

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ
ГОСУДАРСТВЕННАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО»

На правах рукописи

Гончарова Татьяна Александровна

**СОСТОЯНИЕ И КОРРЕКЦИЯ ЭНЕРГОМЕТАБОЛИЧЕСКИХ
НАРУШЕНИЙ ПРИ ОСТРОМ БРОНХИТЕ И ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ
ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА С ПЕРИНАТАЛЬНЫМ
ПОРАЖЕНИЕМ ЦНС**

14.01.08 – педиатрия

Диссертация
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Экземпляр диссертации идентичен
по содержанию другим
экземплярам, которые представлены
в диссертационный Совет.

Научный консультант:
доктор медицинских наук, профессор
Прохоров Е.В.

Ученый секретарь
диссертационного совета
Д 01.009.01, к.м.н.
Вустенко В.В.

Донецк – 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
РАЗДЕЛ 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ И ОСТРОМ БРОНХИТЕ У ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	17
1.1. Актуальные сведения о внебольничной пневмонии и остром бронхите у детей. Факторы, предрасполагающие к развитию внебольничной пневмонии и острого бронхита у детей	17
1.2. Перинатальное поражение ЦНС, как фактор, оказывающий неблагоприятное влияние на развитие и течение инфекционно-воспалительных заболеваний органов дыхания у детей	93
1.3. Состояние энергометаболического статуса и антиоксидантной защиты респираторной системы у детей в норме и при заболеваниях, сопровождающихся гипоксией	121
1.4. Характер энергометаболических нарушений и их медикаментозная коррекция при заболеваниях детского возраста	154
РАЗДЕЛ 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	169
2.1. Общая характеристика обследованных детей с внебольничной пневмонией и острым бронхитом	169
2.2. Методы исследования функциональной способности миокарда	185
2.3. Метод измерения процентного содержания оксигемоглобина в артериальной крови	189
2.4. Методы изучения биохимических маркеров, отражающих состояние эндогенной интоксикации, митохондриального транспорта метаболизма, метаболического звена, ферментативного звена клеточного энергетического обмена и повреждения нервной ткани	192
2.5. Методы статистической обработки полученных результатов	196

РАЗДЕЛ 3. ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕРИНАТАЛЬНОГО АНАМНЕЗА, НЕВРОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА И ЧАСТОТА РЕГИСТРАЦИИ АКТИВНОСТИ МАРКЕРА ПОВРЕЖДЕНИЯ ТКАНИ МОЗГОВОЙ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА ПРИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ С СОПУТСТВУЮЩИМ ПЕРИНАТАЛЬНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ЦНС И ПРИ ОСТРОМ БРОНХИТЕ	198
3.1. Особенности перинатального анамнеза, неврологического статуса и частота регистрации активности маркера повреждения мозговой ткани при внебольничной пневмонии у детей раннего возраста с сопутствующим перинатальным поражением ЦНС	198
3.2. Характеристика перинатального анамнеза, неврологического статуса и частота регистрации активности маркера повреждения мозговой ткани при остром бронхите у детей дошкольного и младшего школьного возраста	212
РАЗДЕЛ 4. ХАРАКТЕРИСТИКА МАРКЕРОВ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ПРИ НЕОСЛОЖНЕННОЙ И ОСЛОЖНЕННОЙ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ ПЕРВЫХ ЛЕТ ЖИЗНИ С ПЕРИНАТАЛЬНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ЦНС И ПРИ ОСТРОМ БРОНХИТЕ..	219
4.1. Показатели эндогенной интоксикации при осложнённой и неосложнённой внебольничной пневмонии у детей раннего возраста с перинатальным поражением ЦНС	219
4.2. Состояние эндогенной интоксикации при остром бронхите у детей	234
РАЗДЕЛ 5. СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА И ПРИ ОСТРОМ БРОНХИТЕ	238
5.1. Состояние сердечно-сосудистой системы при осложнённой и неосложнённой внебольничной пневмонии у детей первых лет жизни с перинатальным поражением ЦНС	238
5.2. Состояние сердечно-сосудистой системы при остром бронхите у детей.....	251

РАЗДЕЛ 6. ХАРАКТЕР И ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ ЭНЕРГОМЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПРИ НЕОСЛОЖНЕННОЙ И ОСЛОЖНЕННОЙ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА С СОПУТСТВУЮЩИМ ПЕРИНАТАЛЬНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ЦНС	254
6.1. Особенности митохондриального транспорта метаболизма	254
6.2. Функциональное состояние метаболического звена клеточного энергетического обмена	258
6.3. Состояние ферментативного звена клеточного энергетического обмена.....	267
РАЗДЕЛ 7. ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОРРЕКЦИИ ЭНЕРГОМЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА С СОПУТСТВУЮЩИМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ ПЕРИНАТАЛЬНОГО ПОРАЖЕНИЯ ЦНС	276
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	294
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	329
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	331

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Инфекционно-воспалительные заболевания органов дыхания (ИВЗ ОД) занимают ведущее место в структуре заболеваемости детского возраста [174; 160; 168; 202; 300].

В современных условиях ИВЗ ОД остаются ведущей причиной смерти детей первого года жизни – 21,8 на 10 000 родившихся и детей от 1 года до 4 лет – 55,6 на 100 000 детей этого возраста по сравнению с показателем 2,6 на 100 000 детей в возрасте от 5 до 9 лет [32; 35; 36; 174; 303]. В структуре младенческой смертности болезни органов дыхания стоят на третьем месте (около 7 %), из них около 74 % приходится на пневмонии [154].

Среди ИВЗ ОД, наряду с наиболее распространённым острым бронхитом (далее ОБ), ввиду широкой встречаемости, частого развития осложнений, тяжести течения, нередкой резистентности к проводимой терапии и неблагоприятного прогноза, особое место занимает пневмония [45; 79; 202; 244; 270].

Заболеваемость пневмонией в России, по данным разных авторов, составляет 14–15 ‰, а общее число больных ежегодно превышает 1,5 млн. человек [154]. В странах Европы данный показатель варьирует в пределах 34–40 случаев на 1 тысячу детского населения. По данным Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, в 2014 году в России на 100 тысяч населения около 350 человек перенесли это заболевание. Пневмония встречается в различные возрастные периоды детства с различной частотой. При этом первый и самый высокий пик приходится на ранний детский возраст, когда пневмония диагностируется приблизительно у 40 из 1000 детей [154]. Естественно, что при такой распространённости заболевания сохраняются высокие показатели, как его всевозможных осложнений, так и летальности.

Смертность от пневмонии (вместе с гриппом) в Российской Федерации в среднем составляет 13,1 на 100 тыс. населения. Причём наивысшая смертность отмечается в первые четыре года жизни детей (30,4 на 100 тыс. населения) [154].

В 2015 году внебольничная пневмония (ВП) явилась причиной 15% смертей среди детей в возрасте до 5 лет во всем мире и 922 000 смертей во всем мире среди детей всех возрастов [261].

Приведенные данные свидетельствуют, что ИВЗ ОД являются одним из наиболее актуальных разделов педиатрии и имеют, как медицинское, так и социальное значение [168]. Принимая во внимание тяжёлое течение и высокие показатели летальности при пневмонии у детей раннего возраста, изучение вопросов диагностики, ведущих патогенетических механизмов и более эффективного лечения, представляет собой чрезвычайно важную медико-социальную проблему [174].

В развитии ВП, наряду с очевидной ролью современных агрессивных пневмотропных возбудителей, среди разнообразных патогенетических механизмов рассматривают роль иммунных нарушений, расстройств системы гемостаза, дисбаланса перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты, повреждения эндотелиоцитов, общей тканевой гипоксии, негативного влияния социально-бытовых факторов и др., особое внимание в последние годы привлекают вопросы, связанные с изучением частоты регистрации и характера, сопутствующих заболеванию энергометаболических нарушений детского организма [39; 41; 80; 81; 158; 159].

Известно, что воспалительно-измененная при пневмонии альвеолярная ткань и альвеолярно-капиллярная мембрана проявляют высокую энергометаболическую активность по отношению к разнообразным биологически активным веществам, белково-полисахаридным комплексам и др. [60; 172]. В подобных условиях следует ожидать что, возникающая в условиях пневмонии и сопутствующей гипоксии, энергометаболическая недостаточность может играть существенную роль в патогенезе заболевания и оказывать негативное влияние на тяжесть течения, частоту вовлечения в процесс различных органов и систем с развитием осложнений и неблагоприятным исходом заболевания в целом.

Одним из ведущих органов-мишеней при ВП у детей, где с высокой долей вероятности может реализоваться энергометаболическая недостаточность с

соответствующими морфоструктурными и функциональными изменениями, является сердечно-сосудистая система, прежде всего, миокард.

Совершенно очевидно, что при пневмонии, закономерно сопровождающейся гипоксией, изучение частоты регистрации и характера энергометаболических нарушений, зарегистрированные, прежде всего, по данным морфофункциональных изменений мышцы сердца, позволит определить показания и осуществить дифференцированный подход к корригирующей медикаментозной терапии, что позволит улучшить прогноз заболевания в целом.

Следует полагать, что выяснение вопросов, отражающих частоту регистрации и характер расстройств энергометаболического обеспечения кардиомиоцитов у детей, особенно раннего возраста с перинатальным поражением ЦНС (ПП ЦНС), а также своевременного проведения метаболической коррекции установленных нарушений позволит улучшить энергометаболические процессы миокарда, предупредить осложнения и прогрессирование заболевания, улучшить прогноз.

Безусловный научно-практический интерес представляют подобные исследования и у детей дошкольного и младшего школьного возраста, страдающих наиболее распространённым среди ИВЗ ОД – острым бронхитом (ОБ).

Таким образом, актуальность вышеперечисленных проблем явились побудительным мотивом и легли в основу выполнения данной научно-исследовательской работы.

Степень разработанности темы. К настоящему времени, исследования, касающиеся изучения энергометаболического статуса при ОБ и при ВП у детей раннего возраста с сопутствующим ПП ЦНС в мировой педиатрической практике отсутствуют. Встречаются лишь единичные работы в странах постсоветского пространства, однако подобные исследования не затрагивают изучение энергометаболических нарушений при пневмонии у детей раннего возраста с проявлениями ПП ЦНС. Более того, энергометаболический статус в этих исследованиях рассматривается вне связи с изучением степени выраженности эндогенной интоксикации, свойственной пневмонии и без учёта частоты

встречаемости и характера неврологических клинических синдромов вследствие перинатального поражения ЦНС и не касаясь оценки нарушенных показателей содержания NSE, – как маркера повреждения мозговой ткани. Следует полагать, что современный подход с одновременным изучением энергометаболического статуса, включая клеточный энергетический обмен, показателей эндогенной интоксикации и NSE при ОБ и ВП у детей с ПП ЦНС и последовательным проведением направленной коррекции выявленных нарушений позволит определить оптимальную диагностическую и терапевтическую тактику, улучшить прогноз пневмонии в целом.

Цель. Повышение эффективности диагностики и лечения внебольничной пневмонии у детей раннего возраста с перинатальным поражением ЦНС и острого бронхита у детей на основании изучения особенностей энергометаболических нарушений и их коррекции с использованием препарата энерготропного действия.

Задачи исследования:

1. Изучить частоту регистрации инфекционно-воспалительных заболеваний дыхательных путей (острый бронхит, внебольничная пневмония, острый обструктивный бронхит, рецидивирующий бронхит) по материалам областной детской клинической больницы.

2. Определить частоту и характер основных факторов, предрасполагающих к развитию внебольничной пневмонии у детей раннего возраста и острого бронхита у детей дошкольного и младшего школьного возраста в современных условиях.

3. Изучить частоту встречаемости и характер клинических синдромов неврологического статуса, как следствие перинатального поражения ЦНС, с исследованием содержания нейрон-специфической энолазы в качестве маркера повреждения мозговой ткани, и определением влияния неврологических расстройств на развитие и особенности течения ВП у детей раннего возраста.

4. Исследовать функциональное состояние сердечной деятельности при ВП у детей раннего возраста с сопутствующим ПП ЦНС.

5. Изучить состояние эндогенной интоксикации по данным определения содержания среднемолекулярных пептидов и лактата в крови у детей раннего

возраста с осложнённой и неосложнённой ВП и сопутствующим ПП ЦНС, а также у детей дошкольного и младшего школьного возраста с острым бронхитом.

6. Определить особенности митохондриального транспорта метаболизма путём определения общего карнитина в крови и функционального состояния метаболического звена клеточного энергетического обмена (КЭО) на основании исследования уровня пирувата и его соотношения с лактатом у детей раннего возраста с различным течением ВП и сопутствующим ПП ЦНС, а также у детей дошкольного и младшего школьного возраста с ОБ.

7. Изучить особенности ферментативного звена КЭО путём определения активности митохондриального фермента лимфоцитов периферической крови лактатдегидрогеназы (ЛДГ) у детей с неосложнённой и осложнённой ВП и у детей дошкольного и младшего школьного возраста с ОБ.

8. Определить ранговую диагностическую значимость показателей, отражающих состояние эндогенной интоксикации и энергометаболических процессов при ВП у детей раннего возраста с ПП ЦНС.

9. Обосновать целесообразность использования и изучить эффективность коррекции энергометаболических нарушений при осложнённом и неосложнённом течении ВП у детей раннего возраста с сопутствующим ПП ЦНС, а также у детей, страдающих ОБ.

Объект исследования. Эндогенная интоксикация, нейрон-специфическая эналаза, энергометаболические нарушения и их направленная коррекция при ОБ и ВП у детей раннего возраста с ПП ЦНС.

Предмет исследования. Частота и характер регистрации нарушенных показателей эндогенной интоксикации, содержания нейрон-специфической эналазы, как маркера повреждения мозговой ткани и функционального состояния энергетического обмена при ОБ и при осложнённом и неосложнённом течении ВП у детей раннего возраста с ПП ЦНС.

Научная новизна. Впервые у детей с ВП и сопутствующим ПП ЦНС изучено содержание нейрон-специфической эналазы, в качестве маркера повреждения мозговой ткани. Впервые определены частота регистрации и степень нарушения

показателей, характеризующих выраженность эндогенной интоксикации (средне молекулярные пептиды, молочная кислота) в зависимости от тяжести течения ВП у детей раннего возраста с сопутствующими проявлениями ПП ЦНС, а также среди детей с ОБ. Впервые установлены содержание карнитина, лактата, пирувата и их соотношение, как показателей, отражающих состояние энергометаболического обмена при неосложнённой и осложнённой пневмонии у детей раннего возраста с проявлениями ПП ЦНС. Впервые установлена частота регистрации и характер нарушенной активности одного из важных клеточных ферментов лактатдегидрогеназы (ЛДГ), участвующего в гликолитическом процессе при неосложнённой и осложнённой пневмонии у детей раннего возраста с проявлениями ПП ЦНС. Впервые определена ранговая диагностическая значимость показателей средне молекулярных пептидов, карнитина, лактата, пирувата и активности ЛДГ в зависимости от тяжести течения ВП у детей раннего возраста с сопутствующим ПП ЦНС. Впервые обоснована целесообразность использования коррекции энергометаболических нарушений миокарда при осложнённом и неосложнённом течении ВП у детей раннего возраста с проявлениями ПП ЦНС. Впервые доказана взаимосвязь между показателями эндогенной интоксикации, содержания карнитина, пирувата, лактата, активности ЛДГ и особенностями клинико-инструментальных характеристик, отражающих морфофункциональное состояние сердечно-сосудистой системы в зависимости от тяжести течения ВП у детей раннего возраста с сопутствующими проявлениями ПП ЦНС. Впервые на основании изучения состояния эндогенной интоксикации, показателей карнитина, лактата, пирувата, ферментативной активности ЛДГ и оценки функциональной способности сердечно-сосудистой системы выполнен сравнительный анализ эффективности коррекции энергометаболической недостаточности у детей раннего возраста в зависимости от тяжести течения ВП.

Теоретическая и практическая значимость работы. Выполненное исследование позволило углубить существующие представления об особенностях морфофункциональных расстройств сердечно-сосудистой системы, уточнить частоту и характер энергометаболических нарушений миокарда, а также

обосновать необходимость их коррекции при неосложнённой и осложнённой ВП у детей с сопутствующими проявлениями ПП ЦНС.

С целью ранней диагностики энергометаболической недостаточности и определения показаний для ее коррекции у детей с неосложнённой и осложнённой ВП и сопутствующим ПП ЦНС предложено исследование общего карнитина, лактата, пирувата и активности митохондриального фермента лактатдегидрогеназы в качестве высокоинформативных диагностических критериев.

Изучение содержания активности митохондриального фермента лимфоцитов периферической крови ЛДГ с параллельным оцениванием функциональной состоятельности сердечно-сосудистой системы целесообразно использовать для прогнозирования течения ВП у детей раннего возраста с сопутствующим ПП ЦНС и своевременной коррекции выявленных нарушений.

Для работы практического здравоохранения разработан и предложен способ индивидуальной коррекции энергометаболической недостаточности, закономерно обнаруживаемой при ВП у детей раннего возраста проявлениями ПП ЦНС путём назначения препарата, обладающего энергометаболическим действием.

Результаты научно-практического исследования внедрены в работу детских инфекционных и пульмонологических отделений ряда детских больниц.

Методология и методы исследования. В процессе выполнения диссертации предпринято поэтапное, последовательное использование общенаучных и специальных методов исследования. В основу методологического обследования детей с ОБ и ВП легла программа, включающая три этапа исследования. На первом этапе установлены частота регистрации инфекционно-воспалительных заболеваний дыхательных путей у 831 детей, находящихся в период 2010–2014 года на лечении в ОДКБ. На II этапе 87 детей с ВП были разделены на 2 группы. В I группу (основную) вошли 44 пациентов с осложнённым течением внебольничной пневмонии (ОВП), во II группу (сравнения) 43 больных с неосложнённым течением внебольничной пневмонии (НВП). Параллельно обследована группа детей с ОБ. На III этапе реализации программы дизайн исследования предполагал разделение

каждой из групп детей с ВП на две подгруппы (получавших коррекцию выявленных энергометаболических нарушений и тех, кто получал только общепринятую терапию). Работа выполнена в соответствии с поставленными целью и задачами исследования. Для достижения и решения которых, наряду с общеклиническими, использованы современные, высокоинформативные лабораторные, в частности, биохимические, а также инструментальные и статистические методы исследования.

Положения, выносимые на защиту:

1. При ОВП у детей раннего возраста достоверно чаще, чем при неосложнённом течении пневмонии, регистрируются указания на патологическое течение беременности у матери (угроза прерывания, гестоз I и II половины, хроническая фетоплацентарная недостаточность, внутриутробная инфекция, анемия и др.), отмеченные суммарно в 77,3 % случаев.

2. При осложнённом течении пневмонии у детей раннего возраста наблюдается абсолютная суммарная встречаемость основных синдромов ПП ЦНС, что статистически значимо отличается от соответствующего показателя регистрации подобных синдромов при неосложнённом течении заболевания (41,8 %; $p < 0,05$).

3. Наиболее высокие значения уровня нейрон-специфической энлазы, как маркера повреждения мозговой ткани, установлены среди больных с осложнённым течением пневмонии и сопутствующим перинатальным поражением ЦНС ($13,71 \pm 2,23$ нг/мл) в сравнении с неосложнённой пневмонией ($6,25 \pm 0,08$ нг/мл; $p < 0,05$) и детьми контрольной группы ($2,64 \pm 1,16$ нг/мл; $p < 0,05$).

4. В разгар ВП, преимущественно у детей с осложнённым течением заболевания, основные морфофункциональные нарушения касаются правых отделов сердца. В 71,3 % случаев диаметр правого желудочка увеличен в среднем 33,7 %. Показатель нарушенного соотношения диаметров левого и правого желудочков составил на 32 % и 82,7 %, менее нормального значения, соответственно. Нарастание систолической амплитуды движения межжелудочковой перегородки на 44 %, свидетельствующее об увеличении

объёмной перегрузки правого желудочка, наблюдается в 90,8 % наблюдений. В 15,9 % случаев у детей с осложнённым течением ВП отмечается снижение контрактильной функции миокарда на 24,6 %.

5. У детей раннего возраста при ВП закономерно обнаруживаются признаки нарушенного митохондриального транспорта метаболизма в виде снижения содержания общего карнитина в плазме крови. В большей мере карнитиновая недостаточность сопутствует тяжёлому, осложнённому течению пневмонии, как правило, у детей с сопутствующими проявлениями перинатального поражения ЦНС.

6. В разгар пневмонического процесса метаболизм углеводов претерпевает изменения, выражающиеся в активации и преобладании процессов гликолиза с последовательным накоплением в клетках и во внеклеточной жидкости избыточного содержания промежуточных продуктов (лактата), что объясняет формирование метаболического ацидоза у детей раннего возраста, страдающих ВП.

7. Детям первых лет жизни вне зависимости от тяжести течения ВП сопутствуют не только различная частота регистрации нарушенного уровня митохондриального фермента ЛДГ, но и степень выраженности этих нарушений. Наибольшая степень активности ЛДГ зарегистрирована среди детей с тяжёлым течением пневмонии и сопутствующими признаками ПП ЦНС, что, вероятно, отражает свойственное динамике пневмонического процесса состояние аэробного или напряжённости (в условиях гипоксии, лактоацидоза, гиперкапнии) анаэробного гликолиза.

8. Осложнённому течению пневмонии сопутствуют более выраженные нарушения энергетического гомеостаза организма ($t = 14,6$; $p < 0,001$), по сравнению с детьми с неосложнённым воспалением лёгких ($t = 9,5$; $p < 0,001$). Значимость выявленных нарушений в случаях осложнённой пневмонии оказалась на 53,6 % выше, чем у детей с неосложнённой пневмонией.

9. На основании анализа ранговых структур степени отклонения от норматива значений изучаемых показателей в группах больных, доказана ведущая

роль дефицита карнитина в нарушении энергетического обмена, что следует рассматривать как основополагающий критерий для дополнительного включения в комплекс лечения ВП левокарнитинсодержащего препарата.

10. Использование с целью коррекции энергометаболических нарушений препарата «Агвантар» (левокарнитин) вне зависимости от тяжести течения ВП является доказательно эффективным отчётливой тенденции к восстановлению, нарушенного в разгар заболевания энергометаболического статуса, в 82,7 % случаев сопутствует позитивная динамика клинико-эхографических параметров, отражающих деятельность сердечно-сосудистой системы.

11. Обследование детей с острым бронхитом свидетельствует об отсутствии каких-либо, статистически значимых, отклонений, характеризующих у них состояние энергетического обмена. Не установлено влияние проявлений поражения ЦНС, преимущественно функциональных расстройств, на характер и частоту развития осложнений при остром бронхите.

Степень достоверности и апробация результатов.

Оценка степени достоверности базируется на анализе совокупности материалов практических и научных изысканий в мире по изучаемой проблеме пневмонии в детском возрасте, сопоставлении собственных материалов исследования с данными, полученными другими авторами по изучаемой тематике, использовании современных, высокоинформативных, как исследовательских методик, так и методик сбора и обработки исходной информации. Все выполненные исследования являются результативными для решения поставленных задач и достижения цели научно-исследовательской работы. В диссертации использованы современные методы математического анализа, позволившие подтвердить значимость полученных результатов. Материалы диссертационного исследования представлены и обсуждены на международном медицинском форуме Донбасса «Наука побеждать... болезнь» (г. Донецк, 2017 г.); международной научно-практической конференции «Здоровье как предмет комплексного междисциплинарного исследования» (г. Луганск, 2017 г.); IV республиканской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные

вопросы современной педиатрии: от новорождённого до подростка» (г. Луганск, 2018 г.); Республиканской научно-практической конференции «Актуальные вопросы диагностики и лечения заболеваний у детей (г. Донецк, 2018 г.); Республиканской научно-практической конференции «Актуальные вопросы педиатрии (г. Донецк, 2018 г.) республиканском Дне педиатра (г. Донецк, 2019 г.); II республиканской научно - практической конференции «Актуальные вопросы педиатрии (г. Донецк, 2019 г.); международном медицинском форуме Донбасса «Наука побеждать... болезнь» (г. Донецк, 2019 г.).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 19 печатных работ, в том числе 15 статей в научных изданиях Донецкой Народной Республики, Луганской Народной Республики, Российской Федерации, включённых в перечень ведущих рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук, на соискание учёной степени доктора медицинских наук.

Внедрение в практику результатов исследования. Основные положения диссертации внедрены в практическую деятельность лечебно-профилактических учреждений КУ «Городская детская клиническая больница № 1 г. Донецка», «Центральная городская клиническая больница №1 г. Донецка»; Республиканской детской клинической больницы г. Донецка, Республиканской детской клинической больницы г. Луганск, ГБУЗС Городская больница № 5 «ЦОЗМ и Р» г. Севастополь, а также в педагогический процесс Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького». Практические рекомендации внедрены в работу педиатрической и детской неврологической служб Донецкой и Луганской Народных Республик.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на русском языке на 375 страницах печатного текста (основной объем – 330 страниц). Состоит из введения, обзора литературы, раздела материалы и методы исследования, пяти разделов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций. Список использованной литературы включает 328 источник, в том

числе 205 – кириллицей, 123 – источников зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 13 рисунками и 24 таблицами.

