелой к моменту рождения центральной нервной и сердечно-сосудистой систем. Появление хронических очагов инфекции у недоношенных детей в столь раннем возрасте свидетельствует о несостоятельности иммунной системы.

Анализ данных по заболеваемости в течение пяти лет жизни среди детей, перенесших ВП, выявил высокие показатели инфекционного индекса,

свидетельствующие о наличии пациентов, входивших в группу часто болеющих (в Ia группе - 57,1% случаев, во IIa группе - 64,7%).

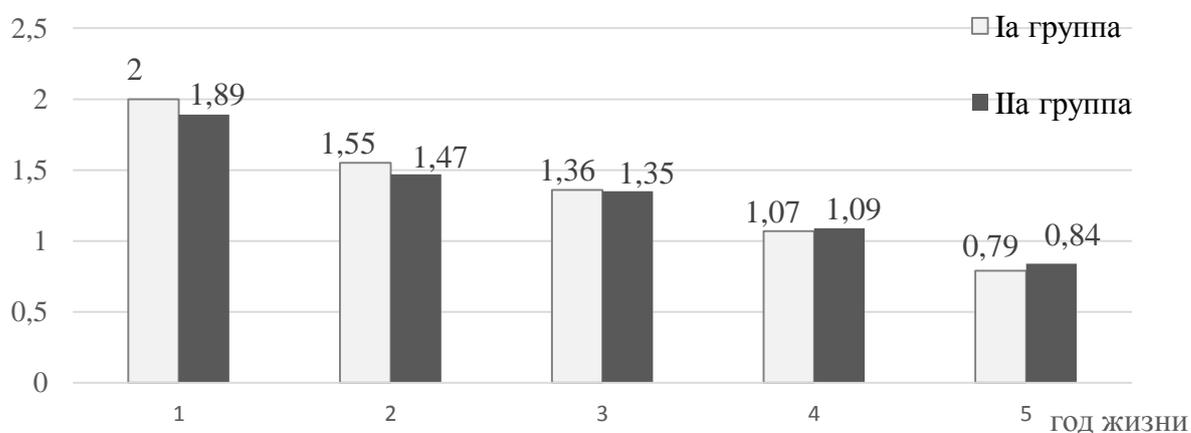


Рис. 5.1.5. Динамика инфекционного индекса у детей

Показатели ИИ у доношенных детей, перенесших пневмонию, не имеют достоверных отличий от недоношенных детей с ВП (средний инфекционный индекс за пять лет жизни составил в Ia группе –  $1,21 \pm 0,30$ , во IIa группе –  $1,15 \pm 0,36$ ;  $N 0,2 - 0,3$ ) (рис. 5.1.5).

Как видно из рисунка 5.1.5, в группах наблюдаемых детей с возрастом отмечается снижение ИИ. Однако показатели все же превышали нормативные значения.

У недоношенных детей, перенесших пневмонию, как и у доношенных детей с ВП наблюдались такие осложнения ОРВИ, как пневмония (в Ia группе в 14,3% случаев, во IIa группе - в 11,7%), бронхиты (в Ia группе в 23,8% случаев, во IIa группе - в 64,7%,  $p < 0,05$ ), хронический кашель (в Ia группе в 71,4% случаев, во IIa группе - в 82,4%), бронхообструктивный синдром (БОС) (в Ia группе в 47,6% случаев, во IIa группе - в 23,5%).

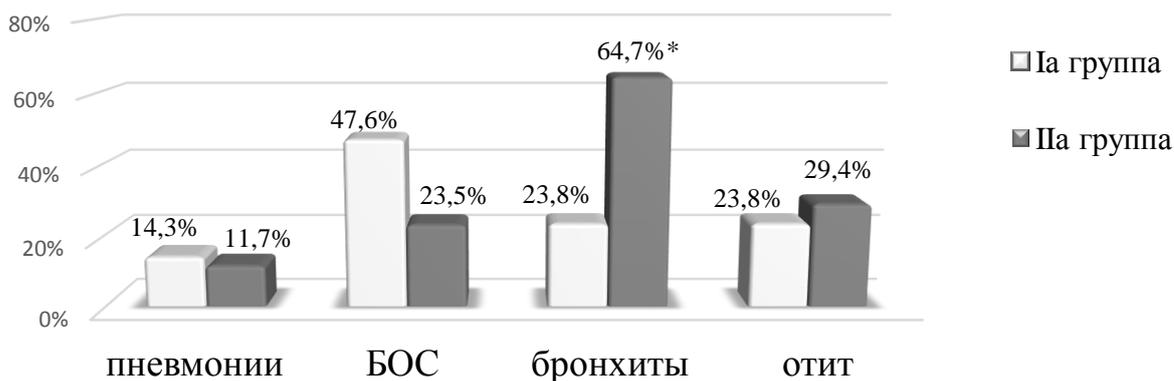


Рис.5.1.6. Структура осложнений ОРВИ

Примечание: \* $p < 0,05$

Отит, как осложнение ОРВИ наблюдался во обеих группах с одинаковой частотой (23,8% и 29,4% случаев соответственно) (рис.5.1.6).

Достоверных различий по общему количеству БОС в группах не отмечалось. Однако при динамическом наблюдении в течение 5 лет жизни у доношенных детей, в отличие от недоношенных, выявлена тенденция к повышению частоты БОС (рис.5.1.7).

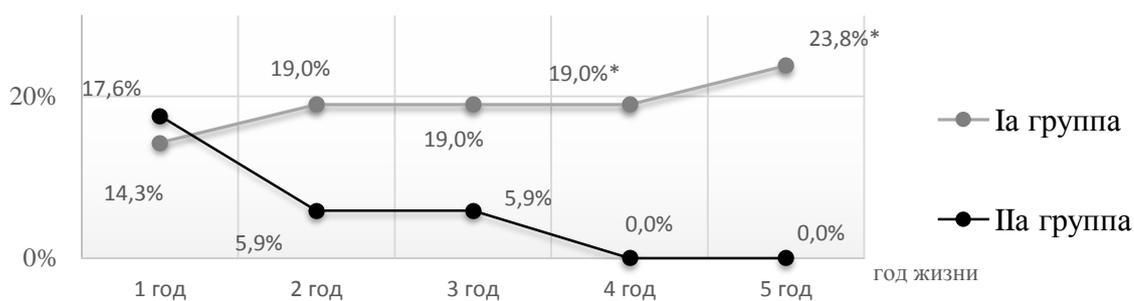


Рис.5.1.7. Доля детей с БОС в динамике

Примечание: \* $p < 0,05$

Из всех осложнений ОРВИ у детей IIa группы достоверно чаще регистрировались бронхиты (64,7% против 23,8%,  $p < 0,05$ ) в сравнении с детьми Ia группы (рис. 5.1.6).

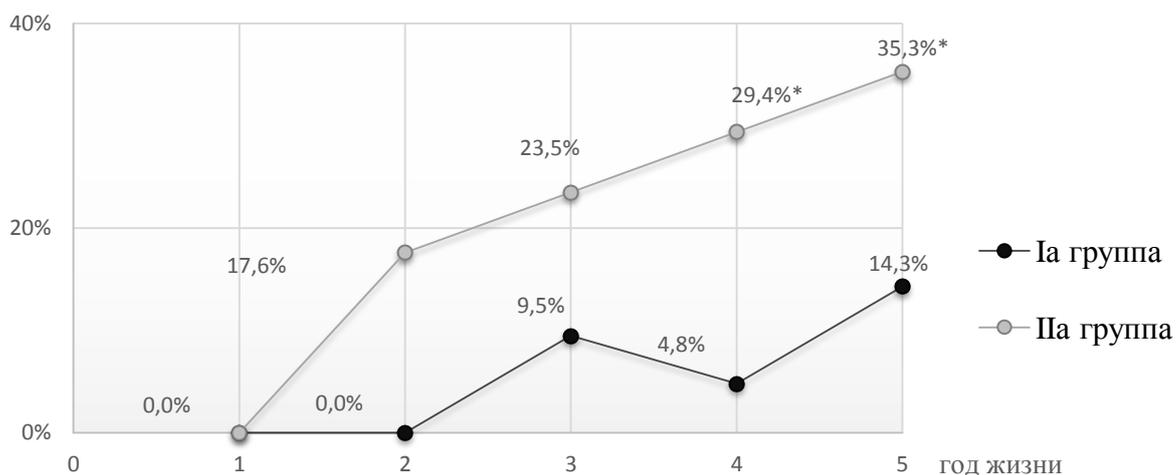


Рис.5.1.8. Доля детей с бронхитами в динамике  
Примчание: \* $p < 0,05$

При этом у недоношенных детей прослеживался постоянный рост заболеваемости бронхитами (0,0%→17,6%→35,3%) в отличие от детей Ia группы, у которых кривая имеет двуволновый характер с наибольшими показателями частоты этой патологии на третьем и пятом годах жизни (9,5% и 14,3%) (рис.5.1.8).

Таким образом, у недоношенных детей, как и у доношенных, выявлены высокие показатели заболеваемости острыми респираторными вирусными инфекциями. Однако у доношенных детей, перенесших ВП, осложнения респираторной инфекции в виде БОС с тенденцией к увеличению их числа с возрастом ребенка можно расценивать как воспаление аллергического генеза, в то время как у недоношенных детей с ВП осложнения имеют воспалительный характер инфекционного генеза.

По данным немногочисленных исследований выявлено, что у недоношенного ребенка, перенесшего негативные факторы в период новорожденности, в течение последующих двух лет жизни наблюдаются изменения со стороны иммунной системы, что отражает снижение защитных свойств организма [85, 88].

В обеих группах без достоверных отличий отмечалось использование в лечении осложнений ОРВИ бронхолитических препаратов (ипратропия

бромид), однако чаще это происходило у доношенных детей, что ещё раз подтверждает наличие у них аллергического характера воспаления (в Ia группе – у 66,7% детей, во IIa группе - у 47,1%). Противовоспалительная терапия (будесонид) одинаково часто проводилась в обеих группах детей (38,1% и 35,3%).

Аллергическая патология у доношенных и недоношенных детей с ВП в анамнезе встречалась одинаково часто. У недоношенных детей частота атопического дерматита была несколько меньше по сравнению с доношенными (в Ia группе - 76,2%, во IIa - 58,8%), аллергический ринит диагностирован в 23,8% случаев в Ia группе, во IIa группе - 29,4%. К пятилетнему возрасту в группах этих детей был выставлен диагноз бронхиальная астма в 9,5% и 5,9% случаев соответственно.

Выявленная относительная эозинофилия в общих анализах крови у детей, перенесших врожденную пневмонию, не имела достоверных отличий между группами (табл. 5.1).

Таблица 5.1

Частота эозинофилии в общих анализах крови наблюдаемых детей

Показатели	Ia группа	IIa группа	P
Частота повышенных показателей % (за норму принимали показатели 4% и менее)	28,6	23,5	P=0,723

Таким образом, выявлено, что дети наблюдаемых групп имели отягощенную наследственность по аллергическим заболеваниям, чаще по линии матери, преимущественно находились на грудном вскармливании и не имели достоверных различий в этих факторах риска по формированию бронхиальной астмы.

Наличие высокой частоты встречаемости фоновых заболеваний в группах можно считать сопоставимым. Однако манифестация аллергической сыпи отмечалась в период грудного возраста в основном у доношенных детей, перенесших врожденную пневмонию, в сравнении с недоношенными ( $p < 0,05$ ).

В группах детей с ВП в анамнезе выявлена высокая частота нарушений функционирования внутренних органов и систем. Причем в Ia группе чаще наблюдались заболевания дыхательной системы (71,4%) и лор-органов (гипертрофия небных миндалин - 61,9%) в отличие от детей IIa группы, у которых чаще отмечалась патология со стороны нервной системы (70,6%), малые аномалии развития сердца (35,6%), инфекции мочевыводящих путей (17,6%). По показателям инфекционного индекса видно, что дети, перенесшие ВП, одинаково часто болеют острыми респираторными вирусными заболеваниями, что отражает снижение иммунологической реактивности организма. Осложнения острых респираторных инфекций наблюдаются в обеих группах детей. Однако частота различных осложнений в группах отличается. У детей Ia группы в основном встречается бронхообструктивный синдром (47,6%), в то время как у детей IIa группы достоверно чаще возникает бронхит (64,7% против 23,8%, ( $p < 0,05$ )), что свидетельствует о частом поражении бронхов в обеих группах наблюдения, при этом известно, что рецидивирующие эпизоды бронхиального воспаления характерны для аллергической настроенности организма. Это подтверждает выявленная эозинофилия в общих анализах крови и использование в терапии осложнений ОРВИ у детей, перенесших врожденную пневмонию, бронхолитических препаратов. Выявлена значительная распространенность атопического дерматита среди детей Ia и IIa групп. Кроме этого у детей, перенесших врожденную пневмонию, к пятилетнему возрасту диагностированы аллергический ринит и бронхиальная астма.

## 5.2. Сравнительная характеристика данных клинического осмотра

При сравнении результатов антропометрии выявлено, что более половины детей Ia и IIa групп имеют показатели гармоничного физического развития (таб. 5.2.).

Таблица 5.2

Показатели физического развития наблюдаемых групп детей ( $M \pm \sigma$ )

Показатели	I группа	II группа	P
Масса (кг)	21,6±4,2	18,74±3,3	p=0,018
Рост (см)	118,5±7,3	115,6±5,9	p=0,283
Окружность головы (см)	51,9±2,2	51,7±3,1	p=0,442
Окружность груди (см)	57,8±3,0	56,4±3,2	p=0,133

У детей Ia группы в 14,3% случаев отмечалось дисгармоничное развитие, при росте выше среднего имелся дефицит массы тела, в отличие от детей IIa группы, у которых встречалось дисгармоничное (11,8%) и резко дисгармоничное (17,6%) развитие (при среднем росте наличие дефицита массы тела) (рис.5.2.1).

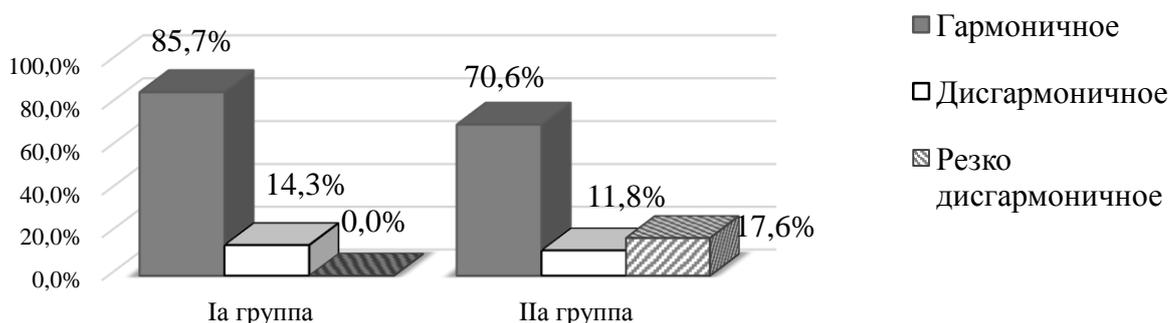


Рис.5.2.1. Физическое развитие детей

При осмотре дети всех групп показали себя как активные и общительные. Ни у кого из детей не выявлено наличие симптомов острой респираторной инфекции. При оценке состояния кожи нами выявлена сухость кожного покрова у детей Ia группы в 66,7% случаев, во IIa группе – в 36,4% случаев, что расценивается как один из дополнительных диагностических критериев атопического дерматита. Наличие аллергической сыпи было отмечено только у недоношенных детей, перенесших врожденную пневмонию (5,9%), причем она сочеталась с признаками атопического дерматита (наличие усиленного кожного рисунка). У всех детей пальпировались периферические

единичные лимфатические узлы I –II порядка. В Ia и IIa группах с одинаковой частотой наблюдалась гипертрофия небных миндалин (28,6% и 35,3% соответственно). Выявлялась заложенность носа при отсутствии катаральных явлений (в Ia группе у 28,6% детей, во IIa группе – у 17,6%), что могло свидетельствовать о наличии ринита аллергического характера. Показатели частоты дыхания у всех детей находились в пределах возрастной нормы (не более 25 дыхательных движений в 1 минуту). При физикальном обследовании выявлено, что на фоне полного «видимого здоровья» у детей, перенесших врожденную пневмонию, выслушивалось жесткое дыхание (в Ia группе у 9,5% детей, во IIa группе – у 17,6%).

Известна роль инфекционных агентов в развитии хронических воспалительных и аллергических заболеваний бронхиального дерева и их обострений. Воспаление в дыхательных путях, возникшее в результате напряженности иммунной системы, определяет высокую реактивность бронхиального дерева, что имеет большое значение у детей, перенесших ВП, на этапе адаптации и в дальнейшем при функциональном созревании легочной системы.

При осмотре со стороны органов опорно-двигательного аппарата, сердечно-сосудистой, пищеварительной, выделительной систем видимой патологии не наблюдалось.

Таким образом, у детей, перенесших врожденную пневмонию в неонатальном периоде, в большинстве случаев наблюдается гармоничное физическое развитие. Лишь среди недоношенных детей с ВП отмечаются случаи резко дисгармоничного развития. У детей, перенесших врожденную пневмонию, выявлены симптомы, свидетельствующие о манифестации аллергических заболеваний: сухость кожных покровов у доношенных и недоношенных детей (66,7% и 36,4%), наличие аллергической сыпи у недоношенных (5,9%), заложенность носа у детей обеих групп (28,6% и

17,6%), что является риском реализации аллергических механизмов в бронхо - легочной системе.

### 5.3. Оценка состояния функции внешнего дыхания у детей

Оценку внешнего дыхания проводили методом измерения сопротивления дыхательных путей с использованием методики кратковременных прерываний потока (Rint).

При анализе полученных результатов исследования выявлено, что наличие обструкции дыхательных путей встречается одинаково часто у детей Ia и IIa групп (23,8% и 29,4% случаев соответственно) (табл.5.3).

Таблица 5.3

#### Результаты исследования сопротивления дыхательных путей методом Rint

Показатели	Ia группа	IIa группа	P
Сопротивление дыхательных путей M±σ (кПа/л/с)	99,7, ±18,7	102,6±20,8	p=0,794
Частота повышенных показателей, % (за норму принимали показатели менее 101%)	23,8	29,4	p=0,697

При проведении пробы с бронхолитиком у детей с обструкцией дыхательных путей в Ia и IIa группах результат был положительным в 80,0% и 100,0% случаев соответственно.

Таким образом, у детей, перенесших врожденную пневмонию, имеется вариабельность дыхательной функции, о чём говорят положительные пробы с бронхолитиком при исследовании сопротивления дыхательных путей.

#### 5.4. Данные аллергологического обследования

При проведении кожных скарификационных проб положительный результат получен в 42,8% случаев у детей Ia группы, в 64,7% случаев у детей Pa группы (табл.5.4).

Таблица 5.4

Частота положительных результатов кожных проб  
у обследуемых детей (%)

Аллергены	Ia группа	Pa группа	P
Цельное молоко	23,8	47,1	p= 0,138
Цельное яйцо	19,0	11,8	p= 0,545
Домашняя пыль	19,0	17,6	p= 0,912
Шерсть кошки	9,5	0	p= 0,192
Шерсть собаки	9,5	17,6	p= 0,462

В группах наблюдаемых детей выявлена пищевая сенсibilизация. Положительные результаты кожных проб не достоверно чаще отмечались на цельное молоко у детей Pa группы (47,1%) в отличие от Ia группы (23,8%). Сенсibilизация к домашней пыли одинаково часто встречалась у детей обеих групп (19,0% и 17,6% соответственно). К шерсти кошки в основном отмечалась сенсibilизация у детей Ia группы (9,5%), в то время как во Pa группе не было положительных результатов кожных проб на этот аллерген. К шерсти собаки выявлена сенсibilизация у детей Ia и Pa групп (9,5% и 17,6%) (табл. 5.4).

Наибольшая частота пищевой (35,3%) и бытовой сенсibilизации (17,6%) определялась у детей во Pa группе в сравнении с Ia группой (9,5% и 9,5% соответственно) (рис. 5.4.1).

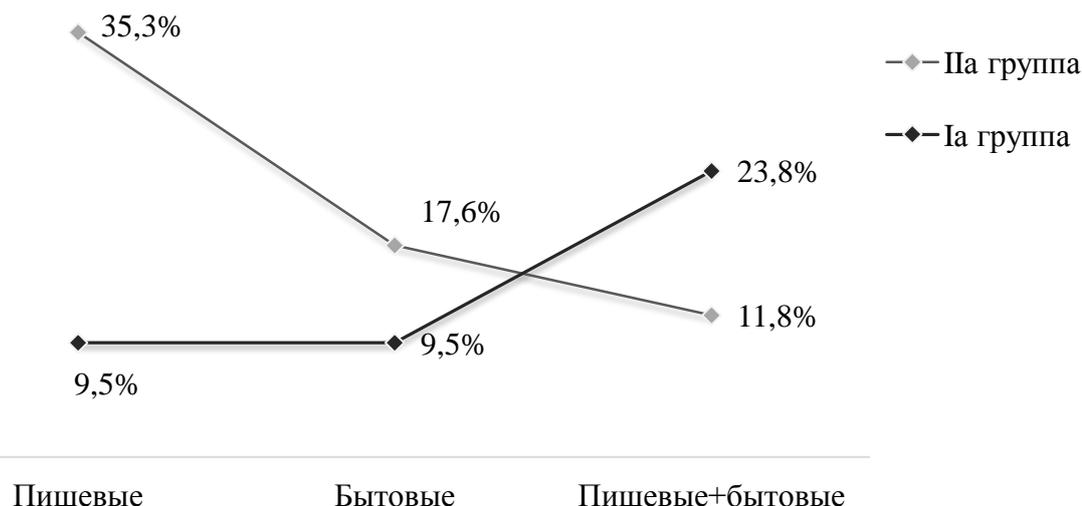


Рис.5.4.1. Доля детей с различными вариантами сенсibilизации

Поливалентная сенсibilизация отмечалась у 23,8% детей Ia группы, у 11,8% - во IIa группе без достоверных отличий.

При анализе данных исследований мазков со слизистой носовых раковин нами был выявлен достоверно высокий уровень эозинофилии в риноцитограммах у детей, перенесших ВП (табл.5.5).

Таблица 5.5

Данные риноцитограмм детей

Показатели	Ia группа	IIa группа	P
Количество эозинофилов, Me [25, 75], (%)	5,0 [1,0;25,0]	2,0 [1,5; 5,0]	p= 0,322
Частота повышенных показателей эозинофилов в риноцитограмме (%)	61,9	47,8	p= 0,384

У недоношенных детей, перенесших ВП, эозинофилия в риноцитограммах наблюдалась реже (47,8%) в сравнении с доношенными (61,9%).

Результаты проведенной риноскопии показали, что наличие патологии, в частности, изменение цвета слизистой оболочки полости носа и наличие отека носовых раковин, чаще наблюдалось у недоношенных детей, без достоверных отличий (в Ia группе в 61,9% случаев, во IIa - в 82,4%).

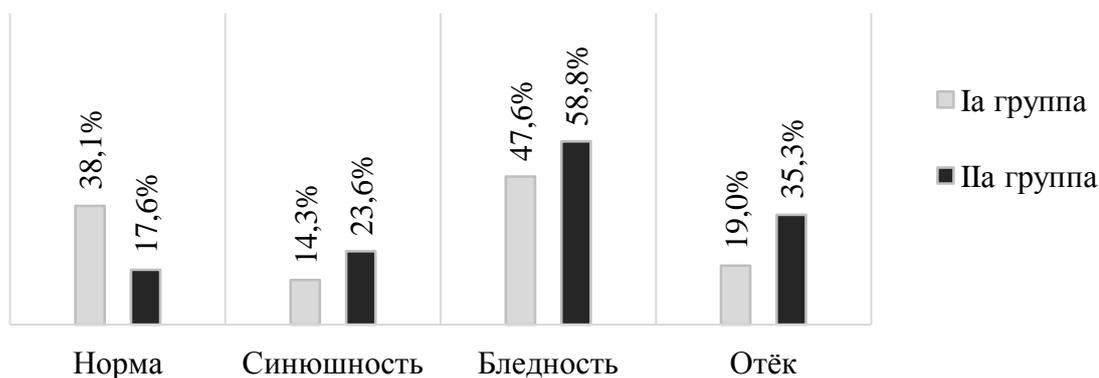


Рис.5.4.2. Результаты риноскопии у детей

Изменения слизистой оболочки носа у детей Pa группы заключались в бледности слизистой оболочки носовых раковин (58,8%), её отёчности (35,3%), цианоз слизистой носа определяли у 23,6% детей в сравнении с Ia группой (47,6%, 19,0 и 14,3% соответственно (рис.5.4.2)).

Уровень общего иммуноглобулина E не имел достоверных отличий в группах (табл. 5.6). Частота повышенных показателей общего IgE от возрастной нормы во Pa группе отмечалась в 82,4% случаев и в 66,7% случаев у детей Ia группы, что свидетельствует о значительной частоте сенсibilизации среди детей, перенесших врожденную пневмонию.

Таблица 5.6

Показатели общего уровня IgE у детей

Показатели	Ia группа	Pa группа	P
Me[25, 75] ME/мл	112,0 [57,0; 284,0]	112,0 [78,5; 236,0]	p= 0,954
Частота повышенных показателей, %	66,7	82,4	p= 0,274

Таким образом, у детей, перенесших врожденную пневмонию, по данным аллергологического обследования отмечается пищевая сенсibilизация, в частности, к аллергену цельного коровьего молока, встречающаяся чаще у недоношенных детей, чем у доношенных, среди которых преобладала поливалентная сенсibilизация. По данным риноскопии,

изменения слизистой оболочки носа чаще наблюдались у детей обеих групп и проявлялись отеком, бледностью и цианозом слизистых носовых раковин. Это свидетельствует о хроническом патологическом процессе аллергического характера, что подтверждается наличием высокой эозинофилии в риноцитограммах этих детей и генетической предрасположенностью к атопии по выявленному высокому уровню общего иммуноглобулина Е без достоверных различий между группами.