РАЗДЕЛ 1

СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ И ОСТРОМ БРОНХИТЕ У ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Актуальные сведения о внебольничной пневмонии и остром бронхите у детей. Факторы, предрасполагающие к развитию заболеваний

Инфекционно-воспалительные заболевания органов дыхания (ИВЗ ОД) являются одним из наиболее актуальных разделов педиатрии и имеют, как медицинское, так и социальное значение [14; 18; 22; 144; 174; 160; 168; 202; 300].

Статистические показатели заболеваемости детей Санкт-Петербурга за последние 20 лет наблюдения свидетельствуют о неуклонно лидирующей позиции болезней органов дыхания (БОД) в структуре педиатрической заболеваемости. БОД ежегодно составляют около половины всех болезней, свойственных детскому организму. Среди ИВЗ ОД, наряду с наиболее распространёнными острым (простым) бронхитом, ввиду частого развития осложнений, тяжести течения, нередко неблагоприятного прогноза, особое занимает пневмония [85; 136; 186; 211; 221; 223; 242; 255; 271; 274; 278; 317; 326].

Ссылаясь на «форму 1» учёта сведений об инфекционных и паразитарных заболеваниях (<http://www.rospotrebnadzor.ru>), в 2014 г. среди всего населения Российской Федерации из 507 031 случая заболеваний ВП (заболеваемость 354,1 на 100 тыс. населения) на детей и подростков до 17 лет пришлось 181 313 случаев (заболеваемость 678,7 на 100 тыс. населения), из них на детей до 15 лет 171 604 случая (заболеваемость 762,3 на 100 тыс. населения). Приведённые статистические данные свидетельствуют, что заболеваемость ВП среди детей до 15 лет более чем в 2 раза превышает заболеваемость для населения в целом.

Заболеваемость пневмонией в России, по данным разных авторов, составляет 14–15 ‰, а общее число больных ежегодно превышает 1,5 млн. человек. В странах Европы данные показатели колеблются в пределах 34–40 случаев на 1 тысячу детского населения.

Пневмония встречается в различные возрастные периоды детства с различной частотой. При этом первый и самый высокий пик приходится на ранний детский и дошкольный возраст, когда пневмония диагностируется приблизительно у 40 из 1000 детей [154]. Естественно, что при такой распространённости заболевания охраняются высокие показатели, как его всевозможных осложнений, так и летальности. На сегодня заболевания органов дыхания остаются ведущей причиной смерти детей первого года жизни – 21,8 на 10 000 родившихся, и детей от 1 года до 4 лет – 55,6 на 100 000 детей этого возраста по сравнению с 2,6 на 100 000 детей в возрасте от 5 до 9 лет.

По данным информационного бюллетеня ВОЗ № 331 (ноябрь 2014 г.), пневмония является главной причиной детской смертности во всем мире. Среди причин летальности у детей до 5 лет на ее долю приходится 17,5 %, что ежегодно в мире составляет около 1,1 млн. смертельных случаев, превышая показатель смертности от малярии, кори и СПИД, вместе взятых. При этом 99 % летальных случаев от пневмонии у детей до 5 лет приходятся на слабо и средне развитые страны мира.

По данным Минздрава РФ болезни органов дыхания у детей в возрасте 0–17 лет занимают третье место в структуре причин смерти после внешних причин и пороков развития [203]. В целом показатели смертности от пневмонии по регионам РФ значительный колеблется – от 0 до 13,7 на 10 000 (в 2009 г.). В частности, по данным Самсыгиной Г.А., смертность от пневмонии (вместе с гриппом) в Российской Федерации в среднем составляет 13,1 на 100 тыс. населения [154].

В 2015 году на популяционную пневмонию (САР) приходилось 15 % смертей среди детей в возрасте до 5 лет по всему миру и 922 000 смертей в мире у детей всех возрастов [261].

За последние годы в странах с высоким уровнем экономического развития показатели смертности среди детей от ВП не превышают 10–12 %, однако в странах третьего мира летальность от пневмонии по-прежнему остаётся очень высокой [244, 317].

Нельзя не отметить ещё один важный аспект изучаемой проблемы. Следует подчеркнуть, что разнообразная респираторная патология у детей представляет собой не только медицинскую сторону проблемы, но и может иметь серьёзные социальные и экономические последствия. Известно, что ИВЗ ОД, в т.ч. ОРВИ, ведут к социальной дезадаптации ребёнка из-за ограничения возможностей к его общению со сверстниками из-за частых пропусков посещения детского учреждения «по болезни». Эта ситуация также формирует педагогические проблемы (низкая успеваемость, отставание от учебной программы и т.д.) [203].

Респираторная патология требует значительных материальных затрат, связанных как непосредственно с лечением, так и с потерей трудового времени родителями. В 95 % случаев лечение является причиной дополнительных затрат из семейного бюджета [203].

Вместе с тем, в последние годы в РФ произошло значительное снижение смертности от пневмонии детей первого года жизни: с 16,1 в 1995 г. до 2,7 в 2012 г. на 10 000 родившихся живыми, при этом, в 24 % случаев пневмония выступает не как основной, а как конкурирующей причиной смерти больных.

Безусловный практический интерес представляют сведения, содержащиеся в докладе «О состоянии здоровья населения Донецкой Народной Республики и деятельности учреждения здравоохранения в 2018 году». Согласно доклада показатель распространённости заболеваний на 10 тыс. детского населения 0–17 лет составил 17590, первичной заболеваемости – 10754,6, в сравнении с 2017 годом. Отмечается рост распространённости заболеваний на 0,6 %: 2017 год – 17491, 2018 год – 17590; показатель первичной заболеваемости составил: 2017 году – 10791,6, в 2018 году – 10754, темп снижения к 2017 году составил 0,34 %. Структура общей заболеваемости и первичной по некоторым классам заболеваний, свидетельствует о различиях в возрастных группах.

Показатель распространённости заболеваний органов пищеварения среди подростков выше на 5,6 % чем у детей 0–14 лет, костно-мышечной системы – на 119,3 %, заболеваний глаза – на 109 %, системы кровообращения – на 73 %,

заболеваний ЦНС – на 157,5 %, эндокринной системы – на 144,9 %, травм и несчастных случаев – на 38,7 %, мочеполовой системы – в 4,3 раза.

Под наблюдение педиатрической службы в 2018 году поступило 12132 детей первого года жизни, из них достигло года 11326; 88 % детей этого контингента находилось на грудном вскармливании: 24 % – до 3-х месяцев, 64 % – до 6 месяцев.

Показатель заболеваемости детей до года составил 1272,1, в 2017 году – 1332,0, т.е. ниже на 4,5%. Следует обратить внимание на то, что в структуре заболеваемости детей до года на первом месте заболевания органов дыхания – 54,7 %, на втором месте – отдельные состояния перинатального периода – 10,3 %, на третьем – заболевания крови и кроветворных органов – 4,6 %, инфекционная патология на четвёртом месте – 4,4 %, на пятом – врождённые аномалии развития – 4 %.

В структуре пролеченных детей в стационарах Республики болезни органов дыхания составили 39 % со средней длительностью лечения 8,3 дня, инфекционные заболевания – 11,4 % со средней длительностью лечения 9,7 дня, болезни органов пищеварения – 8,4 % со средней длительностью лечения 8 дней, заболевания нервной системы – 5,6 % со средней длительностью лечения 11,9 дня, расстройства психики и поведения – 1,6 % с длительностью лечения 18,6 дня, болезни глаза – 4,6 %, длительность лечения по классу 10 дней, новообразования – 1,4 % со средней длительностью лечения 15,3 дня, заболевания системы кровообращения – 1,7 % с длительностью лечения 12,6 дня, отдельные состояния перинатального периода – 4,3 % со средней длительностью лечения 10,5 дня, травмы, отравления – 5,2 % с длительностью лечения 10,5 дня, врождённые аномалии развития – 2,9 % с длительностью лечения 12,4 дня, заболевания костно-мышечной системы – 2,2 % с длительностью лечения 14,4 дня, болезни мочеполовой системы – 4 %, средняя длительность лечения 10,6 дня, болезни кожи и подкожной клетчатки – 2,2 % со средней длительностью лечения 9,9 дня.

В структуре умерших госпитализированных больных на первом месте отдельные состояния перинатального периода – 55,1 %, на втором месте врождённые аномалии развития – 15,3 %, травмы и отравления – 5,9 %, заболевания

нервной системы – 9,3 %, новообразования – 10,2 %, из них злокачественные – 7,6 %. Инфекционная и эндокринная патология по – 1,7 %, болезни органов дыхания – 0,8 %.

Среди причин младенческой смертности на 10 тысяч живорождённых, в сравнении с 2017 годом, по разделу «Болезни органов дыхания» отмечено снижение случаев с 5 до 1 случая в 2018 году.

Ряд исследователей отмечают изменение клинических проявлений болезни, а течение пневмоний у детей отличается от типичных «классических» проявлений диспропорцией между объёмом и характером поражения лёгочной ткани и показателями неспецифической реактивности организма в ответ на воспалительный бактериальный процесс в лёгких, увеличивается число рецидивирующих форм заболеваний органов дыхания. У многих больных ВП имеют место клинические проявления вторичного иммунодефицита в виде вялотекущего воспалительного процесса, повышенная склонность к ОРВИ, незначительный и кратковременный эффект от антибактериальной терапии [45; 54; 58; 67; 216; 242; 243].

Проблема ИВЗ ОД в детском возрасте, во многом обусловлена тем, что нередко они вызывают стойкие нарушения здоровья детей. Согласно литературным данным, частота развития пневмонии, тяжесть течения и прогноз во многом зависят от совокупности влияния модифицируемых и не модифицируемых факторов на организм ребёнка, социально-экономического статуса семьи ребёнка, условий инфицирования, а также от доступности медицинской помощи [154; 174; 217; 249; 263; 292].

Важно заметить, что в развитии респираторной заболеваемости существенную роль играют неблагоприятные экологические факторы. Удельная значимость часто болеющих детей (как и респираторная заболеваемость в целом) в сельской местности, где контакты менее интенсивны, обычно в 2–4 раза ниже, чем в городе. Зачастую дети проводят до 90 % времени внутри помещений, что приводит к негативному воздействию загрязнителей воздуха даже при относительно низкой их концентрации, повышенной аллергизации, склонности к ОРВИ [174].

Ещё более серьёзно воздействие пассивного курения. Табачный дым богат окисью углерода, которую гемоглобин связывает в 200 раз прочнее, чем кислород. Две трети дыма не попадает в лёгкие курильщика, рассеиваясь в окружающем воздухе, в нем содержится большая часть кадмия, никеля, вдвое больше никотина и смолистых веществ, в три раза больше 3,4-бензапирена и в 5 раз – окиси углерода, чем в части дыма, вдыхаемой курильщиком. Частота ОРЗ у детей увеличивается вместе с увеличением числа сигарет, выкуриваемых в доме. Особенно резко повышается доля часто болеющих детей при одновременном загрязнении внутри- и вне жилищного воздуха. Среди детей 3–7 лет, проживающих в «чистой» зоне города, часто болеющие составляли 19 % в некурящих семьях и 56 % – в курящих; эти показатели для района с промышленно загрязнённой воздушной средой составили 50 % и 70 % соответственно [203].

Установлено, что состояние детей при заболеваниях органов дыхания обусловлено не только влиянием инфекционного этиологического фактора, но и в каждом отдельном случае индивидуальными особенностями ребёнка, в частности, – зрелостью адаптационных механизмов, состоятельностью иммунокомпетентной системы, разнообразными преморбидным и фоновым состоянием и др. [174].

Ряд исследователей полагают, что такие компоненты грудного молока, как секреторный IgA, лактоферрин, лизоцим и др., препятствуют прикреплению пневмококков к клеткам респираторного эпителия. В ряде исследований показана более высокая частота пневмонии у детей, находящихся на искусственном вскармливании [111].

Среди многочисленных факторов, оказывающих влияние на повышенную заболеваемость внебольничной пневмонией, исследователи указывают на роль дефектов, связанных с продукцией антител. Установлено, что заболевания, при которых нарушается синтез иммуноглобулинов, сопровождаются повышенным риском развития и осложнённого течения пневмококковой пневмонии [111]. К таким заболеваниям относят врождённые иммунодефицитные состояния, сопровождающиеся недостаточностью Т - и В-лимфоцитов, дефекты системы комплемента (в частности дефицит C1, C2, C3 и C4-фракций), приобретённый

общий переменный иммунодефицит, ВИЧ-инфекцию, нефротический синдром и др., а также состояния, связанные с необходимостью проведения лучевой и/или иммуносупрессивной и цитостатической терапии (злокачественные новообразования, лейкемии, лимфомы) [118].

Нейтропении и дисфункции нейтрофилов. Риск пневмококковых инфекций в наибольшей степени повышен при первичных и вторичных нейтропениях, таких как циклическая нейтропения, медикаментозно индуцированная нейтропения, агранулоцитоз и других. Тогда как при других гранулоцитарных дисфункциях, например, при нарушении адгезии лейкоцитов, повышения частоты пневмококковых инфекций не наблюдается.

Согласно исследованиям Попковой Н.И. [145; 146], существенное влияние на течение и исход ВП оказывает сопутствующая патология. Автором установлено, что в 8,9 % случаев имело место сочетание тяжёлой ВП с конкурирующими и тяжёлыми фоновыми заболеваниями, 23 % обследованных исход предопределило молниеносное течение на фоне тяжёлой сопутствующей патологии. В целом преморбидный фон оказался отягощённым у 74,3 % больных. Примечательно, что патология ЦНС при этом зарегистрирована более чем у трети (34,6 %). Реже наблюдалась анемия (25,6 %), гипотрофия (24,4 %), недоношенность – у 14 (17,9 %), тяжёлая патология сердечно-сосудистой системы – (5,1 %) и др.

В этом свете особую значимость приобретают вопросы ранней диагностики и лечения пневмонии у детей раннего возраста, поскольку клинические проявления заболевания необходимо анализировать в сопоставлении с анатомо-физиологическими особенностями органов дыхания, со спектром наиболее часто встречающихся возбудителей и их чувствительностью к антибиотикам в различных возрастных группах пациентов.

Среди многочисленных факторов, предрасполагающих к развитию пневмонии, особенно у детей раннего возраста, исследователи рассматривают антенатальные, в частности патологическое течение беременности у матери (угроза прерывания, дефицитная анемия, гестоз 1 и 2 половины беременности [81, 191; 193; 263; 275; 285; 322], ранний перевод ребёнка на искусственное

вскармливание [191; 193; 275; 285; 292; 300], наличие сопутствующей патологии [191; 249; 263; 295,], высокий инфекционный индекс [191; 322; 224; 249; 292; 309], пассивное курение [191; 249; 251; 300; 309], дефицит витамина Д [224; 311], позднее обращение за медицинской помощью в лечебные учреждения, указания на ранее перенесённую пневмонию [285; 322], загрязнение воздуха [247], низкий социальный статус родителей [295; 309; 326] и т.п.

В свою очередь, Кондратова И.Ю. [81], среди наиболее значимых факторов риска у детей с развившейся осложнённой пневмонией, отмечает поздний гестоз, фетоплацентарную недостаточность и TORSH-инфекцию у матери, которые, по мнению автора, потенцируют выраженные нарушения фетоплацентарного метаболизма, процессов дозревания и активации сурфактанта. Примечательно, что и антенатальная патология существенно чаще, в 3 раза, регистрируется у больных с пневмонией, нежели у детей в общей популяции. Согласно суждениям автора, отмеченные факторы увеличивают частоту преждевременных родов, рождение детей с малой массой тела, тяжёлым респираторным дистресс-синдромом, требующим введения сурфактанта и проведения искусственной вентиляции лёгких.

Примерно в половине случаев, по данным анамнеза, Кондратова И.Ю. [81], у детей с осложнённым течением пневмонии констатировала сочетание патологии беременности и патологического течения родов у матери. Возникающая в подобных условиях хроническая гипоксия достоверно чаще определяет развитие интранатальной асфиксии плода и, соответственно, ведёт к более частому применению первичной реанимации новорождённых в родильном зале, пролонгированию искусственной вентиляции лёгких и оксигенотерапии.

В целом, результатом действия перечисленных негативных факторов, следует считать статистически значимо большую частоту регистрации на догоспитальном этапе у детей с осложнённой пневмонией, сопутствующего перинатального гипоксически-ишемического поражения ЦНС, бронхолёгочной дисплазии, задержку темпов психомоторного развития [6; 49; 61; 107]. Возникающие в подобных условиях у детей сопутствующие тканевая гипоксия и

метаболические расстройства могут в определённой мере объяснить более частое развитие у них пневмонии, в т.ч. с осложнённым течением.

Среди других видов сопутствующей патологии, предрасполагающих к развитию пневмонического процесса у детей исследователи также рассматривают отягощённый аллергический анамнез [191], высокий инфекционный индекс [191; 322; 249; 292; 309], высокую частоту очагов хронической инфекции [191; 249; 295], разнообразные функциональные расстройства. В частности, Чорномидз И.Б. [191], у 60 % детей с ВП констатировала наличие сопутствующей патологии, где преобладали дискинезия желчевыводящих путей и анемия (36 %), клинические проявления атопии (42,5 %).

Подводя итоги, связанные с толкованием модифицирующих факторов риска развития ВП у ребёнка первых лет жизни, следует назвать перинатальное повреждение ЦНС, внутриутробные инфекции, гипотрофию 2–3 степени, врождённые пороки развития, особенно сердца и крупных сосудов, бронхолёгочную дисплазию и др. Немалое значение среди рассматриваемых факторов отводится иммунокомпрометированным пациентам, невозможности адекватного ухода и выполнения всех врачебных предписаний в домашних условиях (социально неблагополучные семьи, плохие социально-бытовые условия проживания, в т.ч. общежития, поселения беженцев, вынужденных переселенцев и т.п., религиозные воззрения родителей и т.п.) и другие модифицирующие факторы социального плана.

Согласно современным воззрениям – пневмония – это острое инфекционное заболевание, различное по этиологии (преимущественно бактериальное), характеризующееся очаговыми поражениями лёгких с внутриальвеолярной экссудацией, что проявляется выраженными в различной степени интоксикацией, респираторными нарушениями, локальными физикальными изменениями со стороны лёгких и наличием инфильтративной тени на рентгенограмме грудной клетки [31].

Следует заметить, что с 2011 года ВП включена в перечень инфекционных и паразитарных заболеваний, подлежащих регистрации и государственному учёту в

Российской Федерации, а статистические показатели заболеваемости вносятся Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека в «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» [31].

В 2013 году Министерством здравоохранения Российской Федерации были приняты новые стандарты медицинской помощи при пневмонии и «Порядок оказания медицинской помощи населению по профилю «пульмонология»». Учитывая высокую медико-социальную значимость заболевания, с 2014 года в Национальный календарь профилактических прививок России включена вакцинация против пневмококковой инфекции. В связи с вышесказанным назрела необходимость пересмотра ряда позиций, относительно ВП у детей и создание нового экспертного документа, отражающего современные клинические рекомендации [31].

В соответствии с протоколами лечения внебольничной пневмонии у детей, в Российской Федерации пневмония определяется как «острое инфекционное заболевание лёгочной паренхимы, диагностируемое по синдрому дыхательных расстройств и/или физикальным данным, а также инфильтративным изменениям на рентгенограмме» [31]. Основная масса пневмоний (77–83 %), отвечающих этому определению, имеет бактериальную этиологию, хотя в части случаев они развивается на фоне ОРВИ, играющих роль предрасполагающего фактора. Подобный подход позволяет исключить вирусные поражения нижних дыхательных путей (бронхит, бронхиолит), не требующих назначения антибиотиков.

Деление пневмоний на внебольничные (развившиеся дома) и внутрибольничные (нозокомиальные, госпитальные, развившиеся в стационаре), отличающиеся по этиологии, требует дифференцированных терапевтических подходов [31].

Учитывая направленность изучаемой нами проблемы, необходимо представить, в соответствии с протоколами лечения внебольничной пневмонии у детей в Российской Федерации, критерии оценки степени тяжести заболевания.

Так, очень тяжёлая пневмония характеризуется наличием центрального цианоза и других признаков выраженной дыхательной недостаточности, нарушением сознания, отказом ребёнка от питья.

Тяжёлая пневмония характеризуется отсутствием жизнеугрожающих симптомов, но наличием втяжений уступчивых мест, преимущественно в нижней части грудной клетки в акте дыхания, а у грудных детей – кряхтящим дыханием, раздуванием крыльев носа.

Неосложнённую пневмонию констатируют в случаях отсутствия описанных выше признаков, однако, при наличии у ребёнка одышки (≥ 60 в 1 минуту у детей до 2 мес; ≥ 50 в 1 минуту от 2 месяцев до 1 года; ≥ 40 в 1 минуту от 1 года до 5 лет) и / или классических физикальных симптомов в виде укорочения перкуторного звука, ослабленного или бронхиального дыхания, крепитации или мелкопузырчатых хрипов над участком поражённого лёгкого. При этом учитывается, что одышка обусловлена не обструктивным синдромом, а ее отсутствие не исключает пневмонии. Подобный диагностический алгоритм имеет чувствительность и специфичность выше 95 %. Наличие бронхиальной обструкции (свистящего дыхания – wheezing), с высокой вероятностью исключает типичную внебольничную пневмонию и встречается изредка при атипичных формах и внутрибольничном заражении.

Среди ведущих причин неблагоприятного исхода пневмонии у детей следует рассматривать, прежде всего, позднюю диагностику и неадекватную антимикробную терапию. Оптимально подобрать антибиотик для лечения пневмонии возможно при идентификации возбудителя. Однако в настоящее время экспресс-методы недостаточно надёжны и не всегда доступны [7]. Результаты работ последних лет свидетельствуют, что точность эмпирического выбора противомикробного препарата может быть весьма высокой (80–90 %) [7].

Как правило, лечение больных детей с лёгкими и среднетяжёлыми формами заболеваний осуществляется амбулаторно. При развитии осложнений или нозокомиальном инфицировании на первый план среди этиологически значимых агентов выступают грамотрицательные микроорганизмы (*Klebsiella pneumoniae*,

Pseudomonas aeruginosa, *Acinetobacter* spp. и др., нередко резистентные к большинству антибиотиков [4; 12].

При исследовании бактериальной флоры, вызывающей пневмонию, у детей из домов ребёнка, выявлены *Streptococcus pneumoniae* (63,6 %), *S. aureus* (31,8 %), *Haemophilus influenzae* (13,6 %), *Klebsiella pneumoniae* (9,0 %), *Pseudomonas aeruginosa* (9,0 %) и др. [19].

Изучение спектра современных пневмотропных возбудителей, вызывающих воспаление лёгких в раннем возрасте, свидетельствует об отчётливом преобладании *Streptococcus pneumoniae* и, реже – *H. Influenzae* [93; 119; 105; 111; 207; 240]. В частности, у детей старше 6 месяцев преобладающим возбудителем ВП является пневмококк, частота регистрации которого составляет от 35 до 80 % [23; 105; 119; 147; 174; 233; 291; 327]. При этом ряд из этих исследователей, описывая некоторые особенности ВП у детей в возрасте от 6 месяцев до 5 лет, также отмечает, что в большинстве случаев (70–80 %) возбудителем пневмонии в этом возрасте является пневмококк. Из пунктатов лёгкого пневмококк часто высевают вместе с бескапсульной гемофильной палочкой, что мнению авторов, обуславливает развитие осложнений деструктивного характера.

Получены данные, свидетельствующие о том, что колонизация слизистых оболочек носоглотки пневмококком приводит к активации синтеза антикапсулярных IgA у детей дошкольного возраста вне зависимости от вакцинального статуса ребёнка в отношении пневмококка [46]. Большинство исследователей пришло к заключению, что скорость колонизации слизистых оболочек носоглотки у детей снижается с возрастом.

Наиболее высокая скорость колонизации носоглотки пневмококком у детей в развитых странах характерна для младенцев и детей младшего возраста, посещающих детские учреждения, при этом уровень колонизации достигает 90 % [47; 48; 49; 50]. Другим фактором, влияющим на уровень колонизации носоглотки пневмококком, авторы считают часто переносимые вирусные инфекции у детей младшего возраста, посещающих детсады [50; 51; 52].

В этой связи, сочетание таких факторов, как ранний детский возраст, несоблюдение правил личной гигиены, частые острые вирусные инфекции дыхательных путей, посещение детьми детских дошкольных учреждений, объясняет возможность беспрепятственной передачи *S. pneumoniae* от ребёнка к ребёнку и от ребёнка к родителю, а сами детские учреждения «превращаются» в очаг высокого носительства пневмококка, в том числе и устойчивых к антибиотикам штаммов.

Принимая во внимание факт того, что в детских сообществах наблюдается наиболее высокая частота носительства и теснота общения, именно эта возрастная группа является основным резервуаром и вектором горизонтальной диссеминации пневмококков. В связи с этим одна из стратегий, направленная на предотвращение пневмококковых инфекций нацелена на профилактику носительства, особенно у детей [53].

Пневмококковую пневмонию совершенно обоснованно называют проблемой детей раннего возраста, так как пик носительства пневмококка отмечается в раннем детском возрасте до 2 лет, при этом носительство пневмококка в закрытых учреждениях достигает 50 %.

Важно заметить, что пневмококковые заболевания принято разделять на инвазивные и неинвазивные. Характеристика пневмококковой инфекции широко представлена учёными из Европы и Северной Америки, в регионах, где развита система эпидемиологического надзора. Данных о распространённости и клинической характеристике инвазивных заболеваний пневмококковой этиологии в странах Азии, в России существенно меньше. Известно, что при инвазивных формах пневмококковой инфекции возбудитель определяется в жидкостях и тканях организма, стерильных в нормальных условиях, например, кровь, цереброспинальная жидкость, плевральный экссудат. К таковым относят менингит, пневмонию с бактериемией, септициемией, септический артрит, остеомиелит, перикардит, эндокардит. К неинвазивным формам (или мукозальным заболеваниям) пневмококковой инфекции относятся «небактериемическая» пневмония, когда отсутствует возбудитель в крови, острый средний отит, синусит.

При этом инвазивные пневмококковые заболевания чаще встречаются у детей раннего возраста, что объясняется особенностями иммунного ответа [14]. В возрасте от 2 месяцев до 2 лет, когда происходит снижения уровня материнских антипневмококковых антител и ребёнок способен самостоятельно отвечать на Т-независимые антигены, дети остаются высоковосприимчивы к инкапсулированным бактериям, в первую очередь к пневмококку [17].

Важно заметить, что среди детей раннего возраста преобладают резистентные штаммы, что делает данную популяцию опасным резервуаром инвазивной пневмококковой инфекции [8]. Примерно у каждого десятого (7–10 %) ребёнка заболевание вызывает гемофильная палочка, тип b и представители семейства *Neisseriaceae*, в частности *Moraxella catarrhalis* [258; 327].

У детей во всем мире, независимо от географического положения, чаще всего в носоглотке выявляют серотипы 6A, 6B, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F [14].

По данным Л.И.Чернышовой и соавт. (2014) общая частота носительства пневмококка среди детей в возрасте от 6 месяцев до 5 лет в Украине составила 50,4 %: у «домашних» детей – 37,3 %, у детей, посещающих дошкольные учебные заведения дневного пребывания – 60,9 %, у детей из учреждений с круглосуточным пребыванием – 95,6 % [10].

Установлено, что длительность носительства напрямую зависит от возраста (более длительное у детей младшего возраста), и серотипа пневмококка, а также может быть обусловлена такими факторами, как приём антибиотикотиков, иммунный статус, сопутствующие заболевания и др. [10].

У детей пневмококки элиминируются со слизистых оболочек в среднем в течение месяца, но могут сохраняться на длительный срок (до 3 месяцев и более). Элиминация пневмококка у детей первого года жизни происходит, в среднем, через 4 месяца [11; 12; 13].

Примечательно, что после 2-х лет жизни среди детей снижается не только частота пневмококкового носительства, но и доля «детских» серотипов в его структуре. В отличие от «детских», такие серотипы как 1, 5, 7F и 12 колонизируют

слизистую носоглотки нечасто и непродолжительно. Тем не менее, данные серотипы могут стать причиной инфекций и даже эпидемических вспышек [14; 15].

Согласно международной диагностической схеме, разработанной в Дании (Statens Serum Institut), сформировано 46 групп антигенно-родственных серотипов с номерами от 1 до 48 (номера 26 и 30 в данной классификации не используются), демонстрирующих перекрёстную реактивность.

Не все серотипы являются одинаково патогенными, большинство пневмококковых инфекций связано с ограниченным числом серотипов. До начала использования пневмококковых конъюгированных вакцин, по всему миру преобладали представители примерно 10 серогрупп/серотипов пневмококка. Это, прежде всего серогруппы 1, 3, 6, 14, 19 и 23 [127].

Наиболее вирулентными серотипами, которые чаще других вызывают тяжёлые пневмонии с плевритом и деструкцией, принято считать серотипы 1, 3, 5 и 14 [128]. Кроме того, серотипы 1 и 5 нередко опосредуют вспышки пневмококковых инфекций, главным образом в развивающихся странах, и потому получили название «эпидемических» [129].

Различия в генетической организации серотипов частично объясняют ряд клинических феноменов, связанных с тем, что частота встречаемости различных серотипов зависит от времени, локализации инфекции, возраста, географического местоположения.

Среди пневмококковых инфекций пневмония рассматривается как одна из наиболее частых и в тоже время тяжёлых инфекций. Она может манифестировать как долевая пневмония или, реже, как бронхопневмония. Достаточно заметить, что примерно 4 млн. случаев внебольничной пневмонии регистрируются в США ежегодно. Ввиду того, что внебольничная пневмония, как правило, требует госпитализации, возникают предпосылки для формирования госпитальных штаммов пневмококков среди пациентов разных возрастных групп.

Плевральный выпот фиксируется более чем у 40 % пациентов, в большинстве случаев купируется медикаментозно. Только у 2 % пациентов развивается эмпиема, которая может стать осумкованной, толстостенной и фибринозно-гнойной.

Наиболее часто она ассоциируется с *S. pneumoniae* серотипа 1. Абсцесс лёгких, вызванный *S. pneumoniae*, у взрослых встречается редко, чаще он встречается у детей. Серотип 3 является распространённым возбудителем, однако могут быть вовлечены и другие серотипы пневмококков.

Сложности этиологической верификации инвазивных пневмококковых инфекций учёные объясняют отсутствием рутинной практики взятия крови для посева у детей с предположением о бактериемии и менингите в сочетании с лечением антибиотиками до взятия биоматериала с целью микробиологического исследования. Однако даже ограниченное число изолятов демонстрирует лидерство серотипов 19F (25 %) и 14 (19 %) при инвазивных инфекциях в странах постсоветского пространства, как и в других странах в довакцинальную эру [129].

К особенностям пейзажа пневмококков в России следует отнести сравнительно высокую долю серотипа 3 (до 10 %) [132]. В 1980–1990-х гг. этот серотип часто выявлялся при осложнённой пневмонии (эмпиемы) у детей [131].

Среди штаммов, вызывающих пневмонии также отмечаются некоторые особенности. У детей в возрасте до 5 лет преобладают серогруппы 3, 4, 6, 9, 14, 19, 23, а среди взрослых – 3, 4, 6, 7, 8, 9, 19 [115]. Распространение серогрупп 3, 6, 7, 19, 23, 14 и 18 среди детей с пневмококковыми инфекциями дыхательных путей в странах постсоветского пространства было отмечено и другими исследователями.

Были получены данные о том, что распространённые среди носителей серогруппы чаще всего вызывают пневмонию у детей раннего возраста, тогда как штаммы, не выявляемые у носителей, обуславливают пневмонию одинаково часто во всех возрастных группах. Так, у детей до 3 лет преимущественно выделялись пневмококки серогрупп 6 и 19, а в более старшем возрасте – серогрупп 1, 3, 11, 18, 37, причём пневмококки 6 и 19 серогрупп составляли 30% всех выделенных штаммов у здоровых детей дошкольного возраста [134; 135].

Неосложнённые формы острой пневмонии в странах Восточной Европы чаще вызывают пневмококки сероваров 15, 18, 21, 23, 34, 37 и 42 [142], а осложнённые формы – 21, 3, 5, 14 и 4, 7, 10. Наиболее тяжело, с развитием

деструктивных процессов в лёгочной ткани протекают пневмонии, вызванные типами 3, 9, 12, 14 [142].

При инфекциях, вызванных 1, 6 и 9 серотипами пневмококка, деструктивные процессы в лёгочной ткани развивались в 20 % случаев, а в 60,6 % случаев их связывали с сероварами 3, 5 и 14.

Среди механизмов, определяющих вирулентность пневмококка, исследователи называют структуры микроорганизма, осуществляющие адгезию, утилизирующие питательные вещества, выполняющие функцию транспортёров протеаз, ответственные за уклонение от защитных факторов хозяина и факторы с неизученными функциями [14; 15].

В свою очередь, к основным факторам, определяющим вирулентность пневмококков, относят капсулу, нейраминидазы, пневмолизин, поверхностно-расположенные холинсвязывающие протеины, фосфорилхолинэстеразу, пневмококковый аутолизин, гиалуронидазу, пептидогликан N-ацетилглюкозаминдезацетилазу. Наряду с представленными факторами вирулентности, авторы учитывают также возможность фазовых вариаций пневмококков и роль транспорта железа [10].

Характерной чертой большинства патогенных штаммов *S. pneumoniae*, является наличие полисахаридной капсулы. Капсульные полисахариды состоят из повторяющихся единиц олигосахаридов и для большинства из них известна точная химическая структура. Несмотря на то, что пневмококковый капсульный полисахарид не обладает прямым токсическим действием, именно он является одним из основных факторов вирулентности микроорганизма. Действительно, роль капсулы в патогенезе пневмококковых инфекций сложно переоценить. В ряде исследований показано, что во время инфекционного процесса капсула определяет блокирование фагоцитоза пневмококков полиморфноядерными лейкоцитами и макрофагами, в результате чего наблюдается внеклеточное размножение микроорганизмов [122; 123].

Поскольку пневмококки, как известно, имеют 93 антигенных серотипа, синтез антикапсулярных антител сероспецифичен и протектирует от заражения только конкретно этим серотипом или серогруппой [126].

Роль капсулы, как одного из важнейших факторов вирулентности пневмококков подтверждается тем фактом, что защита от развития пневмококковой инфекции может быть достигнута только за счёт достаточного уровня капсульных специфических антител [126].

Генетически серотипы пневмококка существенно различаются. Поскольку капсулярные различия серотипов связаны с распространённостью, склонностью вызывать инвазивное заболевание и даже летальные исходы, то каждый серотип теоретически можно рассматривать как отдельный возбудитель [24].

S. pneumoniae является ведущим возбудителем ВП, однако лишь небольшое число случаев пневмококковой инфекции может быть подтверждено традиционными методами диагностики. Более того, различия в патогенности серотипов *S. pneumoniae* позволят объяснить особенности клинического течения, тяжести ВП, а также являются необходимым фактором для изучения и оценки преимуществ современных поливалентных пневмококковых вакцин.

Рассматривая роль нейраминидазы в качестве одного из факторов, определяющих вирулентность пневмококка, следует заметить, что все клинически значимые штаммы микроорганизма продуцируют, как минимум одну нейраминидазу. Основной механизм повреждающего действия нейраминидазы обусловлен возможностью данного фермента отщеплять терминальные остатки сиаловых кислот от гликолипидов, гликопротеинов и олигосахаридов на поверхностях эукариотических клеток и в жидкостях. В результате происходит «оголение» поверхностных рецепторов клеток для пневмококковых адгезинов, что и определяет тесный контакт возбудителя с органом мишенью [151].

Особого внимания среди изучаемых факторов вирулентности пневмококка заслуживает пневмолизин. Являясь цитоплазматическим белком, он продуцируется всеми серотипами пневмококков. Пневмолизин связывается на

мембранах эпителиальных клеток с холестерином, с последовательным формированием трансмембранных пор и повреждением клеточных мембран.

Установлено также цитолитическое действие пневмолизина на клетки реснитчатого эпителия, что ведёт к нейтрализации его активности. Кроме того, пневмолизин разрушает альвеолярные эпителиальные клетки и повышает капиллярную проницаемость, создавая условия для проникновения пневмококка в кровь и через гематоэнцефалический барьер [154; 155].

Известно, что пневмолизин усиливает хемотаксис нейтрофилов в очаг воспаления на ранних стадиях заболевания и лимфоциты на более поздних этапах пневмонического процесса. Под действием пневмолизина происходит прямая активация системы комплемента путём связывания с Fc-фрагментом антител. Экспрессия пневмолизина пневмококками снижает уровень сывороточного комплемента и опсоническую активность сыворотки.

Важно и то, что продукция пневмолизина стимулирует макрофаги к продуцированию флогогенных цитокинов, прежде всего ФНО- α , а также активирует продукцию макрофагами оксида азота [154; 155].

Характеризуя поверхностно-расположенные холинсвязывающие протеины, как ещё одного из факторов, определяющих вирулентность пневмококка, необходимо отметить, что именно с их действием сопряжена адгезия данных патогенов. К этим протеинам относятся пневмококковый поверхностный адгезина А, пневмококковые поверхностные антигены А и С, а также холин-связывающие протеины, которые обеспечивают связь между микроорганизмом и рецепторами эпителиальных клеток.

Показано, что пневмококковый поверхностный адгезина А обнаруживается в слизи респираторного тракта, где он связывается с лактоферрином и железосвязывающем гликопротеином в случаях низкого уровня свободного внеклеточного железа, недостаточного для роста пневмококков. В этой связи, преодоление пневмококком подобного дефицита рассматривается исследователями как потенциальный механизм вирулентности с целью колонизации слизистых оболочек респираторного тракта [160].

Пневмококковый гистидинсодержащий протеин А представляет собой белок с предполагаемой протеолитической активностью в отношении компонента С3 комплемента, а, недавно открытое новое семейство пневмококковых гистидиновых протеинов PhtA, PhtB, PhtD и PhtE, представляют собой гомологичные поверхностные протеины, также обеспечивающие вирулентность возбудителя.

Важно заметить, что согласно исследованиям Давидчук Г.Н. [40, 42, 43], все пневмотропные возбудители, особенно пневмококк, отличаются наличием антикомплементарной, антилизосимной и антиглобулиновой активности.

Сергеева Е.В. и Петрова С.И. [160], изучали роль *S. pneumoniae* в этиологии ВП у 157 детей в возрасте от 3 месяцев до 18 лет, госпитализированных в пульмонологическое отделение. При этом в лаборатории отдела молекулярной микробиологии и эпидемиологии ФГБУ «НИИДИ ФМБА» для верификации пневмококковой инфекции проводилась скрининговая детекция генов *lytA* (кодируют фермент аутолизин) и *cpsA* (регулирует процессинг сборки и транспортировки компонентов полисахаридной капсулы) в крови с последующим серотипированием методом ПЦР.

Исследование показало, что дети с ВП в возрасте до 5 лет составили 48 %, что оказалось больше, чем в других возрастных группах. Чаще болели ВП дети, посещающие детские дошкольные учреждения/школы. ДНК *S. pneumoniae* в крови определена у 54 детей из 157 обследованных (34 %). То есть у 34 % пациентов, поступивших в стационар, была выявлена бактериемия, что позволяло отнести их к инвазивным пневмококковым инфекциям.

В этом свете нельзя не отметить проблему резистентности пневмококков к антимикробным препаратам, формирующуюся в последние годы [2; 5; 23; 64; 77; 111; 207; 119; 226; 232; 263], при этом рост резистентности *S. pneumoniae* отмечен во многих странах. Так, по данным об устойчивости к β -лактамам, составляющим основу терапии пневмококковых инфекций, в Азии число штаммов пневмококков, резистентных к пенициллину составляет 47 %, в Северной Америке – 46 %, в Южной Америке – 35 %, в Европе – 19 % [218; 259].

В Европе наряду со странами с высоким уровнем устойчивости (Испания – 38 %, Португалия – 18 %) есть государства, где доля пенициллинрезистентных пневмококков по-прежнему остаётся низкой, например, Германия, Исландия и Нидерланды – 2,2 и 1 %, соответственно [303].

Следует заметить, что среди молекулярных механизмов наблюдаемой длительной устойчивости *Streptococcus pneumoniae* к β -лактаму в качестве основного механизма резистентности признаны изменения в ферментах-мишенях пенициллинсвязывающих белков [254]. В свою очередь это послужило эффективному использованию при ВП у детей ингибитор-защищённых антибиотиков [2; 51; 106; 208; 235].

Мутации в RBP, которые придают пониженную аффинность к β -лактамам, были идентифицированы у лабораторных мутантов и клинических изолятов и документируют поразительную изменчивость сайтов, вовлечённых в этот фенотип. В то время как точечные мутации отобраны в лаборатории, клинические изоляты отображают мозаичную структуру затронутых генов RBP, результат межвидового переноса генов и событий рекомбинации. В зависимости от селективного β -лактама, различные комбинации генов RBP и мутаций внутри участвуют в придании устойчивости, а также, что небезинтересно, в генах не-RBP [254; 296].

Важным представляется и то, что *Streptococcus pneumoniae* продемонстрировал удивительную способность адаптироваться в эпоху конъюгированных вакцин. В частности, сообщается об увеличении заболеваемости ВП серотипом 35В и появлении клона с множественной лекарственной устойчивостью [296; 305], подчеркивают ограничения пневмококковых вакцин, нацеленных на капсулу полисахарида.

Пристальное внимание к изучению ВП во всем мире за последние десятилетия позволило отследить доминирующую роль тех или иных этиологически-значимых бактериальных и вирусных возбудителей заболевания, раскрыть ранее неизвестные вопросы патогенеза, существенно оптимизировать диагностическую и лечебную тактику. С начала XXI столетия международные программы по мониторингу резистентности свидетельствуют о значительных

возрастных различиях в удельной значимости штаммов *S. pneumoniae* со сниженной чувствительностью к пенициллинам [240; 245; 253; 266].

В мультицентровом исследовании при анализе 143 штаммов пневмококка у детей в возрасте до 5 лет, посещающих детские сады, не было выявлено носительства пенициллин резистентных пневмококков. В то же время у сверстников из детских домов при анализе 163 штаммов пневмококка частота выделения пенициллин резистентных пневмококков составила 17,5 %.

Также в последние десятилетия во всем мире наблюдается тенденция к росту устойчивости пневмококков к макролидам [229; 240; 281; 298; 302]. Препараты данной группы также составляют основу терапии инфекций, вызываемых *S. pneumoniae*, особенно в педиатрии и при гиперчувствительности к β -лактамам.

В России наблюдается следующая структура резистентности клинических штаммов пневмококков к антимикробным препаратам β -лактамы антибиотик сохраняют высокую *in vitro* активность в отношении пневмококков: нечувствительность (частота умеренно резистентных и резистентных штаммов) к амоксициллину и амоксициллину/клавуланату составляет 0,5 %, к цефотаксиму и цефепиму – 2 %, к пенициллину – 9 %. Устойчивость к макролидам (эритромицину, азитромицину, кларитромицину, мидекамицину, мидекамицина ацетату, спирамицину) составляет от 2 до 6 %. Хлорамфеникол, клиндамицин и рифампицин также сохраняют относительно высокую активность: нечувствительные штаммы составляют 5,2 и 1 %, соответственно. Не выявлено резистентности к левофлоксацину и ванкомицину. Самый высокий процент нечувствительных штаммов (27 и 33 % соответственно) отмечен к тетрациклину и ко-тримоксазолу. Полирезистентность у пневмококков (устойчивость к 3 и более классам препаратов) встречается в 8 % случаев [32; 119].

Естественно, что сформировавшиеся характеристики современного *S. pneumoniae* не смогли не сказаться на особенностях клинической симптоматики и характере течения воспаления лёгких у детей, как одного из проявлений пневмококковой инфекции. С другой стороны, – чётко определить особенности течения пневмококковой пневмонии достаточно сложно, так как убедительно

идентифицировать возбудителя возможно только в условиях пневмонического процесса, протекающего с бактериемией или эмпиемой [32; 119]. При этом в случаях с эмпиемой обнаруживают серотипы 1, 19А, а 3 [62].

Вместе с тем, многие исследователи подчёркивают, что т.н. крупозная или долевая пневмония является классическим инфекционно-воспалительным заболеванием лёгочным заболеванием, вызванным пневмококком [32; 119].

Это подтверждает и тот факт, что у детей, вакцинированных ПКВ 7, заболеваемость крупозной пневмонией сократилась на 63% в сравнении с невакцинированными детьми.

Высокая лихорадка, слабость, продуктивный кашель, одышка и боль в груди рассматриваются как наиболее характерные симптомы крупозной пневмонии у детей старшего возраста. Лихорадка и кашель отмечаются у 90 % и 70% больных, соответственно. Нередко пациенты жалуются на сильные боли в животе, особенно в случаях локализации процесса в нижних долях. При этом боль в грудной клетке регистрируется у 10–50 % больных [56].

Пневмококковая пневмония с бактериемией обычно протекает более тяжело, чем небактериемическая, чаще сопровождается образованием долевых инфильтратов. При этом плевральный выпот отмечается у 40 % пациентов, причём в 10 % случаев количество жидкости значительное, у 2 % больных развивается эмпиема плевры [60]. Авторы подчёркивают, что и при относительно небольшом количестве плеврального выпота может наблюдаться затяжная, до 3-х недель, лихорадка [56].

В последнее время сообщают об увеличении частоты случаев гемолитико-уремического синдрома, ассоциированного с пневмококковой пневмонией и бактериемией. В период между 1997 и 2009 годами в Северной Америке зарегистрировано 37 случаев такого осложнения [65]. Пневмония в подобных случаях протекала тяжело с бактериемией, половина больных нуждалась в интубации трахеи, механической вентиляции лёгких или видеоассистированной торакоскопической хирургии. В 92 % случаев развития гемолитико-уремического синдрома выделяли серотипы, включённые позднее в состав ПКВ 13 [66].

Среди особенностей пневмококковой пневмонии у детей раннего возраста исследователи отмечают возможность появления менингеальных симптомов в случаях образования верхушечных воспалительных инфильтратов [56].

Пневмококковая пневмония характеризуется высокой лабораторной активностью в виде выраженного лейкоцитоза, высокого уровня СРБ [57].

В то же время рентгенологическая картина при доказанной пневмококковой этиологии пневмонии может быть различной: от массивных долевого инфильтратов до умеренных интерстициальных и перихилярных изменений [57].

В структуре пневмоний, сопровождающихся образованием лёгочных инфильтратов, пневмококк является преобладающим патогеном [58]. При пневмониях, рентгенологически проявляющихся мелкоочаговой инфильтрацией, интерстициальными и перихилярными изменениями, роль пневмококка остаётся до конца невыясненной.

Этиологическая экспресс-диагностика пневмоний пока мало информативна, поскольку практически все возбудители (вирусы, типичные и атипичные бактерии) и их антигены могут присутствовать в дыхательных путях у здоровых носителей [18; 31]. Между тем, метод бактериоскопии является обязательным методом экспресс-диагностики. Гемокультура при пневмококковой пневмонии даёт положительный результат не более чем в 10 % случаев [63]. Более часто (до 40 %) положительны посевы плеврального экссудата. Некоторые исследователи подчёркивают, что идентификация возбудителя у детей с пневмонией остаётся сложной задачей и, в рутинной практике не требуется. Важным диагностическим подспорьем при пневмококковой пневмонии может быть определение уровня С-реактивного белка и прокальцитонина в крови [63].

Наряду с этим, согласно клиническим рекомендациям [52; 76; 64], бактериоскопию мазка мокроты, окрашенного по Граму и исследование культуры мокроты, рекомендуется проводить у госпитализированных детей во всех случаях отделения мокроты. До посева в лаборатории исследуется мазок доставленного материала, окрашенный по Граму. С учётом цитологических критериев он обладает чувствительностью 50–60 % и специфичностью – 80 %. Неинформативные образцы

(≥ 10 клеток плоского эпителия и ≤ 25 сегментоядерных нейтрофилов при низком разрешении – $\times 100$) не подлежат бактериологическому исследованию: исследуемый образец представляет собой содержимое ротовой полости или носоглотки. При гнойном характере мокроты окраска по Граму позволяет поставить предварительный этиологический диагноз в 80% случаев [26].

В идентификации причинно-значимого возбудителя имеют значение не только методы, исследуемый материал и качество расходных материалов, но и соблюдение правил взятия материала на исследование, хранения и доставки его в лабораторию.

Основным методом диагностики признан классический бактериологический анализ мокроты. Чувствительность и специфичность метода составляет около 50 %. Существенный недостаток – позднее получение результатов (через 3–4 суток от забора материала).

Бактериологический анализ мазков из носо- и ротоглотки для этиологической диагностики ВП малоинформативен из-за значительного числа, как ложноположительных, так и ложноотрицательных результатов.

Для идентификации бактерий, выделенных в чистой культуре большие перспективы, имеют спектральные методы изучения целых бактериальных клеток и их основных компонентов. Разработана простая и точная технология масс-спектрометрической идентификации любых видов микроорганизмов и грибов в течение нескольких минут (MALDI-TOF MS).

Каждый полученный образец плеврального экссудата рекомендуется направлять на бактериологический анализ (бактериоскопия мазка, окрашенного по Граму и культуральное исследование). Также целесообразно проведение ПЦР-диагностики и определение антигенов пневмококка в плевральной жидкости [15; 16].

При оценке результатов бактериологического исследования диагностическое значение имеет обнаружение пневмотропных бактерий в количестве – $\lg 6$ в мокроте или $\lg 4$ в БАЛ. Достоверным является высеив возбудителя из крови и плеврального экссудата. Важно, чтобы бактериологические исследования крови,

мокроты, плеврального экссудата необходимо проводить до начала антибактериальной терапии.