В итоге, при сравнительной характеристике анамнестических данных детей разного гестационного возраста, перенесших врожденную пневмонию, не выявлено достоверных отличий по отягощенной наследственности аллергической патологией, виду вскармливания и частоте фоновых заболеваний (рахит, анемия). Манифестация аллергической сыпи приходилась в основном на грудной возраст и чаще наблюдалась у доношенных детей, перенесших врожденную пневмонию, чем у недоношенных ( $p < 0,05$ ). В группах детей с ВП выявлена высокая частота нарушений функционирования внутренних органов и систем. Причем в группе доношенных детей чаще наблюдались заболевания легочной системы (71,4%) и лор-органов (гипертрофия небных миндалин - 61,9%) в отличие от недоношенных, у которых чаще отмечалась патология со стороны нервной системы (70,6%), малые аномалии развития сердца (35,6%), инфекции мочевыводящих путей (17,6%). По показателям инфекционного индекса видно, что дети, перенесшие ВП, часто болеют острыми респираторными заболеваниями, что отражает снижение иммунологической реактивности организма. Осложнения острых респираторных вирусных инфекций наблюдаются во всех группах. Однако частота различных осложнений в группах отличается. У доношенных детей в основном встречался бронхообструктивный синдром (47,6%), в то время как у недоношенных достоверно чаще возникал бронхит (64,7% ( $p < 0,05$ )), что свидетельствует о частом поражении бронхов в обеих группах наблюдения, при этом известно, что рецидивирующие эпизоды бронхиального воспаления

характерны для аллергической настроенности организма. Это подтверждает выявленная эозинофилия в общих анализах крови и использование в терапии осложнений ОРВИ у детей, перенесших врожденную пневмонию, бронхолитических препаратов. Отмечена значительная распространенность атопического дерматита среди этих детей. Кроме этого, у детей, перенесших врожденную пневмонию, к пятилетнему возрасту диагностированы аллергический ринит и бронхиальная астма.

При объективном осмотре наблюдаемых детей в большинстве случаев отмечено гармоничное физическое развитие. Лишь среди недоношенных детей с ВП отмечаются случаи дисгармоничного и резко дисгармоничного развития. У детей, перенесших врожденную пневмонию, выявлены симптомы, свидетельствующие о манифестации аллергических заболеваний: сухость кожных покровов у доношенных и недоношенных детей (66,7% и 36,4%), наличие аллергической сыпи у недоношенных (5,9%), заложенности носа у детей обеих групп (28,6% и 17,6%), что является риском реализации аллергических механизмов.

Аллергологическое обследование позволило выявить сенсibilизацию в группах наблюдаемых детей. Но у недоношенных детей, перенесших ВП, чаще регистрировалась пищевая сенсibilизация, в отличие от доношенных, у которых сенсibilизация была поливалентной. Повышенное количество эозинофилов в носовом секрете и высокий уровень общего IgE в группах свидетельствуют о сенсibilизации организма у этих детей вне зависимости от гестационного возраста.

Нами проведен корреляционный анализ для определения возможной роли гестационного возраста в формировании бронхиальной астмы. Выявлена обратная умеренная связь между гестационным возрастом и бронхитами ( $r = -0,50$ ,  $p = 0,004$ ).

## Клинический пример № 1

Больная П., 5 лет.

Анамнез: ребенок от II патологически протекавшей беременности (анемия средней степени тяжести, хламидиоз), роды II в сроке 41-42 недели. При рождении масса - 3000 гр., длина – 50 см., Апгар - 3 балла. В родовой проведены реанимационные мероприятия, интубация трахеи. Состояние тяжелое в течение первых суток, оставалось стабильно тяжелым до перевода в ОР ДКБ №13. На ИВЛ находилась в течение 6 дней.

При обследовании: общий анализ крови - лейкоцитоз ( $17,8 \cdot 10^9/\text{л}$ ), нейтрофилез со сдвигом формулы влево (с/я -72%, п/я -8%). Биохимический анализ крови: повышение показателей АЛТ, АСТ.

Сывороточные иммуноглобулины: повышенный уровень иммуноглобулинов класса G, сниженный – класса M.

Бактериологическое исследование мокроты: высев - *Pseudomonas aeruginosa*.

На серии рентгенологических снимков: полисегментарная пневмония справа, кардиопатия.

На лечении в ДГКБ № 13 находилась 36 дней, выписана домой в удовлетворительном состоянии с диагнозом: Врожденная пневмония справа, очаговая. Перинатальное поражение ЦНС, тяжелой степени, острый период, синдром двигательных и вегето-висцеральных дисфункций, синдром угнетения. ДН III степени, ССН II степени, парез кишечника, ДВС-синдром, кардиопатия постгипоксическая, МАРС (ООО).

Наследственный анамнез по аллергическим заболеваниям не отягощен.

На первом году жизни наблюдалась в декретированные сроки. Состояла на диспансерном учете у педиатра по поводу анемии, у невролога – с диагнозом перинатальное поражение ЦНС, синдром двигательных и вегето-висцеральных дисфункций, у кардиолога - с диагнозом малая аномалия развития сердца (открытое овальное окно). Находилась на искусственном

вскармливания. На первом году жизни диагностированы рахит, анемия. Острыми респираторными вирусными заболеваниями болела 3 раза, дважды госпитализирована в стационар по поводу бронхообструктивного синдрома на фоне ОРВИ, ДН II степени. Кроме этого, на первом году жизни наблюдался бронхообструктивный синдром без явлений острой респираторной вирусной инфекции. На втором году жизни острые респираторные вирусные заболевания отмечались до 5 раз, при этом однократно потребовалось лечение в условиях стационара по поводу внебольничной пневмонии. До двухлетнего возраста периодически получала бронхолитическую терапию. На третьем году жизни острыми респираторными вирусными инфекциями болела реже (до 3 раз в год), осложнения наблюдались однократно – простой бронхит, отмечались высыпания аллергического характера, распространенные. Была проконсультирована аллергологом, поставлен диагноз атопический дерматит, средней тяжести. Уровень общего IgE – 202 МЕ/мл. Проведено лечение: гипоаллергенная диета, антигистаминные препараты. В течение 4 и 5 года жизни частота ОРВИ не превышала 2 раз, регистрировались эпизоды бронхиальной обструкции, был выставлен диагноз бронхиальная астма.

В настоящее время ребенок состоит на диспансерном учете у ортопеда с диагнозом: нарушение осанки, деформация грудной клетки, уплощенная стопа; иммунолога: вторичное иммунодефицитное состояние; невролога: задержка речевого развития.

На момент обследования активных жалоб нет. Отклонений со стороны внутренних органов не выявлено. Отмечается сухость кожных покровов. Т - 36,7°C, ЧД – 26 в 1 мин, ЧСС – 112 в 1 мин.

Масса – 20 кг (IV к), рост – 117 см (III к), окружность груди – 57 см (IV к), окружность головы – 48 см (I к) – физическое развитие гармоничное, мезосоматотип.

Средний инфекционный индекс составил – 1,8.

В риноцитограмме – эозинофилы 3%, нейтрофилы 97%.

Риноскопия - преддверие носа свободное, носовая перегородка по средней линии, слизистая оболочка носа бледная, влажная, отёчная, средние и нижние носовые раковины не изменены, носовые ходы свободные, отделяемого нет.

КСП – молоко – отр., яйцо – отр., домашняя пыль - +, шерсть кошки – отр., шерсть собаки – отр.

Общий IgE – 256 МЕ/мл.

Оценка функции внешнего дыхания методом Rint (kPa/l/s) – исходное сопротивление дыхательных путей на выдохе выше нормы 160% (N – до 101%), проба с бронхолитиком (сальбутамолом) – положительная.

Данный клинический пример показывает, что раннее поражение органов легочной системы приводит к частым рецидивирующим бронхиальным обструкциям как на фоне ОРВИ, так и без её проявлений. Манифестация atopического дерматита говорит о возможном присоединении аллергического компонента воспаления. Выявленная сенсibilизация организма, высокие показатели при исследовании функции внешнего дыхания и положительная проба с бронхолитиком указывают на скрытую бронхиальную обструкцию. Все это привело к формированию бронхиальной астмы.

#### Клинический пример № 2

Больной В., 5 лет.

Анамнез: ребенок от III патологически протекавшей беременности (артериальная гипертензия, ОРСТ I степени, ОАА, нарушение маточно-плацентарного кровообращения I степени, ЗВУР), от I преждевременных родов в сроке 31 недели на фоне остаточных явлений ОРВИ, нарушения маточно-плацентарного кровообращения, в стадии декомпенсации. Экстренное кесарево сечение. ОПВ – окрашены кровью, послед – маленьких размеров.

Родился мальчик с массой - 1230 гр., длиной – 39 см., Апгар - 3/3 баллов. В родовой проведены реанимационные мероприятия, учитывая выраженность СДР, ребенок был интубирован. Состояние тяжелое в течение первых суток и оставалось стабильно тяжелым до перевода в ОР ДКБ № 13. На ИВЛ находился в течение 12-х дней.

При обследовании: общий анализ крови - нейтропения (19%), лимфоцитоз (71%). Биохимический анализ крови - гипопропротеинемия, гипербилирубинемия.

Сывороточные иммуноглобулины: повышенный уровень иммуноглобулинов класса G (20,1 г/л).

Скрининг на внутриутробные инфекции: низкоavidные иммуноглобулины класса G к цитомегаловирусу и *Toxoplasma gondii*.

На серии рентгенологических снимков: очаговая пневмония справа, кардиопатия.

На лечении в ДГКБ № 13 находился 55 дней, был выписан домой в удовлетворительном состоянии с диагнозом: Врожденная пневмония справа, очаговая. ВУИ (ЦМВИ, токсоплазмоз). Перинатальное поражение ЦНС, восстановительный период, синдром двигательных и вегето-висцеральных дисфункций, средней степени. МАРС (ООО). Недоношенность 31 неделя. Анемия тяжелой степени. ЗВУР по гипотрофическому типу.

Наследственный анамнез по аллергическим заболеваниям не отягощен.

На первом году жизни наблюдался в декретированные сроки. Состоял на диспансерном учете у пульмонолога до 1 года, как реконвалесцент ВП; у невролога – с диагнозом перинатальное поражение ЦНС, восстановительный период, синдром двигательных и висцеральных дисфункций, средней степени тяжести; у окулиста – группа риска по офтальмопатологии; у кардиолога с диагнозом: малая аномалия развития сердца (открытое овальное окно). Находился на грудном вскармливании до 1 года. В течение первого года жизни диагностированы рахит, анемия. Острыми респираторными вирусными

заболеваниями болел 3 раза. В 11 месяцев наблюдались высыпания аллергического характера (со слов мамы, на сладкое), проведено аллергическое обследование (IgE - 102 МЕ/мл). Наблюдался у аллерголога с диагнозом атопический дерматит, легкой степени тяжести. В течение 2 и 3 года жизни отмечались ОРВИ с частотой 4 - 3 раза в год, на 2 – м году жизни дважды сопровождались бронхообструктивным синдромом, проводилось противовоспалительное и бронхолитическое лечение. На 4 году жизни частота ОРВИ не превышала двух раз, однократное осложнение бронхитом. В этом же возрасте у ребенка появилась постоянная заложенность носа, с периодическим слизистым отделяемым. Аллергологом поставлен диагноз: аллергический ринит, легкой степени тяжести. На пятом году жизни ребенок 4 раза переболел ОРВИ, одна из которых с осложнилась внебольничной пневмонией.

На момент обследования активных жалоб не предъявлял. Отклонений со стороны внутренних органов не выявлено. Т - 36,4°C, ЧД – 22 в 1 мин, ЧСС – 110 в 1 мин.

Масса – 16 кг (II к), рост – 114 см (IV к), окружность груди – 55 см (IV к), окружность головы – 51 см (III к) – физическое развитие гармоничное, мезосоматотип, дефицит массы тела I степени.

Средний инфекционный индекс составил – 1,5.

В риноцитограмме – эозинофилы 5%, нейтрофилы 95%.

Риноскопия - преддверие носа свободное, носовая перегородка по средней линии, слизистая оболочка носа бледно-розовая, влажная, отёчная, средние и нижние носовые раковины не изменены, носовые ходы свободные, отделяемого нет.

КСП – молоко – ++, яйцо – отр., домашняя пыль – отр., шерсть кошки – отр., шерсть собаки – отр.

Общий IgE – 180 МЕ/мл.

Оценка функции внешнего дыхания методом Rint (kPa/l/s) – исходное сопротивление дыхательных путей на выдохе в пределах нормы 60% (N – до 101%).

Данный клинический пример показывает, что у недоношенного ребенка без отягощенной наследственности по аллергической патологии раннее поражение органов легочной системы (ВП) способствовало формированию рецидивирующих инфекционных заболеваний респираторного тракта, ранней манифестации (на первом году жизни) атопического дерматита, сенсibilизации организма. Всё это привело к реализации аллергического поражения респираторного тракта в виде аллергического ринита и риску формирования бронхиальной астмы.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вот уже несколько десятилетий респираторная патология неуклонно растет и продолжает оставаться на первых местах в структуре общей заболеваемости. В половине из всех случаев регистрируются аллергические поражения дыхательных путей (риниты, бронхиальная астма и их сочетание) [75, 76].

По данным ВОЗ, аллергия занимает третье место среди всех нозологий в структуре общей заболеваемости. Распространенность аллергических заболеваний в России составляет от 1 до 1,5%. У детей показатели распространенности аллергических болезней колеблются от 5,2 до 15,5%.

Аллергические заболевания у детей, в частности, бронхиальная астма, с каждым десятилетием манифестируют всё в более раннем возрасте. Проявления аллергии, связанной с респираторным трактом, чаще характеризуются наличием таких факторов риска, как наследственная предрасположенность к атопии, гиперреактивность бронхов, а также высокая частота поражений вирусно-бактериальными инфекциями дыхательных путей. Как известно, вирусы входят в группу факторов, играющих большую роль в сенсibilизации организма, а также являются триггерами развития обострений аллергических заболеваний, в частности бронхиальной астмы. Особую роль вирусы играют в стимуляции синтеза иммуноглобулина Е через повышенную продукцию цитокинов [26].

Таким образом, сформирована концепция, что вирусная инфекция может быть одной из самостоятельных причин формирования атопии на фоне наследственной предрасположенности [10, 11, 15].

Известно, что активная дифференцировка иммунной системы плода, связанная с механизмами Th2 иммунного ответа, происходит ещё до рождения ребенка [88]. Согласно современным данным, существует негативное влияние респираторной инфекции на дыхательную систему, но каковы исходы инфекционных поражений респираторного тракта в неонатальном периоде,

какова роль инфекции в формировании сенсibilизации и развитии аллергических заболеваний дыхательных путей у детей, окончательно не установлено.

Исходя из вышеизложенного, сформулирована цель настоящего исследования, заключающаяся в определении вклада врожденной пневмонии в формирование рецидивирующей респираторной патологии и БА у детей дошкольного возраста.

Проведено когортное разнонаправленное исследование, первый этап которого заключался в ретроспективном анализе 107 историй болезни новорожденных, находившихся на стационарном лечении в ДГКБ № 13 г. Перми. Все новорожденные были разделены на две группы: I группу составили 50 доношенных малышей с диагнозом врожденной пневмонии, 57 недоношенных детей с врожденной пневмонией вошли во II группу. По гендерным и возрастным характеристикам группы были сопоставимы. В группе доношенных детей мальчиков было 54,0%, девочек - 46,0%, в группе недоношенных - 59,6% и 40,4% соответственно. По соотношению массоростового коэффициента к гестационному возрасту группы были также сопоставимы: в I группе сравнения 30,0% детей относились к большим для данного гестационного возраста, во II группе - 24,6%; соответствующие гестационному возрасту - 40,0% и 36,8% соответственно; малые для данного гестационного возраста составили 30,0% и 38,6% соответственно. Средняя масса и рост новорожденных детей с пневмонией в группах сравнения составили: доношенных -  $3471,2 \pm 510,0$  гр.,  $51,2 \pm 2,3$  см, недоношенных детей -  $1639,4 \pm 427,9$  гр.,  $41,0 \pm 3,7$  см.

Изучены акушерский анамнез, истории родовой деятельности матерей, физические параметры новорожденных, анамнез и клиническая картина заболевания, лабораторные и инструментальные показатели.

При анализе антенатального анамнеза выявлено наличие экстрагенитальных заболеваний, обострения хронических болезней,

неблагоприятный акушерский анамнез и наличие патологии беременности у большинства матерей новорожденных детей. Соматическая патология характеризовалась наличием у матерей обеих групп во время беременности анемии и хронического пиелонефрита. Достоверно чаще у матерей I группы ( $p < 0,01$ ) встречалась артериальная гипертензия в сравнении с матерями II группы. У матерей недоношенных детей чаще отмечалось обострение пиелонефрита во время беременности ( $p < 0,02$ ). Одинаково часто в группах у женщин наблюдалась клиника острой респираторной инфекции во время беременности. Из всех факторов, характеризующих акушерский анамнез, ведущую роль имела значительная частота медицинских аборт, которые достоверно чаще встречались во II группе ( $p < 0,02$ ). Патология беременности отмечалась в обеих группах - в I группе у матерей достоверно чаще диагностирована фетоплацентарная недостаточность ( $p < 0,05$ ), во II группе - угрозы невынашивания и преждевременных родов и тяжелая преэклампсия, что способствовало формированию хронической (у доношенных) и острой (у недоношенных новорожденных) гипоксии плода, а также рождению ребенка, легко восприимчивого к инфекции.

Недоношенные дети в большинстве случаев рождались путем операции кесарево сечение ( $p < 0,01$ ). Всем малышам сразу после рождения требовалось лечение в реанимационном отделении и проведение искусственной вентиляции легких. Клинические проявления врожденной пневмонии были различны у новорожденных разного гестационного возраста. Так, пневмонии у доношенных новорожденных характеризовались достоверно более частым повышением температуры тела ( $p < 0,001$ ), наличием при аускультации легких жесткого дыхания ( $p < 0,001$ ), влажных хрипов ( $p < 0,05$ ), гнойной мокроты ( $p < 0,05$ ). У недоношенных малышей при аускультации чаще выслушивалось ослабленное дыхание ( $p < 0,001$ ), крепитирующие хрипы ( $p < 0,001$ ). Врожденная пневмония у недоношенных достоверно более часто протекала на фоне нарушений микроциркуляции, о чём свидетельствовали акроцианоз

( $p < 0,05$ ), мраморность кожи ( $p < 0,001$ ), наличие выраженной венозной сети на животе ( $p < 0,001$ ). Дыхательная недостаточность также чаще встречалась в группе недоношенных новорожденных ( $p < 0,001$ ).

В обеих группах детей наблюдались признаки интоксикации, вовлечение в патологический процесс сердечно-сосудистой системы и пищеварительного тракта.

В целом, врожденная пневмония у недоношенных новорожденных протекает более тяжело в сравнении с детьми, рожденными в срок. Недоношенные дети чаще нуждались в раннем начале реанимационных мероприятий и длительном проведении ИВЛ.

По данным лабораторных исследований выявлено, что пневмония у доношенных детей достоверно чаще протекает с анемией ( $p < 0,001$ ) в отличие от недоношенных новорожденных. Также дети I группы имеют достоверно более высокие показатели лейкоцитов и нейтрофилов ( $p < 0,05$ ), что характеризует бактериальное воспаление. Наблюдавшиеся моноцитоз и тромбоцитопения у детей II группы могут свидетельствовать о вирусной этиологии пневмонии. Более тяжело воспалительный процесс протекал у недоношенных детей с гипопроотеинемией, гипербилирубинемией. Высокая частота повышенных показателей печеночных ферментов у детей I группы характерна для вовлечения в патологический процесс печени. У детей обеих групп отмечался дефицит сывороточных иммуноглобулинов класса M, причем достоверно чаще у малышей I группы ( $p < 0,05$ ). Повышенные уровни сывороточных иммуноглобулинов класса G чаще встречались у доношенных детей ( $p < 0,001$ ), у недоношенных же, наоборот, достоверно чаще регистрировался низкий их уровень ( $p < 0,001$ ). По данным бактериологических исследований, выявлен довольно широкий спектр микроорганизмов в респираторном тракте детей, больных ВП. Среди микробной флоры преобладали стафилококки, которые достоверно чаще колонизировали слизистые респираторного тракта у недоношенных детей ( $p < 0,001$ ).

Стрептококки также имели ведущую роль в инфицировании недоношенных новорожденных ( $p < 0,001$ ). Практически половину положительных результатов посевов составляла грамотрицательная флора (51,6% в I группе, 47,8% - во II). При исследовании на ВУИ положительных результатов больше наблюдалось в группе недоношенных новорожденных ( $p < 0,001$ ), что говорит о формировании микст инфекции, тяжелее поддающейся лекарственной терапии. Рентгенологическая картина пневмонии у доношенных детей характеризовалась односторонним поражением легких ( $p < 0,05$ ), очаговым характером процесса ( $p < 0,01$ ), пневмония протекала на фоне кардиопатии ( $p < 0,05$ ) и увеличения размеров вилочковой железы ( $p < 0,001$ ). У недоношенных наблюдалось как одностороннее, так и двустороннее поражение легких, чаще носившее очагово-сливной характер ( $p < 0,001$ ). При обследовании нервной системы выявлено, что достоверно чаще патология со стороны головного мозга наблюдалась во II группе ( $p < 0,01 - 0,001$ ) и характеризовалась в большинстве случаев незрелостью головного мозга, субэпендимальными кистами и расширением боковых желудочков.

Таким образом, ВП у новорожденных детей является критическим состоянием, которое влияет на развитие иммунобиологической активности в неонатальном периоде, является фактором риска формирования сенсibilизации организма, способствует развитию высокой проницаемости слизистой оболочки респираторного тракта для аллергенов и респираторных вирусов, повышенной гиперреактивности бронхиального дерева. Все вышеперечисленные изменения обусловленные ВП, относятся к механизмам развития бронхиальной астмы.

На втором этапе исследования для определения роли врожденной пневмонии в формировании рецидивирующих респираторных заболеваний и бронхиальной астмы у детей дошкольного возраста из этих групп при наличии информированного согласия законных представителей детей на обследование

и катамнестическое изучение была сформированы Ia и IIa группы детей в возрасте 5 – 6 лет.

Ia группа – 21 доношенный ребенок с массой при рождении  $3484,4 \pm 448,1$  гр., длиной  $51,4 \pm 1,7$  см, из них мальчиков 57,1%, девочек 42,9%. Группу контроля (Гк) составили 19 детей с группой здоровья I-IIa с массой при рождении  $3516,9 \pm 512,3$  гр., длиной  $51,9 \pm 2,7$  см. Мальчики и девочки составили 47,4% и 52,6% соответственно. Все дети проживают в г. Перми.

При изучении анамнеза выявлено, что потенциальные факторы риска формирования бронхиальной астмы, такие как наследственная отягощенность и вид вскармливания у детей обеих групп не имели достоверных отличий. В группе детей, перенесших врожденную пневмонию, в отличие от детей группы контроля чаще наблюдались такие фоновые заболевания, как рахит ( $p < 0,001$ ) и анемия ( $p < 0,001$ ). Манифестация аллергической сыпи приходилась в основном на грудной возраст и чаще наблюдалась у детей, перенесших врожденную пневмонию ( $p < 0,001$ ). В группе детей с ВП в анамнезе выявлена высокая частота нарушений функционирования внутренних органов и систем. Причем в Ia группе чаще наблюдались заболевания легочной системы (71,4%) и лор-органов (гипертрофия небных миндалин - 61,9%) в отличие от детей без ВП. По показателям инфекционного индекса видно, что дети, перенесшие ВП, чаще чем дети группы контроля болеют острыми респираторными вирусными заболеваниями ( $p < 0,01$ ), что отражает снижение иммунологической реактивности организма. У детей Ia группы чаще встречался бронхообструктивный синдром (47,6%), бронхит (23,8%), что свидетельствует о частом поражении бронхов, при этом известно, что рецидивирующие эпизоды бронхиального воспаления характерны для аллергической настроенности организма. Это подтверждает выявленная эозинофилия ( $p < 0,01$ ) в общих анализах крови и использование в терапии осложнений ОРВИ у детей, перенесших врожденную пневмонию, бронхолитических препаратов. Выявлена значительная распространенность атопического

дерматита среди детей Ia группы в сравнении с контрольной группой ( $p < 0,05$ ). Кроме этого, у детей, перенесших врожденную пневмонию, к пятилетнему возрасту диагностированы аллергический ринит ( $p < 0,05$ ) и бронхиальная астма в отличие от здоровых детей.

При объективном осмотре наблюдаемых детей в большинстве случаев отмечено гармоничное физическое развитие. У детей, перенесших врожденную пневмонию, выявлены симптомы, свидетельствующие о манифестации аллергических заболеваний: сухость кожных покровов (66,7%), заложенность носа (28,6%), что является риском реализации аллергических механизмов в бронхо – легочной системе.

Исследование сопротивления дыхательных путей показало наличие гиперреактивности бронхиального дерева у детей с ВП в отличие от детей без ВП.

Аллергологическое обследование позволило выявить сенсibilизацию в обеих группах наблюдаемых детей. Но у детей, перенесших ВП, чаще регистрировалась пищевая сенсibilизация, повышенное количество эозинофилов в носовом секрете ( $p < 0,05$ ), высокий уровень общего IgE ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, можно предположить, что врожденная пневмония может являться тем агрессивным фактором, действующим в первый «критический период» развития иммунной системы, который способен модифицировать генетически-детерминированную программу.

Нами проведен корреляционный анализ и выявлена прямая тесная связь ( $p < 0,001$ ) между наличием ВП и ИИ ( $r = 0,92$ ,  $p < 0,001$ ), ВП и АтД ( $r = 0,66$ ,  $p < 0,001$ ), ВП и БОС ( $r = 0,58$ ,  $p < 0,001$ ).