Из числа иммунологических методов диагностики рекомендуются методы, направленные на обнаружение бактериального антигена и/или антител возбудителя. В частности, предлагается метод латекс-агглютинации с чувствительностью до 70 % и специфичностью – более 90 %, который применяют для обнаружения пневмококкового антигена в плевральной жидкости, а также для серологического типирования выделенных из биоматериала штаммов микроорганизмов.

Метод иммуноферментного анализа рекомендуется применять преимущественно для оценки нарастания титров антител к вирусам и для выявления острофазовых специфических антител к атипичным возбудителям. Исследование нецелесообразно широко использовать в клинической практике для выявления специфического иммунного ответа при пневмонии, в связи с ранней выпиской пациентов (до 10–14 дня).

В тоже время метод иммунохроматографического анализа рекомендуется использовать для выявления антигенов гемолитического стрептококка групп А и В, MRSA, вирусов.

В свою очередь, методы ПЦР позволяют выявлять и идентифицировать бактерий без выделения чистых культур, характеризуются высокой диагностической точностью и особенно важны для выявления атипичных бактерий (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*) и респираторных вирусов. Для анализа используют мазки со слизистых оболочек, трахеальный аспират, мокрота, кровь [15; 16; 24].

Важно заметить, что исследование мокроты или трахеального аспирата предпочтительно, т.к. положительный результат ПЦР на один из атипичных возбудителей позволяет считать этиологию установленной. Отсутствие условий получить мокроту или трахеальный аспират допускает возможность исследовать мазок из носо- и ротоглотки. При этом полученный положительный результат позволяет считать этиологию пневмонии лишь предположительно.

В свою очередь, полученный отрицательный результат ПЦР при исследовании мазков следует трактовать осторожно, особенно, при длительности заболевания более 2-х недель в момент обследования [28]. Ряд исследователей подчёркивает, что недостаток ПЦР обусловлен невозможностью дифференцировать живого возбудителя от погибшего, что может приводить к ошибкам в интерпретации положительных результатов ПЦР при контроле эффективности лечения больного.

Естественно, что неуклонный рост антибиотикорезистентных бактериальных штаммов в этиологической структуре пневмоний, истощение потенциала антибактериальной терапии повышают значение лекарственных средств в лечении пневмоний, действие которых направлено на нейтрализацию факторов вирулентности, причинно-значимых бактериальных агентов [2; 9; 35; 97; 154; 174]. Среди медикаментозных способов контроля инфекционного процесса при помощи подавления бактериальных факторов вирулентности выделяют: ингибирование продукции бактериальных факторов вирулентности, нейтрализацию факторов вирулентности, блокировку рецепторов, распознающих факторы вирулентности [2; 5; 97].

В подобных условиях основой лечения ВП является антимикробная терапия, стратегия которой относится к числу сложных и до конца ещё не решённых вопросов современной детской пульмонологии. Особо это касается лечения детей, находящихся по поводу осложнённого течения пневмонии в стационарных условиях (отделения интенсивной терапии, реанимационные отделения) [2; 5; 97].

Для эффективной терапии оптимальным является назначение антибактериального препарата, наиболее активного в отношении установленного возбудителя. Однако по известным причинам (микробиологическое исследование не проводится вообще, требуется время для получения необходимых бактериологических результатов и т.п.), ввиду невозможности установить в каждом конкретном случае вид возбудителя, назначение антибиотика проводится незамедлительно, сразу после установления диагноза, эмпирически.

Назначение антибактериальной терапии и выбор препарата для лечения должны базироваться на знаниях о преобладающих, этиологически значимых бактериальных патогенах, их вирулентности и чувствительности к противомикробным средствам. Отмечаются назначение антимикробных препаратов без соответствующих показаний и необоснованно частое их применение при вирусных инфекциях [9].

Принципы, рационального подхода к выбору антибиотика, сводятся к следующему: лечить антибиотиками только бактериальную инфекцию, оптимизировать стратегию путём правильной диагностики и оценки тяжести заболевания, максимизировать эрадикацию возбудителей из очага инфекции, учитывать локальные данные резистентности, использовать показатели фармакокинетики/фармакодинамики для выбора адекватной дозы препарата интегрировать в стратегию терапии локальные данные резистентности, эффективности и экономической целесообразности [24].

Для оптимального эмпирического выбора стартовой антибиотикотерапии, наряду с эпидемиологической характеристикой (учёт регистрации распространённости тех или иных штаммов бактериальных пневмотропов), большое значение имеет углублённый анализ индивидуальных особенностей больного ребёнка (возраст, сопутствующая патология, индивидуальная переносимость препарата и т.д.) и проводимых профилактических мероприятий, направленных против *S. pneumoniae* и *H. influenzae* типа b [24].

Известно, что неадекватный выбор антибиотика, использование нерациональных режимов дозирования определённой степени ведёт к хронизации воспалительного процесса, увеличению продолжительности лечения и роста затрат на оказание медицинской помощи [97].

Использование в педиатрии антибиотиков регламентируется рядом особенностей детского возраста, в первую очередь постоянным изменением физиологических процессов, определяющих характер фармакодинамики и фармакокинетики антибактериальных препаратов.

Из всего многообразия физиологических процессов, которые постоянно меняются, в организме ребёнка наибольшее влияние на фармакокинетику и фармакодинамику антибактериальных препаратов производят характер и интенсивность абсорбции, что тесно связано с характеристиками желудочно-кишечного тракта (при приёме внутрь) и с характеристиками гемодинамики и метаболизма (при парентеральном введении), уровень активности ферментных систем, что во многом связано с возрастом ребёнка, объем экстрацеллюлярной жидкости и концентрация белка в плазме крови, что также определяется возрастом ребёнка, наконец, – функциональная зрелость элиминационных органов (почки, печень).

Выполненное многоцентровое проспективное исследование ПеГАС (1999–2009) выявило сохраняющуюся высокую активность β -лактамных антибиотиков в отношении пневмококков [7].

В настоящее время в 21 стране мира, и в том числе в Украине, проводится мультицентровое исследование антибиотикорезистентности SOAR. Согласно результатам этого исследования, в 2010–2012 гг. в Украине наиболее активными антибиотиками в отношении *S. pneumoniae* были амоксициллин / клавуланат (100 %), цефтриаксон (100 %), левофлоксацин (100 %). Низкая активность отмечена у цефуроксима (95,5 %), перорального пенициллина (87,3 %). Отчётливо снижается активность антибиотиков из группы макролидов. В частности, азитромицина (88,1 %), кларитромицина (88,1 %), эритромицина (88,1 %) [29].

В 2013–2014 гг. в Украине впервые было проведено исследование чувствительности пневмококков к антибиотикам у детей первых 5 лет жизни [13]. Определяли чувствительность к наиболее часто применяемым в педиатрии антибиотикам, а именно к природным и полусинтетическим пенициллинам, цефалоспорином II и III генерации, а также карбапенемам и ванкомицину.

Наиболее высокая чувствительность пневмококка выявлена к меропенему (99,4 %), цефтриаксону (98,9 %), цефотаксиму (97,8 %), ванкомицину (93,3 %), хлорамфениколу (90,6 %), левофлоксацину (89,5 %), меньшая – к цефуроксиму

(87,8 %), пенициллину (80,0 %). Согласно данному исследованию, установлено снижение чувствительности *S. pneumoniae* к амоксициллину/клавуланату (67,3 % чувствительных штаммов, 28,3 % – умеренно чувствительных), эритромицину (67,3 %), азитромицину (67,8 %). 43,3 % пневмококков оказались не чувствительны к котримоксазолу, 100 % – к ципрофлоксацину. Установлено 20 % пенициллинрезистентных штаммов пневмококка, при этом 12,2 % изолятов – с двойной нечувствительностью, 35 % – оказались мультирезистентными. При этом полученные результаты превышали показатели резистентности к пенициллину (12,7 %), установленные у детей и взрослых при проведении многоцентрового исследования SOAR [13].

Было установлено, что в России пневмококки, в основном, чувствительны к β -лактамам (89 % к пенициллину и > 99 % к амоксициллину и цефтриаксону), гемофильная палочка – к амоксициллину на 90–95 %, к амоксициллину / клавуланату, цефалоспорином 2–3 поколения – на 100 %). Из числа макролидов в отношении *H. influenzae* *in vitro* активен азитромицин, возможно также кларитромицин. Однако, в детских дошкольных учреждениях (особенно, в детских домах) и у детей, получавших антибиотики за последние 3 месяца, процент устойчивых штаммов данных возбудителей намного выше, что требует учёта при определении антибиотика выбора. Чувствительность пневмококков к макролидам составляет 92 % – к азитромицину, 96 % – к джозамицину, однако в ряде городов до 30 % штаммов пневмококков нечувствительны к азитромицину, эритромицину и другим 14-членным макролидам. Устойчивость к хлорамфениколу сохраняют 92 % штаммов пневмококков, к клиндамицину – 95,5 %, имипенему и ванкомицину – 100 %. Пневмококки полностью резистентны к гентамицину и другим аминогликозидам, их использование для монотерапии недопустимо. Микоплазмы и хламидии высоко чувствительны к макролидам и тетрациклинам, а также фторхинолонам. Низкая чувствительность пневмококков и гемофильной палочки к ко-тримоксазолу и тетрациклину делает эти препараты больше неприменимыми [18; 31].

Результаты данного исследования показали также, что дети разных возрастных групп в равной мере явились носителями мультирезистентных штаммов пневмококка. Наличие у ребёнка сопутствующих неблагоприятных фоновых состояний заболеваний, таких как недоношенность, белково-энергетическая недостаточность, хронические заболевания дыхательных путей и сердца, аллергическая патология, первичный иммунодефицит не увеличивало риск колонизации носоглотки мультирезистентными штаммами пневмококка.

В этой связи, необходимо иметь в виду, что прогрессирующее увеличение частоты инфекционно-воспалительных, прежде всего бактериальной природы заболеваний органов дыхания, вызванных мультирезистентными формами пневмотропных возбудителей, представляет собой серьёзную проблему и требует взвешенного подхода к показаниям для назначения антибактериальных препаратов при лечении пневмоний.

В целом, к критериям выбора антибиотика в педиатрической практике, в т.ч. при инфекционно-воспалительных заболеваниях респираторной системы, наряду с учётом его антимикробной активности, относят ещё ряд необходимых требований. В частности, это касается высокой степени безопасности, системности действия, минимальное негативное влияние на микробиоценоз, в первую очередь кишечника [12, 27].

При выборе у детей, в показанных случаях, способа введения антибиотика (парентерально и перорально), по возможности следует отдавать предпочтение пероральному способу приёма, как наиболее естественному, щадящему, позволяющему минимизировать психотравмирующий эффект.

Кроме того, антибиотики должны иметь стабильную биологическую активность, не инактивироваться макроорганизмом и не оказывать на него токсическое действие. Следует подчеркнуть, что сам термин «идеальное противомикробное средство» подразумевает селективную токсичность в отношении микроорганизма и отсутствие таковой относительно макроорганизма [12, 27].

В последние годы при инфекционно-воспалительных заболеваниях респираторной системы у детей наиболее часто бета-лактамы, такие как ампициллин, комбинации ампициллинов с ингибиторами лактамаз, цефалоспорины и макролиды [12, 27].

Общеизвестно, что пенициллины и цефалоспорины, как правило, хорошо переносятся. Однако полусинтетические пенициллины при применении *per os* могут вызвать неспецифическое раздражение слизистой оболочки желудка и кишечника с развитием диареи. Наиболее опасная группа осложнений – дисбактериоз и суперинфекция. Из всех случаев псевдомембранозного колита, которые регистрируются в настоящее время, 35 % связаны с применением полусинтетических пенициллинов, 25 % – цефалоспоринов, 15 % – фторхинолонов, 12 % – аминогликозидов, 7 % – линкозамидов и макролидов [16, 24].

Реакции гиперчувствительности к полусинтетическим пенициллинам проявляются в виде кожной сыпи, отека Квинке, бронхоспазма, эозинофилии, анафилактического шока. Среди побочных действий, характерных для этой группы препаратов – гранулоцитопения, нарушение функции печени и почек, нарушения гемостаза; при назначении их в высоких дозах – энцефалопатия.

Наиболее часто побочные реакции регистрируются на амоксициллин, особенно в комбинации с клавулановой кислотой, объясняется тем фактом, что клавулановая кислота также является бета-лактамом [26]. Среди частых побочных эффектов при приеме амоксициллина / клавулановой кислоты отмечаются нарушения со стороны пищеварительного тракта, в первую очередь диарея, связано с эффектами клавулановой кислоты [15]. По данным American Academy of Pediatrics, амоксициллин следует использовать как препарат первой линии только у детей, которые были ранее здоровыми, и вакцинированных детей [28].

Биосинтетические пенициллины малотоксичны и хорошо переносятся больными. Осложнения при их применении чаще всего проявляются в виде аллергических реакций (10 %) – кожной сыпи различного типа, в том числе

крапивницы, появляется обычно после 7–10 дней лечения и может сопровождаться повышением температуры, лимфаденопатией, редко – отёком [24].

Реакции гиперчувствительности могут развиваться и после первого введения таких лекарственных средств, и быть результатом сенсibilизации (при лечении пенициллинами в прошлом; употреблении продуктов, содержащих следовые количества антибиотиков, при переливании крови со следами биосинтетических пенициллинов и т.д.). При этом аллергизирующими свойствами обладают не только молекулы этих препаратов, но и продукты их деградации [4].

Для цефалоспоринов также характерен ряд общих системных проявлений побочных действий. В первую очередь это касается их нефротоксичности, которая характерна для препаратов I поколения, которые элиминируются путём экскреции почечными канальцами.

Реакции повышенной чувствительности, которые встречаются в 2–18 % случаев, представлены преимущественно различными проявлениями лекарственной аллергии. Особое значение имеет перекрёстная аллергия, поэтому больные, не имевшие ранее аллергические реакции на пенициллины, не должны получать цефалоспорины.

По степени риска развития аллергических реакций цефалоспорины располагают в следующем порядке: цефтриаксон, цефоперазон, цефокситин, цефтазидим, цефотаксим, цефуроксим. Риск развития перекрёстных реакций на цефалоспорины у больных с аллергией на пенициллин наиболее высокий (10–15 %) для цефалоспоринов I поколения и минимальный (1–2 %) – для препаратов III–IV поколения [5].

При внутривенном введении препаратов этой группы со стороны нервной системы, зачастую, возникают психомоторное возбуждение, галлюцинаций, экстрапирамидные симптомы, энцефалопатия.

Изменения системы кроветворения при назначении цефалоспоринов встречаются нечасто. На сегодня описаны такие состояния, как агранулоцитоз,

нейтропения. Пероральное применение цефалоспоринов может приводить к развитию диспептических явлений, тошноты, рвоты, диареи [24].

В этой связи на сегодня среди антибактериальных препаратов для эффективного лечения ВП у детей ключевые позиции занимает «Амоксициллин / клавуланат». Он представляет собой ингибиторозащищенный β -лактамный антибиотик, который с успехом используется в клинической практике уже более 30 лет. За это время накоплены результаты многочисленных рандомизированных клинических исследований, посвящённых эффективности и безопасности «Амоксициллин / клавуланата». При этом наибольшее количество работ составляют публикации, посвящённые применению препарата при ИВЗ ОД у детей. Вместе с тем до настоящего времени возникают вопросы, связанные с применением данного антибиотика и касаются они в большинстве случаев режима применения препарата, соотношения компонентов в нем, лекарственной формы, разовой дозы, кратности применения, длительности курса лечения и т.п. Появление новых спорных вопросов связано с изменением чувствительности возбудителей инфекции к антибактериальным препаратам.

Действительно, на фармацевтическом рынке России в настоящее время представлено несколько лекарственных форм «Амоксициллин / клавуланата». В частности, в виде таблеток, покрытые оболочкой, растворимых таблеток, порошка для приготовления пероральной суспензии, порошка для приготовления инъекционного раствора, в т.ч. с принципиально различными вариантами соотношения действующих веществ (2:1, 4:1, 7:1, 14:1, 16:1).

Следует заметить, что Амоксициллин сам является производным другого антибиотика – ампициллина, составляя вместе подкласс аминопенициллинов – полусинтетических антибиотиков из класса пенициллинов. Как и другие β -лактамы, аминопенициллины обладают бактерицидным действием за счёт угнетения синтеза клеточной стенки бактерий. Они активны в отношении грамположительных кокков (стрептококков, пневмококков, энтерококков, пенициллин-чувствительных стафилококков), грамположительных палочек (листерий, коринебактерий), грамотрицательных кокков (нейссерий), некоторых

грамотрицательных палочек (гемофильной палочки, хеликобактера, отдельных бактерий семейства кишечных), многих анаэробных бактерий, спирохет, актиномицетов [22; 51; 64; 69; 106].

Спектр активности амоксициллина и ампициллина практически не отличаются, но амоксициллин обладает существенно лучшей фармакокинетикой, которая обеспечивает более высокие и стабильные концентрации в крови и тканях. При пероральном использовании биодоступность амоксициллина составляет более 75 % и не зависит от приёма пищи, тогда как у ампициллина биодоступность – менее 40 % и существенно снижается при одновременном приёме пищи [1; 2].

На протяжении последних десятилетий препаратом выбора у детей с осложнённым течением ВП является «Амоксициллин» [13]. Препарат обладает бактерицидным действием, характеризуется широким спектром активности в отношении, прежде всего грамположительных и в меньшей степени – грамотрицательных кокков и палочек. Биодоступность «Амоксициллина» составляет более 90 %, ввиду чего создаётся его более высокая концентрация в крови. Препарату присуща способностью накапливаться в бронхиальном секрете, в высокой концентрации, которая в 2 раза превышает таковую в крови. Сочетание амоксициллина с клавулановой кислотой определяет высокую активность амоксициллина к пенициллинрезистентным стафилококкам, β -лактамазопродуцирующим штаммам грамотрицательных бактерий, в частности к гемофильной палочке [13].

Одним из важных вопросов считается выбор адекватной дозы амоксициллина, в т. ч. при использовании ингибиторозащищенных препаратов при инфекциях, в этиологической структуре которых ведущее место занимает пневмококк, в т.ч. при ВП. Устойчивость *S. pneumoniae* к β -лактамам обусловлена модификацией пенициллинсвязывающего белка – мишени действия для препаратов в бактериальной клетке, что приводит к повышению минимальной подавляющей концентрации (МПК) препаратов и снижению клинической эффективности. У амоксициллина сохраняется высокая активность в отношении резистентных к пенициллину пневмококков. Однако в

случае высокого риска резистентности пневмококка для надлежащего терапевтического эффекта рекомендуется применение высокой дозы амоксициллина (80–90 мг/кг/сут) и, соответственно, форм «Амоксициллин / клавуланата» с высокой долей амоксициллина (14–16:1). В качестве одного из показаний к применению высокой дозы амоксициллина рассматривается доля резистентных к пенициллину пневмококков в регионе более 10 % [1]. Однако, ряд исследований [18] свидетельствуют о том, что частота резистентности пневмококка к пенициллину в несколько раз выше, чем к амоксициллину.

Аминопенициллины, как и другие β -лактамы, относятся к антибиотикам с времязависимым действием – условием их эффективности является длительное поддержание концентрации в сыворотке крови и тканях, превышающей в 4 раза МПК для возбудителя инфекции [1].

Экспериментальные и клинические исследования свидетельствуют о том, что для получения надёжного эффекта концентрации β -лактамных антибиотиков должны превышать МПК для возбудителя не менее 40 % времени между приёмами препарата, а максимальный эффект достигается при значении показателя $T > \text{МПК}$ более 50 % [20].

Анализ ряда экспериментальных данных показывает, что показатель $T > \text{МПК}$ существенно выше в случае, если одинаковая суточная доза разделена на 3, а не на 2 части. Соответственно, для получения равнозначного эффекта при 2-кратном применении необходимо увеличение суточной дозы препарата [21].

В этой связи, очевидный научно-практический интерес представляет рандомизированное исследование фармакокинетики суспензии амоксициллина у детей в возрасте от 3 мес. до 5 лет с пневмонией: 1-я группа пациентов получала препарат по 15 мг/кг 3 р./сут, 2-я – по 25 мг/кг 2 р./сут. Концентрация препарата в сыворотке крови в динамике была определена на 1-й и 3-й дни лечения. Средний показатель $T > \text{МПК}$ в отношении основного возбудителя пневмонии в данной возрастной группе – пневмококка оказался выше в 1-й группе пациентов, особенно на 3-й день лечения. При этом число пациентов с показателем $T > \text{МПК}$ более 50% было достоверно больше среди пациентов, получавших антибиотик 3 раза в сутки

[22]. Выполненное исследование свидетельствует о том, что сокращение кратности применения амоксициллина до 2 раз в сутки у детей раннего возраста повышает риск снижения эффективности лечения и развития резистентности возбудителей. Таким образом, 3-кратное применение «Амоксициллин / клавуланата» представляется более целесообразным, особенно в случае тяжёлых инфекций.

Некоторые исследователи считают также, что для достижения терапевтического эффекта концентрация β -лактамного антибиотика должна превышать МПК для возбудителя не менее 40 % времени между приёмами препарата (Т), а максимальный эффект достигается при значении показателя $T > \text{МПК}$ более 50 % [2]. Поэтому считают обоснованным разделение суточной дозы амоксициллин / клавуланата, которая составляет 90 мг/кг/сутки на 2 приёма.

Вместе с тем, среди недостатков аминопенициллинов рассматривают их неэффективность в отношении любых β -лактамаз. В этой связи аминопенициллины потеряли своё значение в лечении многих инфекций, в частности, вызванных стафилококками и бактериями семейства кишечных, в связи с формированием резистентности у возбудителей, прежде всего, в результате продукции β -лактамаз, что приводит к ферментативной инактивации антибиотиков [1; 3]. При этом общеизвестно существенное увеличение в последние годы удельной значимости β -лактамаз-продуцирующих штаммов гемофильной палочки [1; 2].

В этой связи эффективным методом преодоления резистентности бактерий, обусловленной продукцией β -лактамаз, является применение комбинации антибиотиков с ингибиторами β -лактамаз, в частности с солями клавулановой кислоты, сульбактам, тазобактам и др. Ингибиторы по химической структуре также являются β -лактами, которые, однако, не обладают собственной антимикробной активностью, но нейтрализуют ферменты бактерий путём «самопожертвования», защищая, таким образом, антибиотик от гидролиза. Применение комбинации пенициллинов или цефалоспоринов с ингибитором β -лактамаз приводит к восстановлению активности антибиотика в отношении многих штаммов бактерий с вторичной резистентностью, которые обусловлены продукцией β -лактамаз,

например, – метициллинчувствительные стафилококки, гемофильная палочка, мораксела, многие бактерии семейства кишечных и др.

Важным представляется и то, что комбинация амоксициллина с клавулановой кислотой обладает активностью в отношении ряда грамотрицательных микроорганизмов, имеющих, за счёт стабильной продукции β -лактамаз, природную резистентность к аминопеницилинам. Это относится к клебсиелле, бактероидам и др. Оба компонента «Амоксициллин / клавуланата» создают высокие концентрации во многих органах и тканях, где реализуется бактерицидный эффект препарата [1; 2; 3].

В настоящее время, наряду со стрептококковым тонзиллофарингитом, в качестве альтернативного препарата при рецидивах заболевания или неэффективности препаратов пенициллинового ряда, с острым средним отитом, гнойным риносинуситом, острым циститом, обострением хронического цистита, острым пиелонефритом и обострением хронического пиелонефрита – в качестве препарата выбора, основным показанием для применения амоксиклава / клавуналата в педиатрической практике является ВП – в качестве препарата выбора у детей от 3 месяцев до 5 лет и альтернативного препарата у детей старше 5 лет [174].

Преимущество ингибиторозащищенного препарата выражается, прежде всего, в активности по отношению к штаммам, продуцирующим β -лактамазы, а именно к гемофильной палочке и моракселле, которые наряду с пневмококком являются основными возбудителями ВП [174]. Анализ многочисленных рандомизированных исследований, в которых оценивалась эффективность «Амоксициллин / клавуланата» (в дозе 40 мг/кг/сут в расчете на амоксициллин), свидетельствует, что препарат не только не уступает по эффективности пероральным цефалоспорином 2–3 поколения, но и превосходит их. Показано также, что «Амоксициллин / клавуланата», демонстрируя аналогичную или большую клиническую эффективность, существенно превосходит по бактериологической эффективности азитромицин и кларитромицин [11].

При ВП у детей, вызванной типичными бактериями (прежде всего *S. pneumoniae*), в качестве препарата выбора рассматривается амоксициллин, а у детей до 5 лет – также «Амоксициллин / клавуланата». Эффективность данных препаратов в лечении ВП была подтверждена в многочисленных клинических исследованиях [13]. В настоящее время в России в большинстве случаев для лечения ВП у детей считается целесообразным использование «Амоксициллин / клавуланата» в стандартной дозе – 40 мг/кг/сут (в расчёте на амоксициллин). Применение дозы препарата с высоким содержанием амоксициллина оправданно только в случае очевидного риска инфекции, вызванной резистентным штаммом *S. pneumoniae* к амоксициллину, в частности у детей, находящихся в образовательных учреждениях с круглосуточным пребыванием.