Для изучения влияния ВП у детей с разным гестационным возрастом на развитие респираторных рецидивирующих заболеваний на третьем этапе исследования были изучены Ia группа доношенных детей и Pa группа наблюдения – недоношенные дети, перенесшие врожденную пневмонию

При сравнительной характеристике анамнестических данных детей разного гестационного возраста, перенесших врожденную пневмонию, не выявлено достоверных отличий по отягощенной наследственности аллергической патологией, виду вскармливания и частоте фоновых заболеваний (рахит, анемия). Манифестация аллергической сыпи приходилась в основном на грудной возраст и чаще наблюдалась у доношенных детей, перенесших врожденную пневмонию, чем у недоношенных ( $p < 0,05$ ). В группе детей с ВП в анамнезе выявлена высокая частота нарушений функционирования внутренних органов и систем. Причем в Ia группе чаще наблюдались заболевания легочной системы (71,4%) и лор-органов (гипертрофия небных миндалин - 61,9%) в отличие от детей Pa группы, у которых чаще отмечалась патология со стороны нервной системы (70,6%), малые аномалии развития сердца (35,6%), инфекции мочевыводящих путей (17,6%). По показателям инфекционного индекса видно, что дети, перенесшие ВП, часто болеют острыми респираторными заболеваниями, что отражает снижение иммунологической реактивности организма. Осложнения острых респираторных вирусных инфекций наблюдаются во всех группах. Однако структура осложнений в группах отличается. У детей Ia группы в основном встречался бронхообструктивный синдром (47,6%), в то время как у детей Pa группы достоверно чаще возникал бронхит (64,7% ( $p < 0,05$ )), что свидетельствует о частом поражении бронхов в обеих группах наблюдения, при этом известно, что рецидивирующие эпизоды бронхиального воспаления характерны для аллергической настроенности организма. Это подтверждает выявленная эозинофилия в общих анализах крови и использование в терапии осложнений ОРВИ у детей, перенесших врожденную пневмонию, бронхолитических препаратов. Выявлена значительная распространенность atopического дерматита среди этих детей. Кроме этого, у детей, перенесших врожденную пневмонию, к пятилетнему возрасту диагностированы аллергический ринит и бронхиальная астма.

При объективном осмотре наблюдаемых детей в большинстве случаев отмечено гармоничное физическое развитие. Лишь среди недоношенных детей с ВП отмечаются случаи дисгармоничного и резко дисгармоничного развития. У детей, перенесших врожденную пневмонию, выявлены симптомы, свидетельствующие о манифестации аллергических заболеваний: сухость кожных покровов у доношенных и недоношенных детей (66,7% и 36,4%), наличие аллергической сыпи у недоношенных (5,9%), заложенности носа у детей обеих групп (28,6% и 17,6%), что является риском реализации аллергических механизмов.

Аллергологическое обследование позволило выявить сенсibilизацию в группах наблюдаемых детей. У недоношенных детей, перенесших ВП, чаще регистрировалась пищевая сенсibilизация, в отличие от доношенных, у которых сенсibilизация была поливалентной. Повышенное количество эозинофилов в носовом секрете и высокий уровень общего IgE в группах свидетельствуют о сенсibilизации организма этих детей вне зависимости от гестационного возраста.

Нами проведен корреляционный анализ для определения возможной роли гестационного возраста детей с ВП в формировании бронхиальной астмы. Выявлена обратная умеренная связь между гестационным возрастом и бронхитами ( $r = -0,50$ ,  $p = 0,004$ ).

При проведении корреляционного анализа выявлено, что наличие врожденной пневмонии имеет высоко значимую умеренную связь с формированием атопического дерматита ( $r = 0,5$ ,  $p < 0,001$ ).

По данным статистического анализа нами не было выявлено прямой достоверной корреляции между перенесенной врожденной пневмонией и проявлениями аллергического ринита. Однако определены опосредованные достоверные связи через такие показатели, как манифестация аллергической сыпи на первом году жизни ( $r = 0,4$ ,  $p < 0,001$ ), наличие хронического кашля ( $r = 0,5$ ,  $p < 0,001$ ) и бронхиальной обструкции ( $r = 0,4$ ,  $p < 0,001$ ).

Достоверной прямой корреляции между перенесенной врожденной пневмонией и формированием бронхиальной астмы также не выявлено.

Тем не менее обнаружены достоверно значимые связи средней и умеренной силы между врожденной пневмонией и формированием бронхиальной астмы через значимые корреляции с бронхообструктивным синдромом ( $r=0,4$ ,  $p<0,001$ ;  $r=0,5$ ,  $p<0,05$ ), перенесенными бронхитами и эозинофилией при динамическом исследовании общих анализов крови ( $r=0,3$ ,  $p<0,05$ ). Помимо этих связей выявлены промежуточные значимые связи: отягощенная наследственность по респираторной аллергии ( $r=0,3$ ,  $p<0,001$ ), высокий уровень сенсибилизации (IgE) ( $r=0,4$ ,  $p<0,001$ ), манифестация аллергической сыпи на первом году жизни ( $r=0,4$ ,  $p<0,001$ ), наличие хронического кашля ( $r=0,4$ ,  $p<0,001$ ), которые напрямую связаны с перенесенной врожденной пневмонией и могут являться факторами риска развития бронхиальной астмы.

При оценке рисков выявлено, что ВП является значимым фактором риска формирования бронхиальной астмы. У детей, перенесших ВП, в 4 раза чаще в сравнении со здоровыми детьми возникает бронхиальная обструкция как на фоне ОРВИ, так и без её проявлений. Кроме этого, у них же в 2 раза чаще выявляется сенсибилизация бытовыми аллергенами, которая опосредовано может способствовать формированию бронхиальной астмы.

При проведении факторного анализа ( $p<0,001$ ) выявлено три относительно независимых фактора. Содержание первого фактора с показателями, характеризующими инфекционную нагрузку и аллергическую настроенность, показывает, что у детей острые инфекционные вирусные заболевания респираторного тракта имеют тесную связь с аллергическим компонентом воспаления ( $p<0,001$ ). Второй фактор характеризует генетическую предрасположенность к атопии ( $p<0,001$ ). Третий фактор (метод Rint) не может быть использован для оценки риска обструкции на фоне полного здоровья детей, как перенесших ВП, так и контрольной группы.

Таким образом, учитывая высокий риск формирования атопического фенотипа ( $p < 0,05$ ) и, в дальнейшем, бронхиальной астмы у детей, перенесших в период новорожденности ВП, необходимо оценивать их инфекционный индекс и, при наличии у этих детей эпизодов бронхиальной обструкции, проводить аллергологическое обследование (кожные скарификационные пробы, определение общего IgE, оценка риноцитограмм). Этим детям необходимо более пристальное внимание участковой службы с консультативной помощью не только пульмонолога, но и аллерголога для предупреждения прогрессирования атопического процесса. Учитывая высокий инфекционный индекс в данной группе детей, следует своевременно проводить коррекцию иммунного статуса с предварительным иммунологическим обследованием.

Перспективы дальнейшей разработки темы заключаются в создании и обосновании комплексной программы реабилитации детей, перенесших врожденную пневмонию, с включением в неё мер по профилактике формирования атопических заболеваний и рецидивирующих болезней респираторного тракта инфекционного генеза.

Предлагаемые диагностические мероприятия позволят улучшить состояние здоровья детей, перенесших в неонатальном периоде инфекцию респираторного тракта, положительно повлияют на качество их жизни.

## ВЫВОДЫ

1. Врожденная пневмония у доношенных и недоношенных детей имеет свои особенности: недоношенные нуждаются в более длительном нахождении на ИВЛ ( $p < 0,001$ ), имеют большую площадь поражения легких (двусторонняя (47,4%), очагово-сливная пневмония в 75,4% случаях) ( $p < 0,001$ ), среди микробной флоры преобладают стафилококки ( $p < 0,001$ ).

2. У доношенных детей с врожденной пневмонией значительно чаще отмечаются фоновые заболевания (рахит ( $p < 0,001$ ), анемия), высокий инфекционный индекс ( $p < 0,001$ ), достоверно более частые поражения бронхиального дерева в виде простого бронхита и бронхообструктивного синдрома, более ранняя манифестация аллергических заболеваний в сравнении со здоровыми детьми в катамнезе ( $p < 0,05$ ).

3. Катамнестическое наблюдение детей разного гестационного возраста, перенесших пневмонию показало, что при наличии сопоставимых факторов риска формирования аллергии у недоношенных детей в большей степени отмечаются инфекционные поражения респираторного тракта.

4. Определена зависимость формирования рецидивирующих респираторных заболеваний и бронхиальной астмы от перенесенной врожденной пневмонии. Обнаружены опосредованные достоверные корреляции врожденной пневмонии и аллергического ринита через такие показатели, как манифестация аллергической сыпи на первом году жизни ( $r = 0,4$ ,  $p < 0,001$ ), хронический кашель ( $r = 0,5$ ,  $p < 0,001$ ), бронхообструктивный синдром ( $r = 0,4$ ,  $p < 0,001$ ). Установлены причинно-следственные отношения врожденной пневмонии с формированием бронхиальной астмы через рецидивирующие бронхиальные обструкции, риск возникновения которых у детей с врожденной пневмонией в 4 раза превышает таковой у здоровых.

## РЕКОМЕНДАЦИИ ПРАКТИЧЕСКОМУ ЗДРАВООХРАНЕНИЮ

1. Полученные данные о факторах риска формирования рецидивирующей респираторной патологии у детей дошкольного возраста с врожденной пневмонией в анамнезе (высокий инфекционный индекс, повторные эпизоды бронхиальной обструкции) должны быть использованы врачами-педиатрами для составления индивидуального плана диспансерного наблюдения.

2. Рекомендовано рассчитывать инфекционный индекс у детей с ВП в анамнезе и, при показателе ИИ более 0,3 и наличии эпизодов бронхиальной обструкции, проводить аллергологическое обследование (кожные скарификационные пробы, определение общего IgE, оценка риноцитограмм) с целью своевременной диагностики и адекватной превентивной терапии аллергической патологии.

3. Рекомендовано детей с ВП в анамнезе направлять к пульмонологу уже после первого эпизода бронхообструктивного синдрома с целью активной тактики наблюдения данным специалистом.

4. Целесообразно отсрочить активные социальные контакты детей с ВП в анамнезе (посещение дошкольных образовательных учреждений) для профилактики повторных респираторных заболеваний.

## ПРИЛОЖЕНИЕ

### Анкета

Ф.И.О (дата рождения)

---

Ф.И.О. родителя (мамы)

---

Адрес проживания

Контактный телефон

<i>Вскармливание</i>	Грудное	Искусственное	Смешанное
<b>Аллергологический анамнез:</b>			
<i>Наследственные аллергические заболевания (алл.дерматит, астма, экзема, поллиноз и др.)</i>	Нет	Да	Если есть, то какое?
<i>Была ли сыпь на коже:</i>	Нет	Да	Когда, возраст ребенка? Какая? Где?
<i>Консультировались у дерматолога.</i>	Нет	Да	Выставлен ли диагноз?
<i>Консультировались у аллерголога.</i>	Нет	Да	Выставлен ли диагноз?
<i>Аллергия выявленная</i>	Пищевая		Бытовая
<i>Проводилось ли аллергологическое обследование</i>	Нет		Да
<b>Иммунологический анамнез:</b>			

<b>Заболелаемость ОРВИ:</b>	Частота ОРВИ На <b>1</b> году жизни _____ На <b>2</b> году _____ На <b>3</b> году _____ На <b>4</b> году _____ На <b>5</b> году _____ На <b>6</b> году _____ На <b>7</b> году _____	ОРВИ с осложнениями: пневмония бронхит обструктивный бронхит отит	
<b>Принимали ли при лечении ОРВИ антибактериальные лекарственные препараты (сумамед, аугментин, флемоксин и др.)</b>	Нет	Да	На каком году жизни: Сколько раз:
<b>Принимали ли при лечении бронхолитики (беродуал)</b>	Нет	Да	На каком году жизни: Сколько раз:
<b>Принимали ли при лечении противовоспалительные препараты (пульмикорт)</b>	Нет	Да	На каком году жизни: Сколько раз:
<b>Наблюдаетесь у каких-либо специалистов</b>	Нет	Да	Невролог: Кардиолог: Пульмонолог: Аллерголог-иммунолог: Дерматолог: Нефролог: Гастроэнтеролог: Эндокринолог: Окулист: Другой:

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авдеев С.Н. Согласованные рекомендации по обоснованию выбора терапии бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких с учетом фенотипа заболевания и роли малых дыхательных путей / С.Н. Авдеев, З.Р. Айсанов, В.В. Архипов и др. // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. - 2013. - №2. - С. 15-26.
2. Алиева А.И. Пневмонии новорожденных: особенности этиологии, диагностики и лечения / А.И. Алиева, А.М. Касумова, Д.У. Абсерханова // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. - 2014. - том 16. - №5(4). - С. 1427- 1429.
3. Аллергический ринит и его влияние на астму, 2008г (часть10) / Российский аллергологический журнал. – 2011. - №3. – С. 56-64.
4. Аллергический ринит и его влияние на астму, 2008г (часть11) / Российский аллергологический журнал. – 2011. - №4. – С. 67-78.
5. Аллергический ринит у детей. Диагностика и терапия: методические рекомендации / Д.С. Коростовцев, И.В. Макарова, А.В. Камаев и др. – СПб, 2010. – 32 с.
6. Аллергология и иммунология: Клинические рекомендации для педиатров. – М.: Союз педиатров России, 2008. – 248 с.
7. Архипов В.В. Контроль над бронхиальной астмой в России: результаты многоцентрового наблюдательного исследования НИКА / В.В. Архипов, Е.В. Григорьева, Е.В. Гавришина // Пульмонология. - 2011. - № 6. - С. 87-93.
8. Баранов А.А. Детская аллергология / А.А. Баранов, И.И. Балаболкин - Руководство для врачей. – М., 2006. – 688 с.
9. Боковой А. Г. Герпетические инфекции как ведущий фактор формирования вторичных иммунодефицитов в детском возрасте / А. Г. Боковой // Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2007. - № 6. - С. 34–39.

10. Булгакова В. А. Хламидийная и микоплазменная инфекции при атопической бронхиальной астме у детей / В. А. Булгакова, И.В. Зубкова // Инфекционные болезни. - 2008. - Т. 6. - № 3. - С. 56–60.
11. Булгакова В.А. Вирус – индуцированная бронхиальная астма/ В.А. Булгакова // Фарматека.- 2013.- №1.- С. 17-22.
12. Вишнинецкий И.И. Диагностика и выбор стартовой терапии бронхиальной астмы в рекомендациях GINA 2014: новые акценты и вопросы, оставшиеся без ответа / И.И. Вишнинецкий // Вересень. – 2014. – С. 9-11.
13. Волянюк Е.В. Врожденная пневмония у недоношенных новорожденных: особенности этиологии, диагностики и лечения / Е.В. Волянюк, А.И. Сафина // Практическая медицина. - 2011. - 5(53). - №9. - С. 55-59.
14. Всегда ли необходимы антибиотики для лечения затяжного кашля у детей? / Л. В. Нисевич, Л. С. Намазова, К. С. Волков и др. // Педиатрическая фармакология. — 2008. - 5 (3). – С. 64-71.
15. Геппе Н.А. Бронхиальная астма у детей: роль инфекции, вызванной внутриклеточными возбудителями, и принципы лечения/ Н.А. Геппе, М.Д. Великорецкая, И.А. Дронов // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. - 2009. - №2. - С. 36-38.
16. Геппе Н.А. Бронхолитическая терапия при синдроме бронхиальной обструкции у детей / Н.А. Геппе // Педиатрия. - 2013. - №1.
17. Геппе Н.А. Рибосомальный комплекс в профилактике частых респираторных заболеваний у детей / Н.А. Геппе // Фарматека. - 2013. - №1. - С. 61-66.
18. Гланц С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. - М.: Практика, 1999. - 459 с.
19. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2011 г.) / Под ред. А.С. Белевского. — М.: Российское респираторное общество. - 2012. — 108 с.

20. Горовиц Э.С. К этиологии внутриутробных пневмоний с летальным исходом / Э.С. Горовиц, Е.А. Соколова, Г.Г. Фрейнд // Медицинский Альманах. - 2013. - № 2. - С. 110-112.
21. Горячкина Л.А. Роль базисной терапии в достижении контроля воспаления у пациентов с бронхиальной астмой / Л.А. Горячкина, Д.С. Фомина // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. - 2011. - №4. - С. 23-26.
22. Дудукалов С.Г. Синдром эндогенной интоксикации при гнойно-септических заболеваниях у новорожденных детей / С.Г. Дудукалов, Г.П. Баблюк, Н.Н. Чешева // Дальневосточный Журнал Инфекционной Патологии. – 2009. - №15. – С. 114-118.
23. Елисеева Т.И. Содержание метаболитов оксида азота в конденсате выдыхаемого воздуха у детей с острым обструктивным бронхитом и бронхиальной астмой на фоне нестероидной комбинированной терапии с включением Беродуала и Лазолвана / Т.И. Елисеева, С.К. Соодаева, А.В. Прахов / Пульмонология. - 2012. - 31.- С. 56-60.
24. Жукова О. Б. Вирусная персистенция: иммунологические и молекулярно-генетические аспекты / О. Б. Жукова, Н. В. Рязанцева, В. В. Новицкий // Бюллетень сибирской медицины. - 2003. - № 4. - С. 113–119.
25. Зайцева О.В. Острые обструктивные состояния дыхательных путей у детей. Вопросы патогенеза, дифференциальной диагностики и лечения: Руководство для врачей. - ГОУ ВПО МГМСУ. - 2013. – 100 с.
26. Зайцева С.В. Особенности терапии бронхообструктивного синдрома у детей с острыми респираторными инфекциями / С.В. Зайцева // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. - 2013. - №1. - С. 9-14.
27. Иллек Я.Ю. Атопическая бронхиальная астма у детей (факторы риска и патогенез заболевания, особенности клинического течения, диагностика, лечение и профилактика) / Я.Ю. Иллек, Г.А. Зайцева, Н.Г. Муратова // Киров: Кировская областная типография, 2008. – 160 с.

28. Иммунные механизмы воспалительных процессов при заболеваниях внутренних органов: учебно-методическое пособие / И.П. Корюкина, А.В. Туев, В.Ю. Мишланов, Э.С. Горовиц. - Пермь, 2007. - 150 с.
29. Казначеева Л.Ф. Аллергические заболевания у детей: клиника, диагностика, терапия: Пособие для педиатров, аллергологов-иммунологов и студентов. - ГБОУ ВПО НГМУ Росздрава, 2012. – 51 с.
30. Квантовая терапия в комплексном лечении часто болеющих детей с хроническим аденоидитом. /Вавилова В.П., Гаращенко Т.И., Перевощикова Н.К., Богомилский М.Р., Грабовщинер А.Я. - М.: МИЛТА-ПКП ГИТ. - 2009. - 151 с.
31. Клинико-патогенетическое значение персистенции респираторных вирусов у часто болеющих ОРЗ детей / Е. В. Замахина, В. Л. Фомина, О. В. Кладова и др. // Педиатрия. - 2009. - Т. 87. - № 3. - С. 42–47.
32. Клиническая аллергология и иммунология: руководство для практикующих врачей / под. ред. Л.А. Горячкиной, К.П. Кашкина. – М.: Миклош, 2009. – 432 с.
33. Княжеская Н.П. Бронхиальная астма: сложности диагностики/ Н.П. Княжеская// Атмосфера. Пульмонология и аллергология. - 2011. - №1. - С. 30- 32.
34. Княжеская Н.П. Омализумаб: место в терапии бронхиальной астмы и опыт клинического использования/ Н.П. Княжеская, Г.Л. Осипова, Ю.Б. Сучкова и др. // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2010. - №3. - С. 29-32.
35. Коростовцев Д.С. Пикфлоуметрия – объективный метод оценки степени обструктивных нарушений. Современные стандарты в детском возрасте и рекомендации по применению метода при бронхиальной астме: методические рекомендации. / Д.С. Коростовцев, Д.В. Брейкин. – СПбГПМА, 2010. – 24 с.

36. Костина Е.М. Особенности полиморфизма генов цитокинов ИЛ-4, ИЛ-10 и ФНО $\alpha$  у больных с различными клинико-патогенетическими вариантами инфекционно-зависимой бронхиальной астмы / Е.М. Костина, Б.А. Молотилев, Н.И. Баранова и др. // Аллергология и иммунология. - 2013. - Том 14. - №1. - С. 5-9.
37. Кузнецова М.А. Современные средства профилактики и лечения острых респираторных вирусных инфекций у детей (обзор) // Саратовский научно-медицинский журнал. - 2012. – Т8. - №3. – С. 803-811.
38. Курбачева О.М. Фенотипы и эндотипы бронхиальной астмы: от патогенеза и клинической картины к выбору терапии/ О.М. Курбачева, К.С. Павлова// Российский аллергологический журнал. - 2013. - №1. - С. 15-22.
39. Лебедева М.В. Особенности кашля у детей дошкольного возраста, посещающих детский сад и находящихся на дому, и его лечение / М.В. Лебедева // Лечащий врач. - 2013. - №8. – С. 32-36.
40. Лещенко И.В. Рациональная неотложная помощь при остром бронхообструктивном синдроме / И.В. Лещенко // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. - 2011. - №3. - С. 11-22.
41. Матвеева А.Ю. Влияние гипертрофии глоточной миндалины и хронического аденоидита на течение бронхиальной астмы у детей: Автореф. дис. ...канд. мед, наук. – Москва. 2006. – 24 с.
42. Механизмы иммунной адаптации у новорожденных детей при внутриутробных пневмониях / С.Н. Бениова, М.С. Полякова, О.В. Невмержицкая, Н.П. Блохина и др. // Медицинская Иммунология. - 2008. - Т. 10. - № 4-5. - С. 473-476.
43. Мещеряков В.В. Клинические особенности и закономерности дебюта бронхиальной астмы у детей/ В.В. Мещеряков, Е.Ю. Маренко, А.М. Маренко// Пульмонология. - 2012. - №4. - С. 40-44.

44. Миронов Ж.А. Фармакогенетические аспекты терапевтически резистентной бронхиальной астмы/ Ж.А. Миронов, В.И. Трофимов, М.В. Дубина// Пульмонология. - 2013.- №6.- С. 5-9.
45. Миронова Ж.А. Перспективы лечения бронхиальной астмы с использованием малых интерферирующих РНК / Ж.А. Миронова, В.И. Трофимов, В.В. Высочинская и др. // Пульмонология. - 2012.- №4. - С. 100-104.
46. Намазова-Баранова Л.С. Аллергия у детей: от теории – к практике / Л.С. Намазова-Баранова. - М.: Союз педиатров России 2010-2011. - 668 с.
47. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». – 4-е изд., перераб, и доп. – Москва: Оригинал-макет. - 2012. – 184 с.
48. Ненашева Н.М. Персонализированная терапия бронхиальной астмы: реалии и перспективы / Н.М. Ненашева // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. - 2013. - №4. - С. 12-18.
49. Ненашева Н.М. GINA 2014: обзор некоторых основных изменений /Н.М. Ненашева // Практическая пульмонология. – 2014. - №3. – С. 2-14.
50. Ненашева Н.М. Современное представление о фенотипах бронхиальной астмы / Н.М. Ненашева // Фарматека. - 2013. - №4. - С. 41-46.
51. Нестеренко З. В. Дисплазия соединительной ткани и современное течение пневмоний у детей / З. В. Нестеренко // Кубанский научный медицинский вестник. - 2009. - № 6 (111). - С. 62-64.
52. Никифорова Г.Н. Частые респираторно-вирусные инфекции у детей. Что делать? / Г.Н. Никифорова, Э.В. Синьков // Медицинский совет. – 2016. - №1. – С. 68-72.
53. Новик Г. А. Бронхиальная астма у детей / Г. А. Новик. - СПб: ООО «Издательство Фолиант», 2009. - 352 с.
54. Новик Г.А. Бронхиальная астма физического напряжения и методы ее лечения/ Г.А. Новик // Лечащий врач. – 2012. - №6. – С. 12-16.

55. Носик Н. Н. Лабораторная диагностика вирусных инфекций / Н. Н. Носик, В. М. Стаханова // Клиническая микробиология, антимикробная химиотерапия. - 2000. - № 2 (2). - С. 70–78.
56. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Пермском крае в 2013 году: Государственный доклад. — П.: Управление Роспотребнадзора по Пермскому краю, ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Пермском крае», 2014. — 242 с.
57. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2013 году: Государственный доклад. — М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2014. — 191 с.
58. Об итогах работы Министерства Здравоохранения Российской Федерации в 2013 году и задачах на 2014 год. Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития Федеральное медико-биологическое агентство. Москва 2014.
59. Общая заболеваемость всего населения России в 2012 году. Статистические материалы/ Министерство здравоохранения Российской Федерации Департамент анализа, прогноза и инновационного развития здравоохранения ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава Часть II. Москва 2013. – 140 с.
60. Овсянников Д.Ю. Небулайзерная терапия у новорожденных детей/ Д.Ю. Овсянников // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. - 2012. - №2. - С. 7-10.
61. Овчаренко С. И. Кашель: этиология, диагностика, подходы к лечению / С. И. Овчаренко // Consilium medicum. Пульмонология. - 2006. - Т. 8. - № 1. – 22 с.
62. Огородова Л.М. Молекулярно-генетические аспекты различных фенотипов хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной

- астмы / Л.М. Огородова, Б.А. Черняк, О.В. Козина и др.// Пульмонология. - 2013. - №1. - С. 5-10.
63. Основы медицинской статистики: учебно-методическое пособие / Под ред. В. С. Лучкевича. — СПб., Изд-во СЗГМУ им. И. И. Мечникова, 2014. — 32 с.
64. Оценка вентиляционной функции легких у детей дошкольного возраста: учебное пособие для врачей / Е.Г. Фурман, И.П. Корюкина, М.С. Понамарёва, С.В. Теплых. – ГОУ ВПО ПГМА им. ак. Е.А. Вагнера Росздрава. – Пермь, 2009. – 66 с.
65. Перельман Ю.М. Spiрографическая диагностика нарушений вентиляционной функции легких: пособие для врачей / Ю.М. Перельман, А.Г. Приходько. – Благовещенск, 2013. – 44 с.
66. Празникова Т.В. Данные отдаленного катамнеза детей, перенесших в неонатальном периоде тяжелые дыхательные нарушения с применением интенсивной вентиляции легких / Т.В. Празникова, С.В. Зайцева, Н.В. Александрина и др. // Вестник РГМУ. - 2009. -№5. - С. 36-40.
67. Профилактика аллергических заболеваний у детей группы риска: Методическое пособие. / Под редакцией проф. Казначеевой Л.Ф. ГБОУ ВПО НГМУ Росздрава. – Новосибирск, 2009. – 32 с.
68. Пульмонология: клинические рекомендации. / Под ред. А.Г. Чучалина. – «ГЭОТАР-Медиа», 2005-2006. – 225 с.
69. Ревякина В. А. Кашель у детей: причины и подходы к терапии / В. А. Ревякина // Consilium medicum. Педиатрия. - 2006. - Т. 8. - № 2. - 38 с.
70. Ревякина В.А. Аллергия и инфекция. Проблема выбора антибактериальной терапии у детей с аллергическими заболеваниями / В.А. Ревякина // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. - 2013.- №1.- С. 27-30.