В ряде исследований показано, что при тяжёлой ВП у детей «Амоксициллин / клавуланата» высокоэффективен в виде ступенчатой терапии: в первые дни болезни препарат вводили в/в, а после улучшения состояния пациенты принимали его пероральную форму [14; 15].

Вместе с тем Шарипова З. У. и соавт. [200], определяя эффективность ступенчатого метода антибактериальной терапии у 40 детей в возрасте от 1 до 3 лет с диагнозом ВП средней тяжести установили следующее. Перед исследованием все дети были разделены на две группы: первая группа – 20 детей, получавшие антибактериальную терапию с парентеральным введением препарата, вторая группа – 20 детей, получавшие антибиотики в первые дни заболевания при выраженной интоксикации, гипертермии парентерально, а при положительной динамике клинических проявлений через 3–5 дней переходили на пероральный приём антибиотика. Дети в обеих группах были идентичными по клинической симптоматике, тяжести заболевания и возрастному составу. При назначении антибиотиков авторы учитывали их чувствительность к наиболее распространённым возбудителям, переносимость препарата, а также антибактериальную терапию, которую получал ребёнок в предшествующие 2–3 месяца. 10 детей первой группы получали ампициллин / сульбактам из расчёта 150 мг/кг/сутки (100 мг/кг ампициллина и 50 мг/кг сульбактама), 10 детей получали

зинацеф (цефураксим-аксетил) парентерально из расчёта 60 мг/кг /сутки в течение 8–10 дней. Во второй группе 8 детей получали ампициллин / сульбактам, 12 детей – зинацеф в тех же дозировках в течение 3–4 дней с парентеральным введением антибиотика, а в последующем при снятии явлений интоксикации, улучшении состояния переходили на пероральный приём аугментина из расчёта 40 мг/кг/сутки и зинната по 30 мг/кг/сутки в 2 приёма с заменой препарата соответственно начатой терапии. По данным авторов пероральный приём антибиотиков продолжался в течение 5–6 дней, общая длительность антибактериальной терапии не превышала 8–10 дней. В обеих группах антибактериальная терапия продолжалась в течение 2-х дней после нормализации температуры. Комплексная патогенетическая терапия не отличалась в обеих группах, в зависимости от клинических проявлений проводилась детоксикационная терапия перорально, только в единичных случаях была проведена внутривенная инфузионная терапия (в первый день поступления 10 больным). По показаниям назначались жаропонижающие, отхаркивающие, десенсибилизирующие препараты, витамины, ингаляции, физиотерапия, массаж и ЛФК после нормализации температуры. Жаропонижающие средства систематически не назначались, так как одновременное их применение с антибиотиками может затруднить оценку эффективности антибактериальной терапии. Жаропонижающие препараты применялись только детям с наличием преморбидных показаний для снижения температуры (перенесённые гипоксически-травматические поражения центральной нервной системы в перинатальном периоде, фебрильные судороги).

Критериями достаточной антибактериальной терапии исследователи считали снижение температуры и выраженности интоксикации, уменьшение явлений дыхательной недостаточности, отсутствие гнойной мокроты, улучшение показателей при исследовании периферической крови, в частности снижение количества лейкоцитов, нейтрофилов, юных форм).

При сравнении клинико-лабораторных критериев в двух группах больных на фоне проводимого лечения, авторами не было установлено существенных различий. По их данным признаки интоксикации и повышенная температура

снизились через 5–6 дней, одышка и признаки дыхательной недостаточности – на 6–7 день, признаки клинического выздоровления констатировали на 11–12 день поступления в стационар, когда показатели периферической крови характеризовались снижением лейкоцитоза, нейтрофилеза, отсутствием сдвига формулы влево, снижением СОЭ. У 12 детей показатели анализа крови были в пределах условных нормативов. Длительность пребывания в стационаре детей обеих групп составляла 12–14 дней, в первой группе - в среднем $11,75 \pm 0,5$ дней, во второй группе – $12 \pm 0,4$ дней.

Учитывая известное отставание, при остром пневмоническом процессе, морфологического выздоровления от клинического, авторы при выписке детей из стационара назначали реабилитационную терапию в виде эубиотиков (препараты лактобактерий, бифидосодержащие препараты), комплекс витаминов. Кроме того, 10 пациентам с частыми респираторными заболеваниями в анамнезе назначали курс «ИРС19» интраназально, в течение 2-х недель, а 4 – виферон –1, в течение 7–10 дней, полиоксидоний интраназально или сублингвально.

Согласно данным катамнеза, через 1 и 3 месяца после выписки из стационара, обследование не выявило отклонений в состоянии детей в обеих группах. Таким образом, выполненное исследование показало, что при сравнении двух режимов проведения антибактериальной терапии при внебольничной пневмонии у детей раннего возраста (парентерального введения антибиотиков и последовательного режима от парентерального введения антибиотиков в период выраженной интоксикации с переходом на пероральный приём) отсутствуют существенные различия в динамике клинических проявлений и показателю длительности пребывания в стационаре.

Таким образом, на основании анализа имеющихся на сегодня научных данных можно сформулировать следующие положения, касающиеся выбора дозы «Амоксициллин / клавуланата» при лечении инфекций респираторной системы у детей: препараты «Амоксициллин / клавуланат» сохраняют ведущие позиции в лечении ВП; в большинстве случаев целесообразно применение препаратов со стандартным содержанием компонентов (4:1); наиболее рационально, особенно

при тяжёлых инфекциях для детей, деление суточной дозы препарата на 3 приёма.

В случаях отсутствия клинического эффекта у детей с тяжёлым течением ВП при назначении амоксициллин/клавуланата в течение 24–48 часов, что может косвенно указывать на более вероятную роль грамотрицательной флоры, рекомендуется произвести смену препарата на парентеральное введение антибиотика из группы цефалоспоринов III генерации [3].

Согласно мнению Мокия-Сербия С.А. [114], следует отметить, что для адекватного эмпирического выбора стартовой антибиотикотерапии важное значение имеет не только уровень чувствительности возбудителя к антибиотику, но и индивидуальные данные ребёнка (возраст, наличие фоновых состояний и сопутствующей патологии), которые могут быть факторами риска мультирезистентных *S. pneumoniae* у детей. Стратифицированные по возрасту, фоновым состояниям, сопутствующей патологии антибиотикограммы могут быть полезными для индивидуализации клинических руководств и оптимизации выбора препарата и его дозы.

Клиническая эффективность проводимой эмпирической терапии зависит от фармакодинамических и фармакокинетических особенностей применяемых антибиотиков, поэтому необходимы дополнительные сравнительные проспективные исследования, которые могли бы укрепить позиции цефалоспоринов III поколения, как наиболее безопасных антибиотиков и подтвердить возможность их использования в качестве адъювантной терапии при тяжёлой ВП у детей раннего и дошкольного возраста [114].

Это тем более актуально, учитывая исследовательские результаты Леженко Г.А. и Пашковой Е.Е. [114], согласно которым по данным бактериологического мониторинга возбудителей респираторных заболеваний у детей – жителей Запорожской области бактерии рода *Haemophilus* играют ведущую роль в этиологии инфекций дыхательных путей (52,7 %). При этом частота выделения *Haemophilus influenzae* при рецидивирующем бронхите составила 40,3 %, при

пневмонии – 12,8 %, остром бронхите – 43 %, а при тонзиллофарингите и синусите – 35–38 %.

Общеизвестно, что *Haemophilus influenzae* – грамотрицательная бактерия, относится к факультативным анаэробам. Имеет естественную устойчивость к макролидам и аминогликозидам, низкую естественную чувствительность к цефалоспорином I поколения. Однако в настоящее время не получено клинических штаммов *Haemophilus influenzae*, устойчивых к цефалоспорином III–IV поколений и карбапенемам.

Выполненное авторами определение чувствительности к антибактериальным препаратам *Haemophilus influenzae*, выделенной из верхних дыхательных путей 210 детей, больных воспалительными заболеваниями бронхолегочной системы, показало, что основная часть бактерий рода *Haemophilus* (92 %) оказалась способной к синтезу цефиназы, что обуславливало резистентность микроорганизмов к аминопеницилинам, карбоксипеницилинам и уреидопеницилинам. В 24 % случаев выделенные штаммы гемофильной палочки проявляли устойчивость к амоксициллину клавуланата, а у 74 % штаммов установлена резистентность к ампициллину. При этом во всех случаях, выделенные микроорганизмы, показали высокую чувствительность к цефалоспорином II–III поколения.

Согласно данному исследованию *Streptococcus pneumoniae* оказался на второй, по частоте встречаемости, позиции респираторных заболеваний у обследованных детей. При этом наиболее часто пневмококк выступал этиологическим фактором при пневмониях (15 детей – 25 %) и рецидивирующем бронхите (2 ребёнка – 25 %). У 38 больных (20,9 %) *Streptococcus pneumoniae* обнаруживался и осложнял процесс при остром обструктивном бронхите. Анализ чувствительности *Streptococcus pneumoniae* к антибиотикам показал, что наибольшую чувствительность микроорганизм проявил при действии цефалоспоринов III поколения, ванкомицина и ципрофлоксацина. При этом,

обращала на себя внимание высокая антибиотикорезистентность *Streptococcus pneumoniae* к клиндамицину (50,0 %) и пенициллина (96,8 %).

В последние годы все большее внимание педиатров, инфекционистов, отоларингологов, пульмонологов заслуженно привлекает энтеральная форма цефподоксима проксетила Цефодокс – цефалоспорины III поколения. Спектр действия данного препарата охватывает как грамположительную, так и грамотрицательную микрофлору, при этом в отличие от некоторых других пероральных форм цефалоспоринов III поколения он обладает выраженной активностью против пневмококков и стрептококков, гемофильной палочки и других микроорганизмов, чаще всего вызывающих заболевания органов дыхательной системы. Показаниями для применения Цефодокса является практически вся инфекционная патология органов дыхания: тонзиллофарингиты, инфекции ЛОР-органов, заболевания верхних и нижних дыхательных путей, паренхимы лёгких. С учётом того, что одна из форм выпуска препарата – суспензия, Цефодокс может быть использован и у детей грудного возраста – с пяти месяцев жизни [97].

Особенности фармакокинетики препарата обеспечивают сохранение необходимой концентрации действующего вещества в плазме крови на протяжении 12 часов, что обуславливает возможность эрадикации возбудителей. Одним из достоинств Цефодокса (цефподоксима проксетила) является форма препарата. Цефодокс – пролекарство, которое в желудочно-кишечном тракте превращается в свой активный метаболит – цефподоксим. Это обуславливает существенное снижение риска развития гастроинтестинальных осложнений, являющихся достаточно актуальной проблемой в современной педиатрии при проведении антибиотикотерапии, что также снижает и риск развития антибиотикассоциированной диареи [98].

Следует констатировать, что цефалоспорины III поколения активны по отношению к грамотрицательным бактериям, которые продуцируют β -лактамазы широкого спектра действия, а также подавляют штаммы,

антибиотикорезистентность которых обусловлена другими механизмами [204]. Антибактериальная активность препаратов этой генерации, обусловлена торможением синтеза пептидогликана – структурной основы микробной клетки [204]. При этом необходимо подчеркнуть, что мнения интернистов, касаемое целесообразности и эффективности применения цефалоспоринов у детей при ВП, особенно с осложнённым течением, не однозначны. В частности, показано, что большинство цефалоспоринов II и III поколений проявляют терапевтическую активность только в отношении 60–70 % штаммов современных пневмококков. При этом исследователи напоминают, что при лечении ВП, вызванных резистентным пневмококком, парентеральное введение цефалоспоринов, за исключением цефтриаксона и цефотаксима, следует использовать с осторожностью, ввиду недостаточности проспективных данных, касающихся их эффективности и безопасности [204].

Цефалоспорины III поколения имеют значительно больший спектр действия по сравнению с препаратами предыдущих генераций, особенно в отношении грамотрицательных бактерий, в том числе нозокомиальных (госпитальных) инфекций – псевдомонад, морганелл, сераций, клостридий, за исключением *C. difficile* и бактероидов. Препараты этой группы проявляют невысокую активность против пневмококка и стрептококка. Цефалоспорины III поколения для парентерального введения – цефотаксим, цефтазидим, цефтриаксон, цефоперазон, для применения внутрь – цефиксим, цефподоксима проксетил (Цефодокс), цефтибутен [204].

Е.И. Юлиш и соавт. [204], изучили эффективность и переносимость цефалоспорины III поколения «Цефодокса» в комплексном лечении 30 детей с диагнозов ВП. 5 больных (16,7 %) в возрасте от 5 месяцев до 1 года, 13 (43,3 %) детей – от 1 года до 5 лет, 9 детей (30,0 %) – от 5 до 14 лет, 3 детей (10,0 %) – от 14 до 18 лет. Дети были госпитализированы на 2-е – 3-и сутки заболевания, антибактериальную терапию на дому не получали.

Критериями включения пациентов в исследование были: возраст от 5 месяцев до 18 лет, наличие установленного диагноза внебольничной пневмонии на основании признаков инфильтрации на рентгенограмме лёгких, наличие остро начавшейся лихорадки, кашля, повышенной частоты дыхания, укорочение перкуторного тона и/или аускультативные изменения (локальные мелкопузырчатые хрипы, крепитация, локально выслушиваемое бронхиальное или ослабленное дыхание), наличие согласия родителей и/или пациента на исследование.

Особенностью отобранных нами для исследования больных был скомпрометированный преморбидный фон большинства из них. Все они относились к группе часто и длительно болеющих респираторными заболеваниями и получали антибактериальную терапию в течение предыдущих трёх месяцев. Треть из них перенесли пневмонию в течение последнего года, а половина лечилась в детских стационарах. Ранее проведенные нами исследования [20] свидетельствуют о возрастании у детей этой группы этиологической значимости в развитии пневмоний грамотрицательной микрофлоры – *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*.

Наряду с этим для микробного пейзажа при пневмониях у ЧДБ детей, кроме более частого присутствия золотистого стафилококка, грамотрицательных бактерий и грибов, была характерна высокая устойчивость к используемым антибиотикам, причём не только к аминопенициллинам, но и к цефалоспорином I и II генерации. Полученные данные определили выбор стартового антибактериального препарата Цефодокс, действующего как на грамположительную, так и на грамотрицательную микрофлору, при лечении пневмоний у детей из группы часто и длительно болеющих.

У всех наблюдаемых пациентов выявлено преобладание симптома интоксикации (100 %). Повышенная температура тела определялась у 28 (93,3 %) пациентов, причём субфебрильная – у 11 (36,7 %), фебрильная – у 13 (43,3 %), высокая – у 4 (13,3 %).

Одышка в покое отмечалась у 25 (83,3 %) пациентов, у остальных 5 (16,7 %) – при физической нагрузке. Частый кашель выявлялся у 29 (96,7 %), причём у 13 (43,3 %) отмечался изначально сухой кашель, у 14 (46,7 %) – влажный непродуктивный.

Над областью лёгких отмечалось укорочение перкуторного звука у всех (100 %) пациентов, при аускультации выявлено ослабленное дыхание у 29 (96,7 %) детей, наличие мелкопузырчатых хрипов – у 11 (36,7 %), крепитации – у 6 (2,0 %).

Изменения в анализе периферической крови характеризовались лейкоцитозом у 23 (76,7 %), лейкопенией – у 7 (23,3 %) детей, сдвигом лейкоцитарной формулы – у 27 (90,0 %). При биохимическом исследовании сыворотки крови показатели глюкозы, креатинина, трансаминаз находились в пределах нормы.

Всем детям при установлении диагноза пневмонии был назначен Цефодокс из расчёта 10 мг/кг массы тела ребёнка в сутки в 2 приёма после еды. Длительность курса лечения зависела от клинической картины и тяжести заболевания, определялась стойкой нормализацией температуры тела, положительной динамикой физикальных данных и в среднем составила 10 дней. Кроме того, всем пациентам назначались муколитические препараты, пероральная дезинтоксикационная терапия, физиотерапевтические процедуры.

Эффективность препарата оценивали по динамике клинической симптоматики – исчезновению интоксикационного синдрома, нормализации температуры тела, изменению характера кашля, его прекращению, исчезновению одышки, нормализации данных физи-кального исследования (перкуссии, аускультации), динамике лабораторных показателей, нормализации рентгенологической картины. В частности, эффективность Цефодокса авторы считали «очень хорошей» при выявленной положительной динамике всех клинических симптомов (снижение температуры тела ниже 37,5 °С через 24–48 часов при улучшении общего состояния), «хорошей» – при положительной динамике большинства симптомов, «удовлетворительной» – при положительной

динамике некоторых симптомов (сохранение субфебрилитета несколько дней), «неудовлетворительной» – при отсутствии положительной динамики, ухудшении состояния больного и/или нарастании патологических изменений в лёгких [3].

Безопасность и переносимость препарата оценивали на основании клинической симптоматики, связанной с возможными побочными явлениями, а также лабораторных показателей (биохимического анализа крови, копрограммы).

На фоне лечения уже на 3-и – 4-е сутки наблюдалась выраженная позитивная клиническая динамика, которая характеризовалась уменьшением признаков общей интоксикации, изменением характера кашля на влажный, более лёгким отхождением мокроты, улучшением сна и аппетита. Температура тела имела выраженную положительную динамику уже на 2-е сутки лечения и нормализовалась на 3-и сутки у 18 (60,0 %) пациентов, на 4-е – у 19 (63,3 %). Одышка в покое исчезла на вторые сутки у 1 (3,3 %) ребёнка, на третьи – у 3 (10,0 %), на четвертые – у 13 (43,3 %) детей.

На 7–8-е сутки интоксикация отсутствовала у 28 (93,3 %) пациентов. К концу курса лечения общее состояние 28 (93,3 %) детей оценено как удовлетворительное, у некоторых пациентов отмечался редкий продуктивный кашель, у 3 (10,0 %) – сохранялось жёсткое дыхание, у 28 (93,3 %) – нормализовались показатели гемограммы, биохимические исследования сыворотки крови патологии не выявили.

Контрольная рентгенография органов грудной клетки проводилась на 14-й день лечения у 25 (83,3 %) пациентов – выявлено полное исчезновение очага пневмонической инфильтрации лёгких.

Эффективность лечения внебольничной пневмонии у детей препаратом Цефодокс отмечена как «высокая эффективность» у 25 (83,3 %) пациентов, «умеренная эффективность» – у 3 (10,0 %), «низкая эффективность» – у 2 (6,6 %). «Низкая эффективность» лечения у одного ребёнка определялась наличием одышки в покое в течение 8 дней при сохраняющемся малопродуктивном кашле, у

другого – наличием одышки в покое в течение 7 дней, малопродуктивного кашля, ослабленного дыхания, тахикардии, лейкопении.

Аллергические реакции при приёме препарата Цефодокс не отмечались. Переносимость препарата оценена как «очень хорошая» у 26 (86,7 %) детей, «хорошая» – у 4 (13,3 %).

Необходимо отметить позитивную эмоциональную реакцию пациентов и их родителей в связи с применением пероральной формы антибиотика при лечении внебольничной пневмонии.

Таким образом, по мнению авторов, учитывая спектр действия цефалоспоринов III поколения цефподоксима проксетила «Цефодокс» – чувствительность к нему как грамположительной, так и грамотрицательной микрофлоры, назначение его как стартового антибактериального препарата при лечении ВП наиболее рационально и эффективно детям из группы часто и длительно болеющих, получавших ранее антибиотики, в том числе цефалоспорины I и II генерации, перенесших пневмонию в течение последних 3 месяцев; детям из домов ребёнка; при нозокомиальной пневмонии.

Что касается цефалоспоринов I поколения, то они оказались высокоактивны в отношении грамположительных кокков, в том числе золотистого стафилококка, пневмококка, бета-гемолитического стрептококка. Эти препараты стойкие к действию стафилококковой бета-лактамазы, но гидролизуются бета-лактамазами грамотрицательных бактерий (*Escherichia coli*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Proteus mirabilis*), в отношении которых активность значительно ограничена. К этой группе относятся препараты как для парентерального введения (цефазолин, цефрадин), так и для приёма внутрь (цефалексин, цефадроксил) [39].

Цефалоспорины II поколения имеют более высокую активность в отношении грамотрицательных бактерий в сравнении с препаратами предыдущей группы, особенно к *Haemophilus influenzae*, а также показывают большую устойчивость к действию бета-лактамаз. При этом сохраняется высокая активность в отношении грамположительных бактерий. К препаратам этой группы для парентерального

введения относятся цефуроксим, цефокситин, цефамандол, внутрь – цефуроксим аксетил (цефутил), цефаклор [39].

Цефалоспорины IV поколения по сравнению с тремя предыдущими генерациями имеют сбалансированный антимикробный спектр в виде объединения активности цефалоспоринов I–II генераций к грамположительным бактериям (метициллинчувствительных стафило-, стрепто-, пневмококков) и некоторым анаэробам с высокой активностью цефалоспоринов III генерации. Эта группа представлена парентеральными препаратами цефепимом, цефпиромом [39].

Что касается антибиотиков из группы макролидов, то в вышеупомянутом исследовании SOAR приводятся сведения о сравнительно низкой резистентности пневмококков к макролидам у детей (11,9 %) не зависимо от возраста. Локальный мониторинг чувствительности пневмококков к макролидам позволил выявить высокий уровень резистентности к эритромицину (32,7 %) и азитромицину (32,2 %).

В последнее время наблюдается значительный рост резистентности *Streptococcus pneumoniae* и к макролидам [16].

Следует отметить, что частота резистентности кокковой флоры к разным макролидам различна. В частности, резистентность пневмококка и эндогенного стрептококка к 14- и 15-членным препаратам отмечается в 2–4 раза чаще, чем к 16-членным, что обусловлено способностью последних противостоять эффлюксному механизму устойчивости бактерий. Согласно исследованиям ПеГАС-III, джозамицин обладает максимальной активностью среди всех макролидов в отношении *S. pneumoniae* [7]. В России к 2009 году число устойчивых штаммов *S. pneumoniae* к макролидам не превысило 8,2 %, оставаясь минимальным (4–6,3 %) к 16-членным макролидам [7].

В настоящее время, по мнению многих клиницистов, в большинстве случаев антибиотики из группы макролидов, в т.ч. современных, не рекомендуется применять в качестве стартовой терапии, типично протекающей ВП бактериальной происхождения.

Не следует забывать, что макролиды на сегодня составляют группу антибиотиков, на применение которых наиболее часто возникают побочные реакции. К сожалению, до сих пор регистрируются так называемые серьёзные побочные реакции на азитромицин. Серьёзная побочная реакция – это любое неблагоприятное медицинское проявление при применении лекарственного средства (независимо от дозы), что приводит к смерти, представляет угрозу жизни, требует госпитализации или продления срока госпитализации, приводит к длительной или значительной нетрудоспособности, или инвалидности, или к врождённой аномалии? или к пороку развития [88].

Известно, что FDA предупредило об угрозе применения азитромицина у пациентов, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями. Азитромицин вызывает нарушение электрической активности сердца и повышает вероятность развития аритмии. В группе риска находятся больные с удлинённым интервалом QT, брадикардией, гипокалиемией и гипомagneмией. Приём азитромицина может углубить сердечно-сосудистые нарушения и привести к такому потенциально угрожающему осложнению, как желудочковая тахикардия по типу «пируэт» (*torsades de pointes*). Имеются сообщения, что применение азитромицина ассоциируется с повышенным риском внезапной сердечной смерти [28; 33].

Существенно изменяется выбор антибактериальных препаратов в случаях возникновения у ребёнка нозокомиальной пневмонии, т.к. представляет достаточно сложную клиническую задачу и зависит, в первую очередь, от вида возбудителя. В соответствии с общими рекомендациями ATS/IDSA выбор антибиотика для лечения нозокомиальной пневмонии проводится, наряду с учётом чувствительности причинно-значимого возбудителя, определяется препаратами с преимущественно ограниченным спектром антибактериальной активности, с использованием достаточной дозы для обеспечения эффективной концентрации в очаге.

Подводя итоги, касающиеся назначения адекватной эмпирической антибиотикотерапии при тяжёлом течении ВП у детей, важно определиться с антибиотиком наиболее высокого потенциала, обладающего самым низким

потенциалом формирования устойчивых штаммов, иметь минимум побочных действий и быть экономически доступным.

Наряду с очевидной значимой ролью бактериальных возбудителей *Str. pneumoniae* и *H. influenzae* типа b в развитии ВП у детей, в последние годы в качестве этиологических факторов внимание акцентируется также на роль внутриклеточных инфекционных агентов, таких как *M. pneumoniae*, *Chl. Pneumonia* [58; 205; 240; 241]. Однако удельная значимость атипичных пневмоний не велика и составляет примерно 10 – 15 % [188].

Среди возбудителей пневмонии у детей первого года жизни указывают также на *S. Aureus* (21 %) и энтеробактерий (14 %) [188].

В свете рассматриваемого, наиболее распространённого спектра пневмотропных бактериальных возбудителей, во многом определяется характер антибактериальной терапии ВП в современных условиях во всем мире. В частности, Общество детских инфекционных заболеваний (Pediatric Infectious Diseases Society) и Американское общество инфекционных болезней (Infectious Diseases Society of America – IDSA) в 2011 г. опубликовали рекомендации по ведению детей с внебольничной пневмонией [215]. Авторы с целью оптимизации использования антибиотиков комитет рекомендовал эмпирическое назначение антибактериальных препаратов узкого спектра действия (например, аминопенициллинов или пенициллина) у детей с неосложнённым течением ВП.

Наряду с этим имеется немало проспективных или сравнительных работ, в которых приводится оценка метода, связанного с применением антибиотиков узкого спектра действия в сравнении с обычно используемыми препаратами (например, цефалоспорины) для лечения детей, госпитализированных с ВП. В проведённом в США исследовании использовались данные 4 детских стационаров. Авторы проводили оценку исходов ВП у детей в возрасте от 2 месяцев до 18 лет [310]. Критериями включения в исследование явились диагноз «внебольничная пневмония», установленный в течение первых 48 ч с момента госпитализации, лихорадка или отклонения (в большую или меньшую сторону) количества лейкоцитов периферической крови также в первые 48 часов после госпитализации,

наличие респираторных симптомов и данные рентгенологического исследования, свидетельствующие о ВП. В исследование не включали детей с хроническими заболеваниями, которые могли бы рассматриваться как предрасполагающие к развитию ВП состояния, а также в случае рецидивирования пневмонии или при развитии осложнений пневмонии (плеврального выпота или абсцесса). Результаты получены при обследовании 492 пациентах, из них 42 % составили дети в возрасте от 2 месяцев до 2 лет, 56 % – в возрасте от 2 до 12 лет и только 2 % детей были старше 12 лет. На момент включения у 45 % детей была лихорадка, у 22 % – одышка, у 36 % – отклонения в количестве лейкоцитов в периферической крови и у 26 % детей был диагностирован бронхиолит. Перед госпитализацией в стационар 24 % детей получали антибиотики и 18 % пациентов получали макролиды дополнительно к первоначально выбранному антибиотику.

Первичным оцениваемым в ходе исследования исходом являлась длительность пребывания пациента в стационаре (в часах) и частота повторного обращения за медицинской помощью / госпитализацией в течение 7 дней после выписки. Также исследователи оценивали длительность лихорадки и необходимость использования кислорода. В качестве антибиотиков узкого спектра действия авторы использовали ампициллин, пенициллин или амоксициллина/клавуанат в качестве стартовой терапии. Режим, при котором к перечисленным выше бета-лактамам добавлялись макролиды, также рассматривался как режим использования препаратов узкого спектра действия.

В ходе исследования авторы проводили контроль над температурной реакцией (температура тела $\geq 38^{\circ}\text{C}$), тахипноэ и отклонение в количестве лейкоцитов в периферической крови. Несмотря на отсутствие рандомизации, сравниваемые группы пациентов были сопоставимы по основным клиническим характеристикам. Однако у детей, получавших антибактериальные препараты широкого спектра действия, более часто исследовали кровь для бактериологического исследования, им чаще назначали дополнительно макролиды. Антибиотики в данной группе чаще (в 50 % случаев) назначались до момента госпитализации в стационар.

При оценке исходов выяснилось, что дети, получавшие препараты узкого спектра действия, находились в стационаре на 10 часов меньше, чем дети, получавшие препараты широкого спектра действия. Длительность дополнительного применения кислорода и продолжительность лихорадки были меньше в группе использования антибиотиков широкого спектра действия, однако данные различия не были статистически достоверны. Также между двумя сравниваемыми группами не отличалась частота повторной госпитализации в стационар в течение 7 дней после выписки. На основании этого авторы сделали заключение о том, что применение антибиотиков узкого спектра действия для лечения ВП у детей не уступает по эффективности использованию препаратов широкого спектра.

Как явствует, приведенные выше исследователями критерии эффективности лечения пневмонии важные, информативные, однако достаточно разнообразные.

Согласно упоминающимся ранее протоколам лечения внебольничной пневмонии у детей, в Российской Федерации к критериям эффективности лечения относят следующие. О «полном» эффекте говорят в случаях падения температуры $< 38^{\circ}$ через 24–48 часов при неосложнённой и через 72 часа при осложнённой пневмонии на фоне улучшения состояния и аппетита, уменьшения одышки.

О «частичном» эффекте свидетельствует сохранение у ребёнка температуры $> 38^{\circ}$ после названные выше сроков, при снижении степени токсикоза, одышки, улучшении аппетита, а также в отсутствии отрицательной рентгенологической динамики, что обычно может наблюдаться при деструктивных формах пневмонии и / или при метапневмоническом плеврите. При этом смена антибиотика не требуется.

Отсутствие клинического эффекта констатируют в случаях сохранения температуры $> 38^{\circ}$, при ухудшении состояния и / или нарастании рентгенологических изменений. При хламидиозной и пневмоцистной пневмонии – нарастание одышки и гипоксемии. Подобная ситуация требует смены антибиотика.

Неуклонный рост антибиотикорезистентных бактериальных штаммов в этиологической структуре пневмоний, истощение потенциала антибактериальной

терапии повышают значение лекарственных средств в лечении пневмоний, действие которых направлено на нейтрализацию факторов вирулентности, причинно-значимых бактериальных агентов.

Среди медикаментозных способов контроля инфекционного процесса при помощи подавления бактериальных факторов вирулентности выделяют ингибирование продукции бактериальных факторов вирулентности и их нейтрализацию, блокировку рецепторов, распознающих факторы вирулентности. Одним из возможных методов лечения малокурабельных форм пневмонии, вызванных антибиотикорезистентными штаммами, является использование специфических для определённых антигенов респираторно-тропных патогенов моноклональных антител (mAb). В настоящее время разработаны технологии, позволяющие получать полностью гуманизированные mAb, которые отличаются минимальным уровнем иммуногенности и токсичности. Учитывая высокий аффинитет бактериальных порообразующих токсинов к липидному бислою клеточных мембран макроорганизма, альтернативой специфическим mAb в качестве нейтрализаторов бактериальных факторов вирулентности являются неспецифические липидные секвестранты, экспериментальное использование которых предотвращает развитие фатальной септицемии [3].

В этом свете, учитывая наиболее часто регистрируемый в качестве возбудителя внебольничной пневмонии пневмококк, особый научно-практический интерес представляет один из определяющих вирулентность протеинов факторов - пневмококковый поверхностный белок А (surface protein A — SpA). Установлено, например, что SpA играет важную роль в колонизации носоглотки, инфицировании лёгких и развитии бактериемии. Наряду с этим протеин SpA предотвращает фагоцитоз, ингибируя опсонизацию бактериальных клеток, опосредованную комплементом [20; 43]. На сегодня разработаны mAb 140H1, направленные против SpA, которые связываются с 98 % существующих штаммов *Streptococcus pneumoniae*, включая представителей наиболее клинически значимых кластеров PspA 1–5. Широкий спектр связывания mAb 140H1 авторы объясняют тем, что

распознаваемый эпитоп расположен в домене PRR SpA, который хорошо сохраняется в семействе SpA.

Именно стремительное распространение антибиотикорезистентных бактериальных штаммов определяет в настоящее время необходимость разработки новых антибактериальных средств и пересмотра рекомендаций этиологического лечения бактериальных инфекций, в том числе и пневмоний.

В настоящее время разрабатываются новые антибактериальные препараты, механизм действия которых сводится к нарушению биосинтеза пептидогликана, тейхоевых и липотейхоевых кислот, а также механизмы прикрепления факторов вирулентности к стенке бактерии. Новые молекулы старых классов антибиотиков и представители новых классов антибиотиков, мишенями которых являются липиды II и III, тейхоевые и липотейхоевые кислоты, аланин-рацемаза и сортаза A, в ближайшее будущее станут практическими инструментами в педиатрической практике.

Рассматривая перспективы применения препаратов с противомикробным действием, нельзя не отметить, что в практической работе уже продемонстрирована эффективность применения ряда антимикробных пептидов при лечении местного инфекционного процесса, таких как дериваты кателицидина (омиганан), дефензиномиметика (брилацидин), α -спирального магаинина (пексиганан), синтетического противомикробного пептидомиметика (литиксар). Однако следует иметь в виду, что данные препараты, которые предположительно, будут рекомендованы для лечения пневмонии, находятся на ранних стадиях исследовательских разработок [96].

Следует ожидать, что создание новых противомикробных пептидов с высоким терапевтическим индексом, которое выражается в соотношении бактерицидности и токсичности, и решение вопроса доставки их в очаг поражения лёгкого позволит достичь эрадикации бактерий с мультилекарственной резистентностью у больных с инфекционно-воспалительными заболеваниями дыхательных путей.

Завершая рассмотрение вопросов, касающихся современных взглядов на общие принципы и частные аспекты антибактериальной терапии, а также будущей этиологической терапии бактериальной пневмонии у детей, нельзя не сказать несколько слов о специфической профилактике данного заболевания.

Специфическая профилактика внебольничной пневмонии включает иммунизацию против пневмококковой и гемофильной инфекции, гриппа, а также против коклюша, кори и РС-инфекции [20; 43].

Для профилактики пневмококковой инфекции используют вакцины (конъюгированные с белком и полисахаридные), обеспечивающую защиту от наиболее распространённых и опасных серотипов *S. pneumoniae*. В 2014 г. вакцинация против пневмококка была включена в российский национальный календарь прививок и календарь прививок по эпидемическим показаниям.

Вакцины, конъюгированные с белком, содержат полисахариды 10 (1, 4, 5, 6В, 7f, 9V, 14, 18С, 19F, 23F) или 13 (1, 3, 4, 5, 6А, 6В, 7F, 9V, 14, 18С, 19А, 19F, 23F) серотипов пневмококка. За счёт конъюгации полисахаридов с белком-носителем данные вакцины обеспечивают Т-зависимую защиту, в том числе у детей раннего возраста (начиная с 2 месяцев жизни) [1; 64]. На сегодня в мировой практике накоплен определённый опыт массовой иммунизации детей раннего возраста путём использования вакцины, конъюгированной с белком.

В Кохрановском обзоре, включающем мета-анализ 11 сравнительных исследований в разных странах мира (более 113 тыс. детей до 2 лет), было показано, что массовая вакцинация вакцинами, конъюгированными с белком, достоверно снижает частоту рентгенологически подтвержденных пневмоний [65]. Высокая эффективность вакцин для предотвращения пневмонии была подтверждена и в более поздних систематических обзорах [66; 67].

В частности, одно из исследований, показало, что за 10 лет после внедрения универсальной вакцинации вакцинами, конъюгированными с белком, частота госпитализации детей в возрасте до 2 лет по поводу внебольничной пневмонии снизилась на 43 % [68]. В целом, в результате внедрения подобных вакцин

отмечено значительное снижение общего бремени пневмококковой инфекции, в том числе воспаления лёгких.

В свою очередь, вакцина полисахаридная представляет собой смесь полисахаридов пневмококка и обеспечивает В-зависимую защиту у детей старше двух лет против 23 серотипов (1, 2, 3, 4, 5, 6В, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15В, 17F, 18С, 19А, 19F, 20, 22F, 23F, 33F) возбудителя. При этом длительность иммунитета после прививки данной вакциной составляет 5–8 лет.

Важно отметить также о группах риска, подлежащими вакцинации против пневмококка. В первую очередь к ним необходимо отнести детей с хроническими бронхолёгочными заболеваниями, в том числе бронхиальной астмой, наследственными и врождёнными заболеваниями лёгких, хронической обструктивной болезнью лёгких и пр.; во-вторых, – детей с тяжёлым течением заболеваний системы кровообращения (сердечной недостаточностью, кардиомиопатией, врождённые пороки сердца); в третьих, – детей с сахарным диабетом, прогрессирующим течением заболеваний печени и почек; в четвертых, – детей с функциональной или анатомической аспленией, ликвореей, кохлеарной имплантацией, нарушением иммунитета; в пятых, – детей с онкогематологическими заболеваниями, ВИЧ-инфекцией, нейтропенией и, наконец, – детей, часто болеющих респираторными инфекциями верхних и нижних дыхательных путей, в том числе инфицированные туберкулёзом.

Согласно существующим рекомендациям, детям из групп риска рекомендуется в возрасте до 2 лет провести вакцинацию вакциной, конъюгированной с белком, а после второго года жизни дополнительно полисахаридной вакциной, но не ранее чем через 8 недель после первой [64].

Возвращаясь к рассмотрению вопросов, связанных с этиологически значимыми агентами пневмонии, необходимо отметить исследования Harris M. et al. [257]. Авторы проводили качественную верификацию возбудителей и установили, что в 23–33 % случаев причиной развития ВП явилась смешанная вирусно-бактериальная инфекция. В подобных случаях, по мнению

исследователей, вирус рассматривается как фактор, предрасполагающий инфицированию нижних дыхательных путей бактериальной флорой.

В ряде публикаций [52; 66; 78; 231; 246] изложены современные сведения о респираторных вирусах, обнаруженных у детей с ВП. В исследовании С.С.Ким и соавт. [66], установлено, что респираторные вирусы являются наиболее частыми бронхолёгочными патогенами, обнаруживаемыми в фаринго-трахеальном аспирате и мазке из ротоглотки – в 68 % случаев, как в виде моноинфекции (32 %), так и в ассоциации с бактериальными возбудителями (36 %), особенно с пневмококком (25 %).

В этой связи, в последние годы при пневмонии большое значение приобретает диагностическая информация, связанная с определением уровня прокальцитонина в крови [174]. В соответствии с клиническими рекомендациями [31], уровень показателя прокальцитонина в значительной мере зависит от этиологии заболевания и может быть информативен при выборе терапии. В частности, для бактериальной пневмонии характерно повышение уровня более 1 нг/мл (при пневмококковой обычно выше 2 нг/мл), при вирусной пневмонии, как правило, ниже 1 нг/мл. Во-вторых, – уровень прокальцитонина, как правило, коррелирует с тяжестью заболевания и рассматривается как предиктор развития осложнений и неблагоприятного исхода, в связи с чем, может использоваться как один из критериев для перевода пациента в отделение реанимации и интенсивной терапии. Наконец, следует учитывать, что показатель содержания прокальцитонина быстро нормализуется на фоне адекватной антибактериальной пневмонии и может использоваться в качестве объективного индикатора ее отмены.

В случаях среднетяжёлой ВП, среди выделенных вирусов преобладали респираторно-синцитиальный (27 %) и риновирус (20 %), реже обнаруживались метапневмовирус и вирус гриппа А (по 13 %) [66]. Автором также установлено, что активация фоновой туберкулёзной инфекции и структурных компонентов возбудителей при ВП у детей негативно влияет на содержание, функции и метаболизм лейкоцитов периферической крови, проявляющиеся снижением

количества Т-, В-лимфоцитов, натуральных киллеров, формированием супрессорного варианта иммунодепрессивного состояния, угнетением фагоцитоза, стимуляцией секреции провоспалительных медиаторов, развитием дисбаланса в системах ПОЛ/АОЗ, адениловых и циклических нуклеотидов.

В то же время Cilla G и соавт. [231] при исследовании 14 респираторных вирусов с использованием молекулярных или иммунохроматографических методов и / или вирусной культуры у 315 детей в возрасте до 3 лет с ВП установили, что наиболее часто обнаруживаемым вирусом был респираторно-синцитиальный вирус, за которым следовал человеческий бокавирус, далее риновирус, метапневмовирус человека и вирусы парагриппа. При этом исследователи делают вывод о том, что вирусные коинфекции часто встречаются у детей в возрасте до 3 лет с ВП и могут быть плохим прогностическим фактором.

Высокую частоту выявления вирусного патогена (у 649 из 884–73,4 %) госпитализированных детей с ВП установили García-García M.L. и соавт. [246]. Наиболее часто обнаруживался респираторно-синцитиальный вирус (41,6 %), риновирус (26,2 %), бокавирус (17,8 %), аденовирус (17,8 %), метапневмовирус (7 %) и парагрипп (7 %). По мнению авторов, высокая распространённость вирусных инфекций подчёркивает негативную роль респираторных вирусов в развитии ВП у детей. Полученные результаты помогают понять бремя инфекционных заболеваний и направлять научные исследования в плоскость общественного здравоохранения.

Согласно выполненным 13 крупным исследованиям в разных странах мира с обследованием более 7000 детей раннего возраста, была подчёркнута важная роль вирусов в качестве этиологического фактора ВП. В целом вирусы выявлены у 41,3 % пациентов (от 17,9 до 73,5 % в различных исследованиях). При этом отмечено, что вирусы могут выступать как в роли непосредственного возбудителя пневмонии, так и играть роль ко-патогена при ВП бактериальной этиологии [Rohde G. G. U.].

По данным большинства данных исследований при ВП у детей наиболее часто выявлялся респираторно-синцитиальный вирус (от 2,4 до 39,4 % случаев).

Риновирус человека зарегистрирован от 3 до 100 % детей с ВП, чаще в ассоциации с другими вирусами, в частности с энтеровирусами. Вирус гриппа (А и В) выявлялся от 2 до 14,1 %, парагриппа от 0 до 17 %, аденовирус от 0 до 18 %, метопневмовирус человека от 0,2 до 14,5 %, бокавирус человека от 0 до 18,4 % и коронавирус человека от 0,8 до 6,6 %.

В этом свете, заслуживают внимания работы, в которых подчеркнута особая роль РС-инфекции у детей раннего возраста в развитии острой тяжёлой патологии респираторного тракта. Так, по данным Пикузы О.И. и Самородновой Е.А. [142], у детей младше 5 лет РС-вирус является наиболее частым патогеном дыхательных путей и верифицируется в 62 % случаев, причём 10–30 % – это вирусные пневмонии. Следует подчеркнуть, что опасность данного возбудителя связана с тем, что перенесённая детьми до 1 года РС-инфекция в последующем может привести к формированию устойчивой бронхиальной гиперреактивности с трансформацией в бронхиальную астму. При этом авторы особое внимание рекомендуют уделять некоторым группам пациентов, у которых данная инфекция может принять тяжёлое, осложнённое и даже жизнеугрожающее течение. В частности, это касается недоношенных, особенно менее 35 недели гестации, детей в возрасте младше 3 месяцев и массой тела менее 5 кг, страдающих хроническими болезнями лёгких, гемодинамически значимыми врождёнными пороками сердца, врождённым иммунодефицитом, тяжёлыми нейромышечными болезнями и др.

Исследования, в которых широко проводилась качественная верификация возбудителей, показывают, что в 23–33 % случаев ВП является смешанной вирусно-бактериальной инфекцией [257]. При смешанной вирусно-бактериальной инфекции вирус, по мнению авторов, выступает как фактор, ведущий к инфицированию нижних дыхательных путей бактериальной флорой.

Как было отмечено выше, ОРВИ играют важную роль в патогенезе бактериальных пневмоний. Установлено, что вирусная инфекция увеличивает продукцию слизи в верхних дыхательных путях и снижает ее бактерицидность, нарушает работу мукоцилиарного аппарата, разрушает эпителиальные клетки, снижает местную иммунологическую защиту, облегчая, таким образом,

проникновение бактериальной флоры в нижние дыхательные пути с последовательным развитием воспалительного процесса в лёгких.

Обсуждая вопросы патогенеза ВП, следует отметить, что ведущим механизмом инфицирования лёгких и развития заболевания, является аспирация содержимого носоглотки, т.е. основным путём проникновения инфекции в лёгкие является бронхогенный с распространением возбудителя по ходу дыхательных путей в респираторный отдел. Примечательно, что начальные воспалительные изменения при бронхогенном пути проникновения инфекции обнаруживают в респираторных бронхиолах и, только далее, воспаление распространяется на паренхиму лёгких.

Важно заметить, что другой, опять-таки бронхогенный путь, обусловлен тем, что при кашле инфицированная слизь из очага воспаления попадает изначально в крупные бронхи, а затем, распространяясь в другие респираторные бронхиолы, обуславливает создание новых очагов воспаления.

В нормальных условиях ряд микроорганизмов, в частности пневмококк, могут колонизировать носоглотку, сохраняя при этом нижние отделы дыхательных путей стерильными. Однако микроаспирация секрета носоглотки, наблюдаемая у половины здоровых лиц, преимущественно во время сна, нейтрализуется кашлевым рефлексом, элиминацией мерцательного эпителия, антибактериальной активностью альвеолярных макрофагов и секреторных иммуноглобулинов, чем и обеспечивается стерильность инфицированного секрета в нижних отделах дыхательных путей.

В случаях повреждения механизмов самоочищения трахеобронхиального дерева, что, как правило, наблюдается при возникшей острой респираторной вирусной инфекции, происходит нарушение функции ресничек эпителия бронхов и снижается фагоцитарная активность альвеолярных макрофагов, что создаёт благоприятные условия для развития острого воспаления лёгких. Важным считается и массивность обсеменения или проникновение в респираторные отделы лёгких даже единичных высоковирулентных микроорганизмов [3; 96].

В дальнейшем происходит фиксация и размножение инфекционного возбудителя в эпителии респираторных бронхиол. При этом важную роль играет состоятельность сурфактанта, т.к. при его участии и потока выдыхаемого воздуха происходит очищение мелких дыхательных путей, не имеющих мерцательного эпителия. При нарушении элиминирующих структур микрофлора, преодолевая защитные механизмы респираторных путей, способна попасть в альвеолы с дальнейшим размножением и выделением токсина. Под действием токсинов происходит нарушение проницаемости капилляров с последовательным развитием серозного отёка.

Далее отёчная жидкость, включающая значительное количество бактерий, распространяется через альвеолярные поры на всю долю лёгкого с возможным вовлечением в воспалительный процесс плевры. Экссудат из серозного достаточно быстро превращается в фибринозный. Воспалительная реакция в одном варианте может возникать в бронхах, постепенно распространяясь до альвеол. При этом поражается не вся доля лёгкого или сегмент, а возникает один или несколько очагов воспаления различных размеров. В подобных случаях говорят об очаговой пневмонии. Очаги могут сливаться в пределах сегмента, доли или нескольких долей.

Воспалительная инфильтрация, нарушения проходимости бронхов, расстройства микроциркуляции, интерстициальный отёк, и снижение воздушности лёгочной паренхимы ведут к нарушению перфузии газов и гипоксемии, которая закономерно сопровождается респираторным ацидозом, гиперкапнией, компенсаторной одышкой и появлением других клинических признаков дыхательной недостаточности. Нередко воспаление лёгких у детей сопровождается не только дыхательной, но и признаками сердечно-сосудистой недостаточности, которая возникает в результате циркуляторных нарушений и перегрузки малого круга кровообращения [5].

В случае формирования адекватного иммунного ответа при инфицировании лёгочной ткани происходит ограничение распространения воспалительного процесса, в связи, с чем пневмония в большинстве случаев имеет одностороннюю

локализацию и не выходит за рамки поражённого лёгкого. У больных с локализованной (односторонней) пневмонией уровни фактора некроза опухоли альфа (TNF- α) и ИЛ-6 и ИЛ-8 оказываются повышенными в поражённом лёгком, но остаются нормальными в интактном лёгком и сыворотке крови [10; 11].

В случаях тяжёлой пневмонии воспалительный ответ выходит за пределы поражённого лёгкого, приобретая системный характер. Это, в частности, отражается в повышении уровня указанных провоспалительных медиаторов в сыворотке крови. При этом в участке клеточной инфильтрации возможно расплавление ткани с формированием булл или абсцессов. После их опорожнения через бронх в лёгком остаётся полость, обычно заживающая в виде небольшого рубца. В случае прорыва абсцесса в плевральную полость происходит развитие пиопневмоторакса.

Гетерогенность ответа на очаговую лёгочную инфекцию может быть объяснена генетическим полиморфизмом: в настоящее время есть сведения о большом числе генов, оказывающих влияние на течение и исходы пневмонии [12].

Гематогенный путь допустим при септических и внутриутробных пневмониях. Лимфогенный путь следует считать редкостью, однако необходимо иметь в виду, что по лимфатическим путям воспалительный процесс переходит из лёгочного очага в плевру.

Анализируя возможные ближайшие исходы, необходимо отметить, что полное обратное развитие изменений при катаральном и фибринозном формах воспаления лёгких занимает в среднем 3 недели. Возникновение ателектаза сегмента или доли обычно связано с выраженным воспалением ветвей приводящего бронха. Развивающаяся в условиях ателектаза сегментарная пневмония имеет тенденцию к формированию фиброзной трансформации.

Важной составляющей, закономерно возникающих при пневмонии патогенетических расстройств у детей, исследователи обоснованно считают нарушенные обменные процессы, прежде всего, кислотно-основного состояния, метаболический или респираторно-метаболический ацидоз с уменьшением мощности буферных оснований, а также накопление недоокисленных продуктов.