71. Резник А.Д. Книга для тех, кто не любит статистику, но вынужден ею пользоваться. Непараметрическая статистика в примерах, упражнениях и рисунках. – СПб., Речь 2008. – 265 с.
72. Романцов М. Г. Часто болеющие дети: современная фармакотерапия / М. Г. Романцов, Ф. И. Ершов. - М., ГЭОТАР-Медиа, 2006. - 192 с.
73. Савельев Б. П. Общая физическая работоспособность по тесту РВС-170 у здоровых детей и подростков. В кн.: Физиология роста и развития детей и подростков. Под ред. А. А. Баранова, Л. А. Щеплягиной. - М., 2000. - С. 397–402.
74. Самсыгина Г.А. О рецидивирующей инфекции респираторного тракта у детей/ Г.А. Самсыгина // Педиатрия. - 2012. - №2. - С.6-8.
75. Сахно Ю.Ф. Исследование вентиляционной функции легких: учебно-методическое пособие / Ю.Ф. Сахно, Д.В. Дроздов, С.С. Ярцев. – М.: Издательство РУДН, 2005. – 84 с.
76. Сенцова Т.Б. Возможности иммуномодулирующей терапии острых респираторных инфекций у детей с аллергическими заболеваниями / Т.Б. Сенцова // Фарматека. - 2014. - №1. - С. 76-80.
77. Симонян Л.Г. Роль вирусов в развитии бронхолегочных заболеваний / Л.Г. Симонян // Пульмонология. - 2013. - №2. - С. 105-108.
78. Синопальников А.И. Что скрывается за синдромом «затяжной пневмонии»? / А.И. Синопальников, А.А. Зайцев // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. - 2010.- №2.- С. 11-15.
79. Синопальников А.И. «Атипичные» возбудители и «атипичная» пневмония/ А.И. Синопальников // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. - 2010.- №3.- С. 10-14.
80. Смирнова Г. И. Диагностика и современные методы лечения аллергодерматозов у детей / Г. И. Смирнова // Российский педиатрический журнал. – 2002. - № 3. – С. 40–44.

81. Смирнова Г. И. Новое в патогенезе и лечении атопического дерматита у детей / Г. И. Смирнова // Российский педиатрический журнал. - 2013. - №6. – С. 53–57.
82. Современные возможности иммунопрофилактики острых респираторных инфекций у часто болеющих детей / Н. А. Коровина, А. Л. Заплатников, И. В. Леписева и др. // Педиатрическая фармакология. - 2008. - Т5. - № 1. - С. 21–25.
83. Соколова Е.А. Микробиологические аспекты внутриутробных пневмоний с различным исходом: Автореф. дис. ...канд. мед, наук. - Пермь, 2014. – 23 с.
84. Субпопуляционный состав лимфоцитов пуповинной крови новорожденных и перспективы его использования в качестве предиктора формирования атопических заболеваний у детей / С.Ю. Терещенко, В.И. Прохоренков, И.А. Новицкий, И.А. Ольховский и др. // Pacific Medical Journal. – 2007. - №3. – Р. 41–43.
85. Суханова Н.А. Клиническое значение влияния латентной инфекции верхних дыхательных путей на течение бронхиальной астмы / Н.А. Суханова, Э.А. Цветков, Г.А. Новик // Педиатрическая фармакология. - 2012. - 9 (6). – С. 54–60.
86. Тарасова Т.Ю. Влияние перинатальных инфекций на здоровье детей с задержкой развития / Т.Ю. Тарасова, И.Н. Петрова, А.М. Ожегов // Практическая медицина. – 2011. - 5(53). - №9. - С. 96-100.
87. Таточенко В. К. Дифференциальная диагностика кашля у детей и его лечение / В. К. Таточенко // Лечащий Врач. Педиатрия. - 2008. - № 3. - С. 15–19.
88. Терещенко С.Ю. Субпопуляционный состав лимфоцитов пуповинной крови новорожденных и перспективы его использования в качестве предиктора формирования атопических заболеваний у детей/ С.Ю. Терещенко, В.И. Прохоренков, И.А. Новицкий, И.А. Ольховский, Н.А.

- Шакина, И.В. Исаков, Л.В. Васильева, Е.Г. Нейман/ Pacific Medical Journal. – 2007. - №. 3. - Р. - 41–43.
89. Тец Г.В. Неизвестные условно-патогенные бактерии представители микрофлоры человека как возможные возбудители пневмонии/ Г.В. Тец, Д.С. Викина, М.Ф. Вечерковская и др.// Атмосфера. Пульмонология и аллергология. - 2013. - №1. - С. 32-34.
90. Титова Н.Д. Гетерогенность механизмов аллергии при бронхиальной астме у детей/ Н.Д. Титова// Аллергология и иммунология. - 2011. - Том 12. - №3. - С. 251-253.
91. Турти Т.В. Особенности атопического и иммунологического статуса новорожденных детей различного гестационного возраста / Т.В. Турти, Е.П. Зимина, В.В. Ботвиньева, Е.Г. Филянская // Российский педиатрический журнал. – 2007. - № 4. – С. 7-10.
92. Турти Т.В. Особенности субпопуляционного состава лимфоцитов крови при формировании атопического статуса у новорожденных детей / Т.В. Турти, Л.С. Намазова-Баранова, Г.В. Яцык и др.// Вопросы диагностики в педиатрии. - 2011. - 3 (1). – С. 33–39.
93. Турти Т.В. Роль внутриутробных вирусных инфекций в формировании атопического статуса у новорожденных детей/ Т.В. Турти, Г.В. Яцык, Л.С. Намазова-Баранова/ Педиатрическая фармакология. – 2009. – Том 6. - №6. – С. 52-55.
94. Улезко Е.А. Особенности диагностики поражения легких у недоношенных новорожденных / Е.А. Улезко, Т.В. Гнедько, О.Я. Свирская // Здоровоохранение. - 2011. - №7. – С. 45-48.
95. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению ранней анемии недоношенных детей/ Федеральный клинический центр детской гематологии и онкологии имени Дмитрия Рогачева (ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Национальное общество детских гематологов и онкологов) 11 с.

96. Федосеев Г. Б. Бронхиальная астма / Г. Б. Федосеев, В. И. Трофимов. - СПб: Нордмед, 2006. – 308 с.
97. Флоуметрия спокойного дыхания у детей первого года жизни: Методические рекомендации / Л.С. Намазова-Баранова, Т.В. Турти, И.В. Давыдова, О.В. Кожевникова, В.В. Алтунин. – М.: ПедиатрЪ, 2012. – 32 с.
98. Фомина Д.С. Современная концепция фенотипирования бронхиальной астмы – взгляд клинициста / Д.С. Фомина, Л.А. Горячкина// Фарматека. - 2013.- С. 30-34.
99. Фурман Е.Г. Бронхиальная астма у детей: маркеры воспаления и состояние функции внешнего дыхания: монография / Е.Г. Фурман, И.П. Корюкина; ГОУ ВПО ПГМА им. ак. Е.А. Вагнера Росздрава. – Пермь: Пресстайм, 2010. – 183 с.
100. Фурман Е.Г. Диагностика бронхиальной астмы у детей: монография / Е.Г. Фурман, М.С. Пономарёва, И.П. Корюкина. - ГБОУ ВПО ПГМА им. ак. Е.А. Вагнера Минздрава. – Пермь: Пресстайм, 2013. - 197 с.
101. Фурман Е.Г. Значение локальной иммунной реакции в генезе и диагностике аллергии у детей: Автореф. дис. ...канд. мед, наук. – Пермь, 2000. – 22 с.
102. Фурман Е.Г. Исследование конденсата выдыхаемого воздуха при респираторных заболеваниях у детей: реальность и перспективы/ Е.Г. Фурман, Ю.М. Печенкин// Пермский медицинский журнал. - 2014. - Том XXXI. - №2.- С. 136-140.
103. Фурман Е.Г. Мониторинг бронхиальной астмы у детей: монография / Е.Г. Фурман, И.П. Корюкина, Е.А. Хузина. – ГОУ ВПО ПГМА им. ак. Е.А. Вагнера Росздрава. – Пермь, 2010. – 77 с.
104. Хаитов Р. М. Иммунология. Норма и патология / Р. М. Хаитов, Г. А. Игнатьева, И. Г. Сидорович. — М.: Медицина, 2010. — 752 с.

105. Хаитов Р.М. Аллергология. Фармакотерапия без ошибок: Руководство для врачей / Р.М. Хаитов– М.: Е-нота, 2013. - 496 с.
106. Хузина Е.А. Малоинвазивные методы индивидуального мониторинга с использованием информационных систем при бронхиальной астме у детей: Автореф. дис. ...канд. мед, наук. – Пермь. 2013. – 24 с.
107. Чебуркин А.В. Конституциональная (врожденная) гиперреактивность бронхов – фактор предрасположенности к бронхообструктивным заболеваниям у детей / А.В. Чебуркин, А.А. Чебуркин // Педиатрия. – 2008. - том 87. - №4. – С. 114-119.
108. Черкасова Т. М. Клинические аспекты внутриутробных пневмоний / Т. М. Черкасова, О. В. Невская, О. В. Ремнева и др. // Биология, клиническая медицина. - 2009. - Том7 - №2. – С 65-67.
109. Черняев А.Л. Патологическая анатомия пневмоний/ А.Л. Черняев, М.В. Самсонова// Атмосфера. Пульмонология и аллергология. - 2012.- №4. - С. 46-49.
110. Черняк А.В. Функциональные методы диагностики патологии мелких дыхательных путей / А.В. Черняк// Атмосфера. Пульмонология и аллергология. - 2013.- №1.- С. 36-41.
111. Чикина С.Ю. Новый взгляд на фенотипы бронхиальной астмы (обзор литературы) / С.Ю. Чикина // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. - 2012.- №2.- С. 2-6.
112. Чихладзе М.В. Верификация эпидемиологических тенденций аллергии с помощью иммунных маркеров / М.В. Чихладзе, Д.Р. Хачапуридзе, С. Гамкрелидзе, Р.И. Сепиашвили // Аллергология и иммунология. - 2013. - Том 14. - №3. - С. 179-180.
113. Чихладзе М.В. Оценка бронхиальной гиперреактивности у детей с различными аллергическими заболеваниями/ М.В. Чихладзе, Д.Р. Хачапуридзе, С. Гамкрелидзе, Р.И. Сепиашвили// Аллергология и иммунология. - 2012. - Том 13. - №1. - С. 5-8.

114. Шабалов Н.П. Неонатология: Учебн.пособие: В 2т./ Н.П. Шабалов. – Т. I. – 3-е изд..испр.идоп. – М.: МЕДпресс-информ 2004. - 608 с.
115. Шабалов Н.П. Неонатология: Учебн.пособие: В 2т./ Н.П. Шабалов. – Т. II. –3-е изд..испр.идоп. – М.: МЕДпресс-информ 2004. - 640 с.
116. Шамов Б.А. Современные особенности атопического дерматита и бронхиальной астмы у детей: монография /Б.А. Шамов, Т.Г. Маланичева, С.Н. Денисова; под ред. А.Г. Шамовой. – Казань: Медицина, 2010. – 328 с.
117. Юренев Г.Л. Антибактериальная терапия инфекционных поражений нижних дыхательных путей – место современных макролидов / Г.Л. Юренев, Т.В. Юренева-Тхоржевская// Атмосфера. Пульмонология и аллергология. - 2013. - №4. - С. 24-29.
118. A new modality using breath sound analysis to evaluate the control level of asthma / С. Nabukawa, K. Murakami, N. Horii et al. // Allergol Int. - 2013 . - 62 (1). – P. 29-35.
119. A Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Multicenter Study To Evaluate the Efficacy of a Humanized Interleukin-9 Monoclonal Antibody (MEDI-528) on the Late Asthmatic Response in Adults with Atopic Asthma / G. M. Gauvreau, L. P. Boulet, S. Sari et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. - 179; 2009. - A3639.
120. Agache I. Untangling asthma phenotypes and endotypes / I. Agache, C. Akdis // Allergy. – 2012. - 67(7). – P. 835-46.
121. Al Robaee A. A. Impairment quality of life in families of children with atopic dermatitis // Acta Dermatovenerol Croat. – 2010. - 18 (4). – P. 243–247.
122. Analyses of asthma severity phenotypes and inflammatory proteins in subjects stratified by sputum granulocytes / AT Hastie, WC Moore, DA Meyers, et al. // J Allergy Clin Immunol. - 2010. – P. 1028-36.
123. Antipkin Y. Association between eosinophilic airway inflammation and T-cells response in children with bronchial asthma / Y. Antipkin, T. Umanets, V. Lapshyn, A. Nakonechna // Eur. Respir. J. - 2010. - Vol. 36. – 54 p.