Параллельно с этим наблюдаются расстройства водно-солевого баланса в виде задержки жидкости, хлоридов, а у детей раннего возраста – возможного обезвоживание и развития гипокалиемии.

В свете изучаемой темы, немаловажное значение приобретают сведения, касающиеся патогенеза сердечно-сосудистых расстройств при пневмонии. Исследователи, в частности, полагают, что явления токсикоза с сопутствующей дыхательной недостаточностью ведёт к спазму артериол малого круга кровообращения с дальнейшим развитием лёгочной гипертензии, формированием повышенной нагрузки на правые отделы сердца. В дальнейшем происходит снижение сократительной способности миокарда с последующим нарушением периферической гемодинамики, расстройством микроциркуляции.

Авторы подчёркивают, что функциональные нарушения лёгочного кровотока более стойкое расстройство, чем изменение паренхимы лёгких, т.к. оно сохраняется до 6–8 недель.

Важное значение в случаях тяжёлой пневмонии приобретают энергетически-динамическая недостаточность миокарда, известная как синдром Хегглина, когда имеют место дегенеративные изменения в мышце сердца и сосудах, а также повышение проницаемости капилляров.

В структуре бронхолёгочной патологии, наряду с пневмонией, безусловным лидером является острый бронхит [79; 98; 132; 141; 161; 168; 325].

Показатель заболеваемости ОБ колеблется в широких пределах, составляя 14–25 на 1000 среднегодового детского населения страны, т.е. 5 % всех заболеваний детского возраста и около 30 % болезней органов дыхания [161]. Встречаются сведения, где среди всех болезней органов дыхания у детей на долю острого бронхита приходится около 20 %. Важно заметить, что у детей раннего и младшего дошкольного возраста этот показатель ещё выше и достигает 30–40 % [3]. Например, у детей в возрасте до 4 лет случаи заболевания острым бронхитом встречаются в 2–4 раза чаще, чем у детей более старших возрастных групп [4].

Многочисленными эпидемиологическими исследованиями последних лет показано, что распространённость ОБ выше среди детей, проживающих в крупных

промышленных городах, в плохих санитарно-эпидемиологических условиях, в условиях скученности населения (детские коллективы), в регионах с холодным, влажным климатом, значительными перепадами температуры, влажности, атмосферного давления в течение суток [79; 132; 161].

Согласно медицинской статистики Санкт-Петербурга, в течение последних десятилетий показатели заболеваемости ОБ достаточно устойчивы и имеют тенденцию к нарастанию. Только зарегистрированные случаи ОБ составляют более 50 % всех заболеваний респираторного тракта (54 % в 2011 г.), однако истинная заболеваемость существенно выше, поскольку ОБ нередко статистически шифруется как ОРВИ, что занижает показатели [168]. Практически каждый ребёнок хотя бы один раз в год переносит ОБ, при этом заболеваемость мало зависит от возраста и пола ребёнка, имеет отчётливую связь с эпидемическими подъёмами ОРВИ и колеблется в широких пределах – от 18,8:1000 в 1993 г. до 36,2:1000 в 2011 г. [10].

В последние годы научно-практический интерес к проблеме ОБ у детей существенно вырос. С улучшением качества диагностики, внедрением современных инструментальных приёмов, диагноз ОБ стал намного чаще фигурировать в повседневной практике педиатра [79; 98; 141; 161; 168].

В настоящее время актуальность проблемы ОБ в детском возрасте очевидна и обусловлена, прежде всего, высокой заболеваемостью, высокой частотой развития пневмонического процесса, склонностью бронхитического процесса к затяжному, рецидивирующему и осложнённому течению, создавать предпосылки для развития бронхиальной гиперреактивности с последующим формированием обструктивных форм заболевания, таких как бронхиальная астма, хронический бронхит, хронический обструктивный бронхит, а в зрелом возрасте – хроническая обструктивная болезнь лёгких с закономерным наступлением инвалидности, большими экономическими затратами на лечение [168; 189].

Рассматривая, по аналогии с внебольничной пневмонией, наиболее значимые, предрасполагающие к развитию острого бронхита у детей факторы, исследователи подчёркивают, прежде всего, значение патологии верхних

дыхательных путей, которая приводит к нарушению дыхания через нос (узость носовых ходов, изменения анатомии перегородок носа, аденоидные вегетации и др.), наличие очагов инфекции (ринитов, синуситов, аденоидитов, тонзиллитов и др.), носительство патогенной микрофлоры и др. [161].

В развитии заболевания, по мнению авторов, большое значение имеют нарушения иммунного реагирования организма ребёнка в виде дисбаланса в иммунной системе, включая ее незрелость у детей младшего возраста, что является характерным для часто болеющих детей, наличие сопутствующих аллергических заболеваний (аллергический ринит, синусит, ларингит и др.) и др. Следует также отметить особое значение, predisposing факторов для формирования неблагоприятных вариантов течения заболевания (осложнённое, затяжное, рецидивирующее и др.).

Учитывая направленность нашего исследования, следует заметить, что к наиболее значимым, predisposing к острому бронхиту факторам, многие исследователи относят, прежде всего, разнообразную патологию верхних дыхательных путей, сопровождающуюся нарушением дыхания через нос ввиду узости носовых ходов, изменений анатомии перегородок носа, аденоидные вегетации и др., наличие хронических очагов инфекции (ринит, синусит, аденоидит, тонзиллит и др.), а также носительство патогенной микрофлоры [93; 174; 183]. Патогенез ОБ отождествляется с негативной ролью вирусной инфекции непосредственно на слизистую оболочку бронхов, а также на весь организм в целом [79; 168; 189].

Наряду с этим немаловажное значение среди, predisposing к развитию острого бронхита факторов, придаётся наличию сопутствующих аллергических заболеваний (ринит, синусит, ларингит и др.), часто переносимых острых респираторных заболеваний, в т.ч. с эпизодами затруднённого дыхания [189]. Кроме того, ряд исследователей к факторам, повышающим риск развития ОБ у детей относит табакокурение и пассивное курение [75; 79; 189], витаминную недостаточность [98], загрязнение воздуха автомобильным и химическим дымом и ядовитым газом заводов [168; 196; 224; 247].

Согласно современным воззрениям ОБ относят к полиэтиологическим заболеваниям с достаточно широким спектром этиологических факторов.

Принимая во внимание существование, как минимум, трёх основных вариантов, связанных с происхождением ОБ, следует назвать, во-первых, – инфекционные, вызванные разнообразными инфекционными агентами (вирусы, бактерии, включая атипичные микроорганизмы, грибы, простейшие), во-вторых, – неинфекционные, возникающие как следствие воздействия на слизистую оболочку дыхательных путей разнообразных аллергенов (пыль, пыльца растений и др.), токсических веществ (дымов, газов, паров кислот, щелочей, различных растворителей, сигаретного дыма, продуктов сгорания бензина, двуокиси серы и др.), физических факторов (чрезмерно низких или очень высоких температур, колебания атмосферного давления, магнитных полей, действие горячего сухого или чрезмерно холодного воздуха и др.), в третьих, – смешанной этиологии, когда причиной развития острого бронхита является группа факторов как инфекционной, так и неинфекционной природы.

Среди выше перечисленных многообразных, предрасполагающих к острому бронхиту факторов, особое значение для формирования затяжных и хронических форм бронхита приобретает табакокурение. Социологические исследования последних лет свидетельствуют, что около 80 % детей являются пассивными курильщиками, проживая в семьях активно курящих родителей и поглощая из окружающей воздушной среды никотин и другие токсические вещества. Известно, что табачный дым содержит около 4000 химически активных соединений и оказывает прямое раздражающее и токсическое действие на слизистую оболочку бронхов, снижает эффективность иммунологической сопротивляемости организма ребёнка, вызывает деструкцию цилиарного эпителия, парализуя движение ресничек, увеличивая секрецию бокаловидных клеток и др. Установлена также негативная роль табакокурения, связанная с угнетением фагоцитарной активности альвеолярных макрофагов, синтеза лёгочного сурфактанта и ингибиторов протеаз, блокированием процессов тканевого дыхания за счёт избыточного образования и концентрации в крови карбоксигемоглобина. Наконец,

что уже не вызывает сомнения, доказано участие токсического действия табака, как одного из факторов, влияющих на формирование сенсibilизации и гиперреактивности бронхов [52;78].

Несмотря на разнообразие причинно-значимых факторов, способных вызвать заболевание, ведущее значение в этиологии ОБ принадлежит инфекциям [79; 98; 132; 141; 161; 168; 325]. Согласно современным эпидемиологическим исследованиям, наиболее частыми возбудителями ОБ в детском возрасте являются вирусы и вирусно-бактериальные ассоциации (до 85 % и более) [79; 98; 132; 141; 168; 189; 233].

Установлена высокая тропность вирусов к слизистой оболочке дыхательных путей. Спектр вирусов и их серотипов, способных вызвать ОБ, очень широк и достигает более 200 видов. Однако наиболее часто причиной заболевания являются вирусы гриппа, парагриппа, респираторно-синтициальные вирусы (РС), адено-, рино-, корона-, рота-, бока-, энтеровирусы, метапневмовирусы и др. [79; 98; 132; 141; 168; 189]. Среди вирусных возбудителей наиболее частыми являются грипп, парагрипп, аденовирусы, респираторно-синцитиальный, корона- и риновирус, бокавирус, метапневмовирус, ЕСНО- и Коксаки-вирусы [52; 78].

В случае транзиторной иммунологической несостоятельности защитных механизмов бронхов у детей с компрометированным состоянием здоровья, определённые вирусы приобретают способность к длительному персистированию в клетках эпителия респираторного тракта, активизируясь под воздействием неблагоприятных факторов, таких как переохлаждение, перегревание, инфицирование другим вирусом и др.).

Согласно многочисленным исследованиям острый бронхит бактериальной природы в детском возрасте встречается существенно реже (в среднем менее 10 %) и рассматривается, в большей мере, как осложнение изначально вирусных процессов в дыхательных путях, т.е. как бактериальная суперинфекция [98; 189]. При этом, как считают исследователи, бактериальный процесс более характерен для затяжных, хронических форм заболевания и для детей с дефектами мукоцилиарного аппарата, аномалиями развития трахеобронхиального дерева,

депрессией иммунных реакций организма, нарушением анатомии респираторной системы [2; 4].

В этиологии внебольничного острого бронхита у детей дошкольного и младшего школьного возраста основными бактериальными возбудителями являются условно-патогенные пневмотропные микроорганизмы, являющиеся частью обычной флоры респираторного тракта. Среди большого разнообразия бактерий – возбудителей инфекций дыхательных путей наибольшую удельную значимость имеет *Streptococcus pneumoniae* [98; 189].

Более 50 % случаев инфекционно-воспалительных заболеваний дыхательных путей в детском возрасте связаны именно с этим патогеном. Однако микробиологическое/серологическое исследование вне сезона эпидемических вспышек ОРВИ, в 10 % случаев позволяет обнаружить участие в развитии острого бронхита таких возбудителей, как *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Bordetella pertussis* и *Bordetella parapertussis*, *Mycoplasma pneumonia*, *Chlamydia pneumonia* [98; 189].

Совсем иная микрофлора вызывает заболевание, если оно развивается у детей в условиях больницы, т.е. при внутрибольничном остром бронхите. В подобных случаях большое значение имеет эпидемиологическая обстановка в стационаре, где лечится ребёнок. При внутрибольничном инфицировании причиной заболевания может быть грамотрицательная инфекция (*Klebsiella pn.*, *Enterococcus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa* и др.), полирезистентные штаммы *Staphylococcus aureus*. Особенно роль этих возбудителей возрастает на фоне длительных, повторных курсов антибиотикотерапии, назначаемой пациенту. Антибиотики способны глубоко повреждать мукоцилиарный клиренс, вызывать глубокую деструкцию эпителия респираторного тракта, приводить к воспалительному поражению всех слоёв стенки бронха – панбронхиту.

Патогенез ОБ отождествляется с негативной ролью вирусной инфекции непосредственно на слизистую оболочку бронхов, а также на весь организм в целом [168]. При этом вирусы внедряются в эпителий, интенсивно размножаются, нарушают обменные процессы в клетках, приводя их к гибели. Гибель

эпителиоцитов приводит к нарушению целостности эпителиального покрова, а повреждённая поверхность эпителия становится уязвимой, прежде всего, для бактериальных возбудителей. В подобных условиях вирусная инфекция активизирует эндогенную условно-патогенную флору, играет кондуктивную роль в проникновении бактериальной инфекции (преимущественно кокковой флоры) вглубь тканей стенки бронха и, в случаях присоединения бактериальной инфекции утяжеляет течение острого бронхита, что может стать причиной неблагоприятного исхода заболевания. Параллельно под влиянием раздражающего действия вирусов и формирующегося воспалительного процесса начинает активнее вырабатываться слизистый секрет бронхов. С его помощью в нормальных условиях бронхи самостоятельно очищают себя изнутри от чужеродных агентов, попавших на их поверхность. Однако при воспалении эвакуационная работа слизистой бронхов нарушается, и выведение секрета становится затруднительным. Как следствие, слизь скапливается в просвете бронхов, застаивается, становится густой и вязкой. Так формируется патологическая мокрота, состоящая из слизистого секрета, разрушенных клеток слизистой бронхов, микробов и продуктов их жизнедеятельности. Мокрота служит благоприятной питательной средой и субстратом для размножения бактерий. Поэтому застой мокроты в бронхах грозит риском развития вторичных бактериальных осложнений, таких как гнойный бронхит или пневмония.

Если подобные процессы происходят в мелких дыхательных путях, развивается генерализованное нарушение бронхиальной проходимости [2; 4].

Поскольку суммарная площадь сечения мелких бронхов велика, как следствие, нарушается альвеолярная вентиляция и развивается дыхательная недостаточность – картина обструктивного бронхита. При поражении крупных бронхов и трахеи признаки дыхательной недостаточности не выражены – острый простой бронхит [189].

Повреждение бронхиального эпителия ведёт к нарушению выработки слизистого секрета, движения ресничек и очищения (мукоцилиарного клиренса) бронхов. В результате активируется патогенная флора, которая может обусловить

уже появление слизисто-гнойной мокроты. Сроки выздоровления зависят от регенерации эпителия бронхов – обычно 3-я неделя заболевания и позднее.

Кроме того, что важно, вирусная инфекция оказывает угнетающее влияние на специфические и неспецифические факторы иммунологической резистентности организма ребёнка, как на местном тканевом, так и на организменном уровне [168].

В ходе воспалительной реакции, как правило, продуцируется большое количество цитокинов и ферментов, которые, концентрируясь в слизистой оболочке шокового органа, усугубляют деструкцию эпителия, разрушают структуру эластина, ведут к формированию необратимых морфологических изменений стенки бронхов [5].

Острый (Простой) бронхит чаще возникает в первые дни вирусной инфекции, вслед за развитием проявлений со стороны носоглотки (ринита, фарингита, синусита и др.). С учётом тесной связи заболевания с вирусной инфекцией в клинической картине Б выделяют две группы симптомов: первая – симптомы, связанные с вирусной интоксикацией, вторая – симптомы, которые непосредственно связаны с поражением слизистой оболочки бронхов.

К симптомам вирусной интоксикации относят нарушение самочувствия, познабливание, снижение аппетита, изменение настроения ребёнка, вялость, слабость или чрезмерную возбудимость, нарушение сна, повышение температуры тела, головную боль, боли в мышцах преходящего характера. Характерны катаральные явления со стороны носоглотки [160; 189].

К характерным симптомам непосредственно ОБ относится кашель, экспекторация мокроты, появление хрипов [160, 168;].

Кашель является основным симптомом ОБ и возникает как следствие раздражения кашлевых рецепторов слизистой оболочки бронхов воспалительным процессом. Характер кашля и его интенсивность зависят от вида, вирулентности причинно-значимого возбудителя, степени повреждения слизистой оболочки бронхов [160; 168].

Обычно в дебюте ОБ кашель преимущественно сухой, навязчивый, раздражающего характера, а при поражении гортани – лающий. Пароксизмы кашля

могут завершаться откашливанием скудной слизистой мокроты. При интенсивном кашле дети могут жаловаться на боли в животе (напряжение прямых мышц живота), на болезненность в нижних отделах грудной клетки (результат длительного судорожного сокращения диафрагмы), на боли в груди, в подлопаточных областях. В течение недели кашель постепенно становится менее интенсивным, более мягким, продуктивным. Как наиболее стойкий симптом заболевания кашель может сохраняться на протяжении всего периода болезни и часто покашливание беспокоит ребёнка длительное время в период реконвалесценции.

Однако длительный кашель (более месяца) может быть проявлением одного из осложнений ОБ, инородного тела ДП, аномалий органов дыхания и др., что требует обязательного проведения лучевой диагностики (рентгенографического исследования грудной клетки).

Мокрота в первые дни ОБ слизистая скудная или отсутствует. В последующем количество ее нарастает, на 2-й неделе болезни она может приобретать зеленоватый оттенок за счёт примеси фибрина, что не является признаком микробного воспаления [160; 168; 189].

В случае присоединения бактериальной инфекции мокрота, как правило, имеет слизисто-гнойный или гнойный характер. Чрезмерно интенсивный кашель, что наблюдается чаще при ОБ гриппозной этиологии, может вызвать появление в мокроте прожилок крови. При нисходящем фибринозном трахеобронхите в мокроте могут появляться слепки фибрина. Физические параметры мокроты, объем секрета и прочие ее характеристики зависят от этиологии и характера воспалительного процесса в бронхах [160; 168].

Из физикальных проявлений заболевания наибольшее диагностическое значение для ОБ имеют аускультативные данные. Осмотр, пальпация, перкуссия грудной клетки несут существенно меньше клинической информации. Аускультативная картина весьма вариабельна. Для простого бронхита характерны жёсткое дыхание, нестойкие, без определённой локализации, влажные разнокалиберные и/или сухие звучные хрипы. Хрипы, как правило, изменчивы,

количество их зависит от степени заинтересованности секреторного аппарата бронхов, выраженности кашлевого рефлекса. Перкуторные изменения не характерны.

Течение острого, неосложнённого Б обычно нетяжёлое. Достаточно быстро нормализуется температура тела, исчезают явления интоксикации и катаральные явления в носоглотке. В течение 2–3 недель уменьшается и постепенно исчезает мокрота, стихает и полностью прекращается кашель. Однако в ряде случаев сроки разрешения бронхитического процесса затягиваются более 3–4 недель, и заболевание принимает затяжное течение. Затяжное течение острого ОБ более характерно для его вирусно-бактериальной этиологии [160; 168].

Гематологические изменения неманифестны, не постоянны и зависят от этиологии ОБ. Однако иногда гемограмма позволяет решить вопрос о преимущественно вирусной (лимфоцитоз), бактериальной (лейкоцитоз, нейтрофилез, сдвиг лейкоцитарной формулы влево) или аллергической (эозинофилия) природе бронхита [168; 189].

Рентгенографическое исследование грудной клетки при остром бронхите обычно не показано. Однако при наличии длительного кашля (более 2–3 недель), стойких односторонних, локальных катаральных явлений в лёгких, в случаях необычной аускультативной картины заболевания проведение рентгенологического исследования целесообразно с целью исключения пневмонического процесса, аспирации инородного материала в ДП, бронхолегочного процесса специфической природы, онкологического заболевания и др. [160; 168].

Рентгенологические изменения при ОБ неспецифичны и связаны в основном с изменением лёгочного рисунка. Для острого бронхита характерно усиление, избыточность лёгочного рисунка особенно в прикорневых и нижнемедиальных отделах; перибронхиальная, периваскулярная инфильтрация (размытость, нечёткость контуров лёгочного рисунка); реакция корней лёгких (увеличение интенсивности, потеря структурности, некоторое расширение, прикорневая инфильтрация).

Важной составляющей изучения проблемы ОБ, наряду с высоким уровнем заболеваемости, безусловно, следует считать высокую частоту развития при этом пневмонического процесса, склонность к затяжному, рецидивирующему течению, формированию бронхиальной гиперреактивности с последовательным развитием обструктивных форм заболевания. Необходимо также учитывать и большие экономические затраты на лечение, как для семьи больного ребёнка, так и для органов здравоохранения в целом [174].

Среди особенностей современного подхода к терапии ОБ следует назвать, во-первых, – направление, связанное с рациональным использованием антипиретиков. Жаропонижающие средства, в соответствующей возрасту дозировке, обычно рекомендованы при повышении температуры тела $> 38,5 - 39,0$ °C. Препаратом выбора является парацетамол, разовая доза которого составляет 10–15 мг/кг перорально и 10–20 мг/кг ректально. Возможно применение ибупрофена в дозировке 5–10 мг/кг массы тела, максимальная допустимая суточная доза которого составляет 40 мг/кг массы тела. При значениях температуры тела $< 39,0$ °C рекомендуется выбирать дозу 5 мг/кг, при более высоких – 10 мг/кг [87]. При этом учитывается, что антипиретики применяют не для нормализации температуры тела ребенка, а с целью снижения лихорадки и улучшения ее переносимости. При инфекциях, особенно вирусных, температура тела $> 38,5$ °C является мощной защитной реакцией организма [87].

Общеизвестно, что специфическое лечение острого простого бронхита отсутствует. В подавляющем большинстве случаев ОБ характеризуется самостоятельным разрешением в течение ближайших 2–3 недель. Для ОБ в мировой литературе отсутствуют какие-либо доказательства эффективности муколитической или противокашлевой терапии, а противовирусные препараты вообще не используются, т.к. данные лекарственные средства имеют эффект плацебо [87].

Тем не менее, в практической работе педиатра достаточно широко при ОБ назначают муколитики. При этом необходимо учитывать недостатки и

ограничения использования определенных лекарственных средств. Например, препараты термопсиса, алтея, солодки, йодиды натрия и калия в высоких дозах у детей раннего возраста могут вызывать рвоту и диарею. Применение указанных средств также ограничено из-за малого диапазона терапевтической дозы [87].

Муколитики на основе эфирных масел способствуют развитию или усилению бронхообструктивного синдрома. Основным показанием для назначения ацетилцистеина и карбоцистеина является наличие значительного количества гнойной и вязкой мокроты, которая для ОБ не характерна. Один из недостатков ацетилцистеина – способность усиливать бронхоспазм, что ограничивает его использование при бронхообструктивном синдроме любой этиологии. Синтетические муколитики, в том числе амброксол и бромгексин, не назначаются при дисфункции кишечника, гастритах и язвенной болезни [87]. Амброксол способен вызвать значительную гиперсекрецию и с осторожностью должен применяться у детей раннего возраста. Это обусловлено, прежде всего, «неэффективностью» кашля в этой возрастной группе. Ферментные препараты, такие как рибонуклеаза, дезок-сирибонуклеаза и др., не рекомендуются из-за возможного повреждения слизистой дыхательных путей с развитием кровохарканья или бронхоспазма [87].

Фитотерапия (отвары, настои) также не лишена недостатков, связанных с нередкими нарушениями техники сбора, хранения трав и заготовки сырья, невозможностью обеспечения точной концентрации, токсичностью отдельных компонентов трав и др. [87]. Фитопрепараты, приготовленные в промышленных условиях, могут применяться при бронхитах и более предпочтительны по сравнению с синтетическими муколитиками ввиду лучшего профиля безопасности и меньшей вероятности развития синдрома гиперсекреции. Однако не многие из них обладают достаточной доказательной базой, позволяющей рассматривать их как средство, отвечающее требованиям доказательной медицины.

По мнению авторов, одним из представителей готовых растительных лекарственных форм, наиболее полно отвечающих критериям доказательной медицины, является Бронхипрет. Его основу составляют специальные экстракты

тимьяна и плюща (жидкие формы) или тимьяна и первоцвета (таблетки), которые стандартизованы по содержанию ключевых биологически активных веществ, определяющих лекарственную ценность данных растений. Эффективность Бронхипрета при простом бронхите была доказана в хорошо спланированных рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях, получивших наивысшую оценку качества исполнения по стандартам GCP и JADAD. Благодаря исчерпывающей доказательной базе Бронхипрет был официально рекомендован немецкой ассоциацией пульмонологов и врачей общей практики для лечения простого неосложнённого бронхита.

1.2. Перинатальное поражение ЦНС, как фактор, оказывающий неблагоприятное влияние на развитие и течение инфекционно-воспалительных заболеваний органов дыхания у детей

Изучая факторы, предрасполагающие к развитию ВП и ОБ у детей, исследователи утвердительно отмечают, что состояние детей при данных заболеваниях, развитие осложнений и, связанные с этим тяжесть течения и исход, обусловлены не только воздействием инфекционного возбудителя, но и индивидуальными особенностями ребёнка, в частности состоятельностью его иммунокомпетентной системы, наличием различных сопутствующих и преморбидных состояний и др. [17; 174]. Установлено также, что исходный уровень здоровья ребёнка во многом определяется состоянием его внутриутробного развития и перинатального периода в целом [13; 37; 46; 61; 81].