124. Associations of ECP (eosinophil cationic protein)-gene polymorphisms to allergy, asthma, smoke habits and lung function in two Estonian and Swedish sub cohorts of the ECRHS II study / J. Ulla-Britt, Lena D. Hakansson, R. Jogi et al. // BMC Pulmonary Medicine. - 2010. - Vol. 10. - P. 36.
125. Atopic dermatitis: epidemiology and pathogenesis update / L. F. Eichenfield, C. N. Ellis, A. J. Mancini, et al. // Semin Cutan Med Surg. – 2012. - 31 (3 Suppl). – P. 3–5.
126. Automatic identification of wet and dry cough in pediatric patients with respiratory diseases / V. Swarnkar, U.R. Abeyratne, A.B. Chang et al. // Ann Biomed Eng. – 2013. - 41 (5). – P. 1016-1028.
127. Bacharier LB. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report / LB. Bacharier // Allergy. – 2008. – 63. – P. 5-34.
128. Baharudin I. Breath analysis for discriminating and phenotyping COPD and asthma / I. Baharudin, M. Basanta, P. Cadden et al // Eur. Resp. J. - 2010. - Vol. 36. – P. 54.
129. Bateman E. Overall asthma control: The relationship between current control and future risk / E Bateman, HK. Reddel, G. Ericson, et al. // J Allergy Clin Immunol. - 2010.- 125(3). – P. 600-8.
130. Beikert F. C. Willingness to pay and quality of life in patients with atopic dermatitis / F.C. Beikert, A.K. Langenbruch, M.A. Radtke et al // Arch Dermatol Res. – 2014. - 306 (3). – P. 279–286.
131. Ben-Gashir M. A. Quality of life and disease severity are correlated in children with atopic dermatitis / M.A. Ben-Gashir, P.T Seed, R.J. Hay // Br J Dermatol. - 2004. — P. 284–290.
132. Binia A. PDCD4 polymorphisms in severe childhood asthma / A. Binia, W. Cookson, M. Moffatt // Eur. Resp. J. - 2010. - Vol. 36. – P. 54.
133. Bischoff A.L. Volatile organic compounds assessment of asthma in children / A.L. Bischoff, M. Holmberg, M.P. Schee et al. // Eur. Resp. J. - 2010. - Vol. 36. – P. 54.

134. Carson C.G. Risk factors for developing atopic dermatitis / C.G. Carson // *Dan Med J.* – 2013. - 60. – P. 4687.
135. Chung KF. Difficult-to-Treat Severe Asthma / K.F. Chung, E.H. Bel, S.E. Wenzel // *European Respiratory Society Monograph* 2011. – 51. - 310 p.
136. Clinical and bacteriological profile of neonatal pneumonia /S. Misra, O.N. Bhakoo, A. Ayyagiri, et al. // *Indian J Med Res.* – 1991. – V. 93. - P. 70 - 366.
137. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes / P. Hadar, I. Pavord, D. Shaw, et al. // *Am J Respir Crit Care Med.* – 200. – 178. – P. 21-24.
138. Cosmi L. TH17 cells: new players in asthma pathogenesis / L. Cosmi, F. Liotta, E. Maggi, et al // *Allergy.* - 2011. – P. 989-98.
139. Costa S. Transient tachypnea of the newborn and congenital pneumonia: a comparative study /S. Costa, G. Rocha, A. Leito, H. Guimaraes // *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine.* – 2012. – 25 (7). - P. 992-994.
140. Demoly P. Update on asthma control in five European countries: results of a 2008 survey / P. Demoly, B. Gueron, K. Annunziata, et al. // *Eur Respir Rev.* – 2010. - 19(116). – P. 150-57.
141. Exhaled breath condensate pH for the identification of asymptomatic children at risk of asthma / M. Jagwitz-Biegnitz, F. Pessler, M. Akmatov, Ch. Vogelberg // *Eur. Respir. J.* - 2010. - Vol. 36. - suppl. 54.
142. Fal AM. Status of leukotrienes in the pathophysiology of asthma. Necessity for antileukotrienes treatment / A.M. Fal, A Kopec // *Pneumonol Alergol Pol.* – 2010. - 78(1). – P. 68-73.
143. Flohr C. New insights into the epidemiology of childhood atopic dermatitis / C. Flohr., J. Mann // *Allergy.* – 2014. - 69 (1). – P. 3–16.
144. Forced expiratoiy flows and volumes in recurrent wheezing infants and controls / W. Gustavo, F. Lanza, A.C. Dela Bianca et al. // *Eur. Respir. J.* - 2010. - Vol. 36. – 54.

145. Forced oscillations for assessing bronchodilator responsiveness in children with asthma / F. Sotirios, E. Skylogianni, E. Panagiotopoulou et al. // *Eur. Resp. J.* - 2010. - Vol. 36. - suppl. 54.
146. Garland J.S. Strategies to prevent ventilator-associated pneumonia in neonates /J.S. Garland // *Clinics in Perinatology.* – 2010. – V. 37. – P. 629-64.
147. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Available from: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org). Date last updated, 2009.
148. Green R.H., Pavord I Stability of inflammatory phenotypes in asthma. *Thorax* 2012. Online First, published on April 27 as 10.1136/thoraxjnl-2012-201657.
149. Groot E. Dysfunctional breathing in a children with asthma: a cross-sectional questionnaire-based survey / E. Groot, E. Duiverman, P. Brand // *ERS.* - 2010.
150. Gurung A. Computerized Lung Sound Analysis as diagnostic aid for the detection of abnormal lung sounds: a systematic review and meta-analysis / A. Gurung, Carolyn G. Scrafford, J. M. Tielsch, // *Respir Med.* – 2011.- Sept; 105 (9). – P. 1396-1403.
151. Hashimoto S. Current treatment of severe asthma / S. Hashimoto, E.H. Bel // *Clin Exp Allergy.* - 2012. - 42(5). – P. 693-705.
152. Holloway J.W. Genetics of allergic disease / J.W. Holloway, I.A. Yang, S.T. Holgate // *J. Allergy Clin Immunol.* - 2010. - Vol. 125. - P. 81-94.
153. Hon K. L. The atopic march: from skin to the airways / K. L. Hon, S. S. Wang, T.F. Leung // *Iran J Allergy Asthma Immunol.* – 2012. - 11 (1). – P. 73–77.
154. Human metapneumovirus and lower respiratory tract disease in other-wise healthy infants and children / J. V. Williams, P. A. Harris, S. J. Tollefson et al. // *N. Engl. J. Med.* - 2004. - Vol. 350 (5). - P. 443–450.
155. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program / W.C. Moore, D.A. Meyers, S.E. Wenzel, et al. // *Am J Respir Crit Care Med.* - 2010. – 181. – P. 315-23.

156. Inflammatory biomarkers in airways of patients with severe asthma compared with non-severe asthma / P. Macedo, M. Hew, A. Norrego, et al. // *Clin Exp Allergy*. – 2009. - 39. – P. 1668-76.
157. Inhaled pitrakinra, an IL-4/IL-13 antagonist, reduced exacerbations in patients with eosinophilic asthma / S.E. Wenzel, P.W. Ind, B.A. Otulana et al. // *ERS Annual Congress in Barcelona*. - 2010.
158. International consensus on (ICON) pediatric asthma / N.G. Papadopoulos, H. Arakawa, K-H. Carlsen, et al. // *Allergy*. – 2012. – 67. – P. 976-97.
159. Is quality of life related to upper and lower airways associated with inflammation? / T. Salvatore, N. Scichilone, R. Santagata, et al. // *Eur. Respir. J.* - 2010. - Vol. 36. - suppl. 54.
160. Kosasih K. High frequency analysis of cough sounds in pediatric patients with respiratory diseases / K. Kosasih, U.R. Abeyratne, V. Swarnkar // *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* . – 2012. – P. 5654-5657.
161. Marga B.M. Bekkers Serum micronutrient concentrations and childhood asthma / B.M. Marga // *Eur. Respir. J.* - 2010. - Vol. 36, suppl. 54.
162. Mathur N.B. Respiratory distress in neonates with special reference to pneumonia / N.B. Mathur, K. Garg, S. Kumar // *Indian Pediatr.* - 2002. – V. 39. – P. 37-529.
163. McGuire W. Infection in the preterm infant / W. McGuire, L. Clerihew, P.W. Fowlie // *BMJ*. — 2004. — V. 2. — P. 329-41.
164. Mepolizumab and Exacerbations of Refractory Eosinophilic Asthma / P. Haider, C. E. Brightling, B. Hargadon et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – 360. – P. 973-984.
165. Mepolizumab for Prednisone- Dependent Asthma with Sputum Eosinophilia / P. Nair, M. Pizzichini, M. Kjarsgaard et al. // *N. Engl. J. Med.* — 2009. – 360. – P. 985-93.
166. Morjaria J. Recommendation for optimal management of severe refractory asthma / J. Morjaria, R. Polosa // *J Asthma Allergy*. – 2010. – 3. – P. 43-56.

167. Obesity in asthma: more neutrophilic inflammation as a possible explanation for a reduced treatment response / E. Telenga, et al. // *Allergy*. – 2012. - 67(8). – P. 1060-68.
168. Onset of exercise induced bronchoconstriction in asthmatic children is often during exercise / J.van Leeuwen, J. Driessen, F. de Jongh, W. van Aalderen, B. Thio. // *Eur. Resp. J.* - 2010.-Vol. 36. - suppl. 54.
169. Outcome of ventilator-associated pneumonia due to multidrug-resistant *Cinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* treated with aerosolized colistin in neonates: a retrospective study /H. IH Celik, S.S. Oguz, G. Demirel et al. // *Eur J Pediatr.* – 2012. – V. 171. – P. 311-316.
170. Ozdemir C. T. regulatory cells and their counterparts: masters of immune Regulation / C. Ozdemir, M. Akdis, C. A. Akdis // *Clin. Exp. Allergy*. – 2009. – 39. – P. 626-39.
171. Pandya H. Success rate of sputum induction in the Leicester paediatric severe asthma clinic using nebulised hypertonic saline: a 2-year review / H. Pandya, E.A. Gaillard // *Eur. Resp. J.* - 2010. - Vol. 36. - suppl. 54.
172. Popovich D.M. Practitioner care and screening guidelines for infants born to Chlamydia-positive mothers / D.M. Popovich, A. McAlhany// *NBIN*. — 2004. — V. 4. — P. 1-9.
173. Prematurity and Prescription Asthma Medication from Childhood to Young Adulthood: A Danish National Cohort Study / A.L. Damgaard, B.M. Hansen, R. Mathiasen, F. Buchvald, T. Lange, et al. // *PLoS ONE* 10(2): e0117253. doi:10.1371/journal.pone. - 2015. - № 2
174. Rajesh V.T. Tachypnoea is a good predictor of hypoxia in acutely ill infants under 2 months /V.T. Rajesh, S. Singhi, S. Kataria // *Arch Dis Child*. – 2000. – V. 82. – P. 9-46.
175. Saliva and serum eosinophil cationic protein in asthmatic children and adolescents with and without allergic sensitization / G.C.-H. Koh, L.P.-C. Shek, J. Kee et al. // *J. Asthma*. - 2010. - Vol. 47, № 1. - P. 61-65.

176. Scheinmann P. Allergic march in children, from rhinitis to asthma: management, indication of immunotherapy / P. Scheinmann, Thi N. Pham, Karila // Arch. Pediatr. – 2012. - 19 (3). – P. 330–334.
177. Severe Asthma Working Group of the SEAIC Asthma Committee. Consensus Document on the Diagnosis of Severe Uncontrolled Asthma. Esmon Publicidad J Investig Allergol Clin Immunol. – 2012. - 22(7). – P. 460- 75.
178. Spergel J. M. Epidemiology of atopic dermatitis and atopic march in children / J. M. Spergel // Immunol Allergy Clin North Am. – 2010. - 30 (3). – P. 269–280.
179. Streptococcus pneumoniae infections in the neonate /J.A. Hoffman, E.O. Mason, G.E. Schutze, et al. // Pediatrics. - 2003. – V. 112. – P. 102-109.
180. Structural changes in the bronchial mucosa in young children with high risk for developing asthma / K. Urbanova, P. Pohunek, J. Uhlik, T. Svobodov // Eur. Respir. J. - 2010. - Vol. 36. - suppl. 54.
181. Terrence W. Exercise-induced asthma: critical analysis of the protective role of montelukast / W.Terrence, Jr. Carver // Journal of Asthma and Allergy. – 2009. – 2. – P. 93–103.
182. The utility of tracheal aspirate cultures in the immediate neonatal period /G.R. Booth, M. Al-Hosni, A. Ali et al. // J Perinatal. – 2009. - 29(7). – P. 493-496.
183. Upper and lower airway patency are associated in young children, ERS 2010 // Eur. Respir. J. - 2010. - Vol. 36. - suppl. 54.
184. Ventilator associated pneumonia in extremely preterm neonates in an neonatal intensive care unit: characteristics, risk factors, and outcomes / A. Apisarnthanarek, G. Holsmann-Pazgal, A. Hamvas et al. // Pediatrics. – 2003. – V. 112. – P. 1283-1289.
185. Verani J.R. Group B streptococcal disease in infants: progression in revention and continued challenges /J.R. Verani, S.J. Schrag // Clin Perinatol. – 2010. – V. 37. – P. 375-392.
186. Wenzel S. Focus on Asthma / S. Wenzel // Nature Medicine. - 2012. - 18(5).

187. Wenzel S. Severe asthma: from characteristics to phenotypes to endotypes / S. Wenzel // *Clin Exp Allergy*. – 2012. - 42(5). – P. 650-58.
188. Williams H. C. Epidemiology of human atopic dermatitis — seven areas of notable progress and seven areas of notable ignorance / H. C. Williams // *Vet Dermatol*. – 2013. - 24 (1). – P. 3–9.
189. Yxin Shi. The change in the peripheral (alveolar) NO concentration correlates strongly with asthma control in a pediatric longitudinal study / Shi. Yxin // *Eur. Respir. J.* - 2010. - Vol. 36. - suppl. 54.