В этом свете особое внимание исследователей привлекает перинатальное поражение нервной системы, рост которого отмечается в последние годы [13; 37; 53; 65; 107; 167]. Именно при данной патологии, тесно связанной с гипоксией, нарушается деятельность ряда важнейших систем – иммунной, свёртывающей, гормональной [12; 13; 44; 65; 107,]. Встречается немало исследовательских работ, которые достаточно полно отражают участие всех иммунно-биологических систем в развитии и исходе острых заболеваний органов дыхания у детей [44; 80; 90; 130;

146]. При этом лишь немногочисленные исследования посвящены изучению особенностей течения инфекционно-воспалительных заболеваний респираторной системы у детей с признаками ПП ЦНС. Более того, в этих работах не представлены сведения, касающиеся особенностей течения пневмонии у детей в зависимости от характера перинатальной патологии ЦНС, ее ведущего клинического синдрома. Ввиду того, что ПП ЦНС является очень распространённой патологией, в т.ч. в донбасском регионе, а также фактором, предрасполагающим развитию ряда заболеваний у детей, естественно, возникает целесообразность изучения влияния данной патологии на частоту регистрации и характер течения ВП и ОБ.

Согласно современным представлениям под термином «перинатальное поражение нервной системы» понимают группу патологических состояний, обусловленных воздействием на плод и (или) новорождённого неблагоприятных факторов в антенатальном периоде, во время родов и в первые дни после рождения [12; 13; 167; 181; 194; 199].

По данным эпидемиологических исследований частота постановки диагноза «перинатальное поражение центральной нервной системы» достигает 715:1000 детей первого года жизни. В качестве основного и сопутствующего заболевания данный диагноз выставляется более чем у 90 % детей, получающих лечение в неонатологических стационарах. Результаты многих исследований свидетельствуют о том, что частота гипоксических поражений у доношенных новорождённых составляет не более 6:1000 и колеблется от 33 % до 70 % у недоношенных детей [13].

Проведённый анализ причин смерти новорождённых в родильных домах г. Иванова выявил высокое значение гипоксически-ишемических поражений ЦНС в ante - и интранатальном периодах. За последние 10 лет на фоне снижения почти в 2 раза (с 24,3 до 14,4 ‰) перинатальной смертности удельный вес гипоксических поражений сохраняется на достаточно высоком уровне. Экспертиза историй новорождённых свидетельствует, что при рождении 89% из них имеют клинические признаки генерализованного поражения ЦНС, у 45 % неврологические заболевания явились непосредственной причиной смерти [190].

Среди причин перинатальных поражений нервной системы ведущее место занимает внутриутробная и интранатальная гипоксия плода [12; 13; 169; 181; 194; 199]. Далее, по частоте встречаемости принадлежит фактору механической травматизации новорождённого в процессе родов и, как правило, - в сочетании с предшествующей внутриутробной гипоксией [13]. В структуре этиопатогенетических факторов перинатальной патологии исследователи рассматривают также инфекционные и токсико-метаболические варианты поражения нервной системы [13; 181; 194; 199].

К основным причинам ишемии головного мозга у новорождённых относятся, во-первых, – антенатальные, связанные с нарушением маточного и фетоплацентарного кровотока, маточным кровотечением, задержкой внутриутробного развития, тромбоэмболическими осложнениями; во-вторых, – интранатальные, обусловленные гипоксией (асфиксией) плода, брадикардией плода, патологией пуповины, тяжёлым кровотечением в родах; в третьих, – постнатальные, в основе которых лежат асфиксия, снижение АД, наличие гемодинамически значимого артериального протока, гиповолемия, повышение внутричерепного давления, тромбоэмболические осложнения, наблюдаемые при ДВС-синдроме, катетеризации центральных вен, врождённый порок сердца со стойкой гипоксемией [7; 135; 181].

Приведенные причинно-значимые факторы ишемии головного мозга схема свидетельствуют о возможности при этом тяжёлого поражения ЦНС, которое может явиться одним из проявлений общей системной реакции организма на тяжёлую асфиксию и может сочетаться с острым канальцевым некрозом почек, первичной лёгочной гипертензией в результате сохранения фетального кровообращения, сниженной секрецией антидиуретического гормона, некротическим поражением кишечника, аспирацией мекония, недостаточностью надпочечников и кардиомиопатией [46; 134; 135; 169].

Исследователями показано, что выраженная гипоксия приводит к развитию полиорганной недостаточности, проявлениям которой могут быть лёгочная гипертензия, нарушение сурфактантной системы, лёгочное кровотечение,

олигурия, острая почечная недостаточность, падение уровня артериального давления, снижение сердечного выброса, метаболический ацидоз, гипогликемия, гипокальциемия, гипонатриемия, некротизирующий энтероколит, нарушение функции печени, тромбоцитопения, ДВС-синдром [39; 90].

Ввиду отсутствия единой терминологии, обозначающих перинатальные поражения нервной системы, специалисты в научно-практических целях чаще используют термины "перинатальная энцефалопатия", "гипоксически-ишемическая энцефалопатия", "нарушение мозгового кровообращения" и др. [10; 24; 65; 113; 135; 169]. Отсутствие единой терминологии обусловлено однотипностью клинической проявлений в условиях воздействия различных механизмов поражения структур головного мозга [116; 135]. Большинство исследователей связывают это с незрелостью нервной ткани новорожденного и ее склонностью к генерализованным реакциям в виде отечно-геморрагических и ишемических проявлений, что объясняет наличие у таких детей общемозговых симптомов [7; 135; 181].

Несмотря на многообразие причин, приводящих к перинатальному поражению нервной системы в течении заболевания, выделяют три периода: острый – 1-й месяц жизни); восстановительный, который подразделяется на ранний (со 2-го по 3-й месяц жизни) и поздний (с 4 месяцев до 1 года у доношенных, до 2 лет – у недоношенных); исход заболевания.

В каждом периоде перинатальные повреждения имеют различные клинические проявления, которые выделять в виде различных синдромов, т.е. совокупности клинических проявлений болезни, объединённых по общему признаку. Возможны также случаи, когда у одного ребёнка наблюдается сочетание нескольких синдромов поражения нервной системы.

Согласно современным воззрениям выделяют четыре фазы развития патологического процесса при поражениях нервной системы у детей в течение первого года жизни. Первая фаза – острый период болезни, продолжительностью до 1 месяца жизни, непосредственно связанный с гипоксией и нарушением кровообращения, клинически может проявляться в виде синдрома угнетения или

синдрома возбуждения ЦНС. Вторая фаза патологического процесса распространяется на 2–3-й месяцы жизни, происходит уменьшение выраженности неврологических расстройств: улучшается общее состояние, повышается двигательная активность, происходит нормализация мышечного тонуса, рефлексов. Улучшаются электроэнцефалографические показатели. Это объясняется тем, что пострадавший мозг не утрачивает способности к восстановлению, но продолжительность второй фазы невелика и вскоре (к 3-му месяцу жизни) может наступить нарастание спастических явлений. Фаза "неоправданных надежд на полное выздоровление" завершается (она может быть названа фазой ложной нормализации). Третья фаза – фаза, спастических явлений (3–6-й месяцы жизни) характеризуется преобладанием мышечного гипертонуса. Ребёнок запрокидывает голову, сгибает в локтях руки и приводит их к груди, ноги перекрещивает и при опоре ставит на носки, выражен тремор, нередко судорожные состояния и др. Смена клинических проявлений болезни может быть обусловлена тем, что в этом периоде идёт процесс дегенерации (увеличивается число дистрофически изменённых нейронов). В то же время у многих детей с гипоксическим поражением нервной системы наметившийся прогресс во второй фазе болезни закрепляется, что обнаруживается в виде снижения неврологических расстройств. Четвертая фаза (7–9 месяцы жизни) характеризуется разделением детей с перинатальным поражением нервной системы на две группы: детей с явными психоневрологическими расстройствами вплоть до тяжёлых форм детского церебрального паралича (20 %) и детей с нормализацией ранее наблюдавшихся изменений со стороны нервной системы (80 %). Эта фаза условно может быть названа фазой завершения болезни.

В клинической картине перинатальных поражений головного мозга исследователи выделяют степень тяжести. В частности, различают лёгкую степень, когда имеет место повышение нервно-рефлекторной возбудимости, умеренное повышение или снижение мышечного тонуса и рефлексов, возможны горизонтальный нистагм, сходящееся косоглазие. В ряде случаев, через 7–10 дней

симптомы умеренного угнетения ЦНС могут смениться возбуждением, с тремором рук, подбородка, двигательным беспокойством.

Для средней степени тяжести характерным является наличие в дебюте симптомов угнетения ЦНС, мышечная гипотония, гипорефлексия, сменяющиеся через несколько дней гипертонусом мышц. Реже появляются кратковременные судороги, беспокойство, гиперестезия, глазодвигательные нарушения (симптом «заходящего солнца», горизонтальный и вертикальный нистагм и др.). Свойственны вегето-висцеральные нарушения.

Тяжёлая степень характеризуется наличием выраженных общемозговых, нарушений в виде резкого угнетения ЦНС, судорог и соматических расстройств, например, дыхательных, кардиальных, почечных, абдоминальных и др.

Под гипоксией плода понимают неспецифическое проявление различных осложнений беременности и родов, прежде всего гестозов беременных. Степень и выраженность токсикоза, его связь с экстрагенитальной патологией женщины, особенно с болезнями сердечно-сосудистой системы, определяют длительность и выраженность гипоксии плода, головной мозг которого наиболее чувствителен к кислородной недостаточности [135; 167; 169]. Антенатальная гипоксия приводит к замедлению роста капилляров головного мозга, увеличивает их проницаемость. При этом нарастают проницаемость клеточных мембран и метаболический ацидоз, усугубляется ишемия мозга с развитием внутриклеточного ацидоза [135; 169]. Антенатальная гипоксия часто сочетается с интранатальной асфиксией. Частота первичной асфиксии составляет 5 %. Важным патогенетическим моментом является то, что гипоксия и асфиксия сопровождаются комплексом компенсаторно-приспособительных реакций, определяющим из которых, является усиление анаэробного гликолиза [135].

Негативное влияние гипоксии ведёт к комплексу микроциркуляторных и метаболических расстройств, которые на тканевом уровне вызывают два основных повреждения в виде геморрагического инфаркта и ишемии с последующей лейкомаляцией вещества мозга [135; 169]. При этом ряд исследователей отмечают, что ишемическому и, особенно, геморрагическому поражению вещества мозга

предрасполагают различные манипуляции, вмешательства, которые проводятся в первые 48–72 часа жизни новорождённому. Среди таковых авторы рассматривают введение гиперосмолярных растворов, выполнение искусственной вентиляции лёгких и, связанной с ней гипоперфузией мозга на фоне падения напряжения углекислого газа, недостаточной коррекции объёма циркулирующей крови и др. [13; 46; 53].

Локализация гипоксически-ишемических поражений ЦНС имеет свои особенности. Для недоношенных детей в первую очередь характерно поражение перивентрикулярных зон в области зародышевого матрикса, что при тяжёлой степени гипоксии и ишемии приводит к некрозу белого вещества. У доношенных детей при тяжёлой гипоксии поражаются парасагиттальные отделы коры, лежащие на границе бассейнов мозговых артерий. Кроме того, могут поражаться области базальных ганглиев, таламуса и ствола мозга, включая ретикулярную формацию [13; 134; 169].

Кровоизлияние, в частности, может происходить также в боковые желудочки мозга и в субарахноидальное пространство. Помимо описанных изменений, морфологическим субстратом гипоксии, как правило, является полнокровие мозга, его общий или локальный отёк. Исследования Евсюковой И.И. [53], Михаленко и соавт. [113], Олимовой К.С. [113] и др. свидетельствуют, что возникающие при этом нарушения гемодинамики ведут к многовариантным метаболическим сдвигам кислотно-основного состояния и электролитного баланса, дестабилизации клеточных мембран, гипоксемии и тканевой гипоксии, что, в итоге, усугубляет расстройства микроциркуляции [12; 135].

В последние годы установлены и другие, более глубинные, механизмы патогенеза гипоксически-ишемических поражений мозга. Доказаны, в частности, роль выброса свободно-радикальных веществ и нарушений перекисного окисления липидов в повреждении мембран нервных клеток и энергетических субклеточных структур, в первую очередь митохондрий, значение блокады кальциевых каналов и др. [37; 120; 134; 135].

Важным представляется и то, что повреждающее воздействие различных неблагоприятных факторов может реализоваться как в виде быстрой гибели клетки – нейронального некроза, так и в форме отсроченной, замедленной гибели – апоптоза клетки [135; 169]. При этом авторы подчёркивают возможность обратимости процесса апоптоза, что определяет целесообразность проведения соответствующей коррекции для предотвращения гибели клетки. Установлено, что пострадавшие нейроны через межнейронные связи могут обусловить каскады патологических реакций, которые так же необходимо купировать, что обуславливает необходимость своевременного лечения и реабилитации детей с перинатальной патологией.

Согласно данным ряда исследователей, перинатальная гипоксия /асфиксия плода или родившегося ребёнка приводит к гипоксемии и нарастанию в крови содержания углерода диоксида, т.е. гиперкапнии, с последующим развитием метаболического ацидоза ввиду накопления молочной кислоты (лактата). Подобные метаболические нарушения последовательно ведут к развитию внутриклеточного отёка и набуханию ткани мозга со снижением в нем кровотока. Генерализованный отёк – повышение внутричерепного давления – распространённое и значительное снижение мозгового кровообращения и некроз вещества мозга [12; 13; 27; 135; 169].

Основные звенья патогенеза гипоксически-ишемического поражения ЦНС с современных позиций выглядят таким образом, что перинатальная гипоксия (асфиксия) плода (новорожденного ребёнка) приводит к гипоксемии и повышению в крови содержания углерода диоксида (гиперкапния) с последующим развитием метаболического ацидоза ввиду накопления лактата. Далее наступает внутриклеточный отёк, набухание ткани мозга, снижение мозгового кровотока и развитие генерализованного отёка с сопутствующим повышением внутричерепного давления, распространённым и значительным снижением мозгового кровообращения, которое может вести к некрозу вещества мозга.

Вместе с тем патологический процесс может приостановиться на любой стадии и у части детей ограничиться лёгкими нарушениями мозгового

кровообращения с локальными очагами ишемии, приводящими к функциональным изменениям в мозге. Это, с одной стороны, проявляется разнообразной клинической картиной, а с другой – отражается на частоте гипоксически-ишемических поражений ЦНС у новорождённых, которую приводят разные авторы [12; 13; 169].

Примечательно, что гипоксическое поражение структур и образований мозга в остром периоде у новорождённых реализуется в последующем не только органической неврологической симптоматикой в виде парезов, параличей, атаксии, судорожного синдрома, задержки психомоторного развития, гиперкинезов, лейкомаляции, нарушения зрения, слуха и др. Важно и то, что асфиксия (гипоксия) пагубно воздействует и на другие, жизненно важных органы и системы, приводящие к нарушению их функционирования в последующие возрастные периоды [2; 38; 79].

Поэтому, естественно, что у ребёнка с ПП ЦНС могут иметь место длительно сохраняющиеся соматические нарушения, которые зачастую играют роль предрасполагающего фактора в развитии ряда заболеваний, в т.ч. пневмонии.

Чрезвычайно важное значение приобретает выяснение состояния здоровья, физического развития, частоты регистрации и характера тех или иных неврологических синдромов у детей раннего и дошкольного возраста, перенёсших перинатальное поражение ЦНС [113].

По данным ретроспективного анализа карт развития, автором установлено, что у детей, перенесших перинатальное поражение ЦНС, неонатальный период характеризуется достаточно низким уровнем здоровья. В частности, из числа обследованных основной группы детей, перинатальное поражение ЦНС лёгкой степени отмечено у 75,0 %, средней тяжести – у 16,9 %, тяжёлой – у 8,5 % детей. При этом период ранней адаптации у большинства новорождённых, перенесших перинатальное поражение ЦНС, осложнялся такими сопутствующими заболеваниями, как задержка внутриутробного развития плода (21,5 %), гнойно-септические заболевания (15,3 %), гипербилирубинемия (51,0 %), пороки развития (20,0 %), в 38,4 % случаев констатировали дисбактериоз кишечника.

По данным автора, наряду с биологическими факторами риска на развитие перинатального поражения ЦНС оказали влияние неудовлетворительные социально-экономические условия (23,1 %), хронический эмоциональный стресс (30,8 %), тяжёлый физический труд, как до зачатия, так и во время беременности (38,6 %).

Выполненный Рахимовой Н. Н. [149] корреляционный анализ выявил существенное влияние неблагоприятных медико-социальных факторов риска на состояние здоровья детей в раннем и дошкольном возрасте. Так, на отставание в физическом развитии, задержку психического развития, задержку речи, снижение резистентности, формирование хронической патологии у детей раннего возраста, преимущественно влияли такие медико-биологические факторы риска, как: тяжёлые гестозы, угроза выкидыша, экстрагенитальная патология матери.

Автор также отмечает, что к моменту дошкольного возраста существенно увеличивается роль социальных факторов в формировании адаптивных возможностей организма ребёнка. Факторами негативного социального анамнеза, определяющих психическое развитие (внимание, мышление, речь, восприятие, поведение, школьную зрелость, уровень поведения), являлись по нашим данным социально-неблагоприятные условия в семье (материальные и жилищные условия ($r = 0,65$), многодетная семья ($r = 0,53$), особенности воспитания ($r = 0,61$), психологический «климат» в семье ($r = 0,6$).

Результаты корреляционного анализа показали также, что на состояние здоровья детей в раннем и дошкольном периоде детства, определяющими высокий уровень напряжения регуляторных систем, влияют неблагоприятные медико-биологические факторы. В последующие годы отмечается уменьшение доминирующей роли факторов биологического анамнеза на развитие дезадаптивных проявлений, существенное влияние оказывают макросоциальные условия семьи и особенности индивидуального образа жизни.

Состояние здоровья детей интегрально отражают показатели и темпы физического развития. Так, изучение физического развития детей раннего и дошкольного возраста, перенесших перинатальное поражение ЦНС, установило,

что отклонения в физическом развитии на протяжении всего периода раннего и дошкольного детства остаются на достаточно высоком уровне, что составляет 63,4 % и 66,6 % соответственно. В структуре отклонений в физическом развитии у 40,0 % детей раннего возраста и у 33,3 % дошкольников, перенесших перинатальное поражение ЦНС, преобладала дисгармония, обусловленная сочетанием низкого роста и дефицита массы тела [149].

Нервно-психическое развитие являлось важным показателем комплексной оценки здоровья ребёнка, который наряду с другими показателями отражает биологический возраст ребёнка, а также степень созревания центральной нервной системы.

Установлено, что в раннем возрасте 81,7 % детей, перенесших перинатальное поражение ЦНС, имели отклонения в нервно-психическом развитии такие как: начальные отклонения – 55,0 %, выраженные отклонения – 26,6 %, нетипичное дисгармоничное развитие – 23,3 %. Тогда как, у большинства (65,7 %) детей, родившихся без перинатального поражения ЦНС, на всем протяжении раннего детства нервно-психическое развитие соответствовало биологическому возрасту по всем ведущим линиям анализаторов [149].

Основными нарушениями нервно-психического развития детей раннего возраста, перенесших перинатальное поражение ЦНС, являлись задержка (на два и более эпикризных срока) в становлении таких ведущих для каждого возраста анализаторов, как речь (20 %), сенсорное развитие (18,6 %), двигательные навыки (15 %).

Выявлены нарушения поведения у 45,0 % детей раннего возраста, перенесших перинатальное поражение ЦНС. Чаще всего отклонения проявлялись в виде неустойчивого настроения, раздражительности, плохого аппетита, трудного засыпания, а также неглубокого сна.

Психическое развитие детей дошкольного возраста, перенесших перинатальное поражение ЦНС, проходило по пути асинхронии. Механизмы искажённого, диспропорционального психического развития обуславливали

задержку развития регулятивных компонентов структуры личности и свойств психики ребёнка [149].

Несвоевременность развития высших психических функций проявлялись в отставании общего уровня познавательных процессов (30,0 %), импульсивном гиперактивном поведении (33,3 %), приводящим к нарушениям в эмоционально-волевой сфере, высокому индексу тревожности (43,3 %).

Истощаемость когнитивных функций чаще была выражена в нарушениях объёма и концентрации внимания (30,0 %), низкой помехоустойчивости произвольного внимания у детей старшего дошкольного возраста (23,0 %), низком уровне восприятия (20 %), в отставании развития памяти (23,3 %) и мыслительной деятельности (23,3 %). У 43,3 % детей дошкольного возраста, перенесших перинатальное поражение ЦНС, диагностировано отставание в речевом развитии [149].

Выявлено отставание в общем моторном развитии у 26,6 % детей дошкольного возраста, перенесших перинатальное поражение ЦНС, тогда как, у детей контрольной группы моторное развитие, в большинстве случаев, соответствовало возрасту (76,7 %).

Наряду с этим, установлена ещё одна примечательная особенность. Согласно результатам исследований Рахимовой, Н. Н. [149], особенность обусловлена тем, что наибольшую удельную значимость в структуре заболеваемости в 76,9 % случаев у детей раннего возраста и в 61,5 % случаев у детей дошкольного возраста, перенесших перинатальное поражение ЦНС, занимали заболевания органов дыхания, тогда как в контрольной группе данная патология встречалась значительно реже (17,1 % и 22,8 %, соответственно).

Следует отметить, что среди детей основной группы в раннем возрасте, преобладали заболевания нижних дыхательных путей (46,9 %), такие, как бронхит, пневмония. В то время как среди детей дошкольного возраста заболевания органов дыхания преимущественно были представлены заболеваниями верхних дыхательных путей – 40,0 % (хронический тонзиллит – 34 %, фарингит – 28 %,

ларингит – 22,5 %, аденоидит – 16,7 %). Для сравнения в группе контроля – 12,8 % ($p < 0,05$).

В структуре заболеваемости детей в раннем возрасте наибольший удельный вес занимали такие патологические состояния, как рахит 1–2 ст. (43,9 %), железодефицитная анемия (30 %), гипотрофия (23,3 %), экссудативно-катаральный (23,3 %), лимфатико-гипопластический (12 %) и нервно-артритический (23,3 %) диатез. В целом патологические фоновые состояния встречались у каждого второго ребёнка (50,0 %) основной группы, тогда как в контрольной группе детей этот показатель составлял 12,8 %.

Наряду с этим автором установлено, что в процессе роста и развития у 40,0 % детей раннего возраста и у 49,2 % детей дошкольного возраста, перенесших перинатальное поражение ЦНС, выявлены различные неврологические нарушения.

У значительной части детей в раннем возрасте исходы перинатальных поражений ЦНС проявлялись характерными признаками, такими, как синдром гиперактивности и дефицита внимания (33,8 %), синдром доброкачественной внутричерепной гипертензии (49,2 %), судорожный синдром (6,1 %), нарушения сна (26,1 %) [149].

Наиболее выраженные проявления или отклонения неврологического статуса, по данным автора, отмечены в критический возрастной период от 2-х до 3-х лет, когда ребёнок испытывал повышенную социальную нагрузку, связанную с началом посещения детского дошкольного учреждения. Причём хронический дезадаптационный синдром отмечен был у большинства детей раннего возраста основной группы наблюдения.

В клинической картине неврологических нарушений у детей дошкольного возраста, перенесших перинатальное поражение ЦНС, преобладали функциональные расстройства.

Наиболее распространённый вариант психоневрологических нарушений представлен был отставанием в психическом развитии (30,0 %), нарушением в речевом развитии (43,3 %), синдромом дефицита внимания с гиперактивностью

(33,3 %), синдромом цервикальной недостаточности (30,0 %), невротическими реакциями (энурез 16,6 %, тики 13,3 %), нарушением сна (23,3 %).

В структуре класса болезней нервной системы и органов чувств у 6,1 % детей, перенесших перинатальное поражение ЦНС, в раннем возрасте была отмечена патология органов зрения, которая была представлена у 3,3 % детей ангиопатией сетчатки, косоглазием у 5,3 %, гетеротропией у 4,5 %.

Частота патологии органов зрения у основной группы детей возрастает к дошкольному возрасту (12,3 %), которая представлена миопией (10,0 %), меланоз склеры (3,3 %), гиперметропией (10,0 %), амблиопией (6,6 %), сходящимся косоглазием (10,0 %).

Проведенное обследование выявило высокий уровень патологических изменений со стороны органов пищеварения. Так, их поражение выявлялось уже в первые дни жизни в виде вегето-висцерального синдрома, упорных срыгиваний, изменений характера стула [149].

У большей половины детей (58,6 %) на первом году жизни встречались энтероколит, сопровождающиеся частыми диспепсическими расстройствами, зачастую, приводящими к развитию синдрома нейротоксикоза. Патологические состояния со стороны желудочно-кишечного тракта, сопровождались длительным, плохо поддающимся лечению дисбактериозом кишечника.

По данным Рахимовой Н. Н. [149], заболеваемость органов пищеварения у основной группы детей в динамике возрастает к дошкольному возрасту (58,4 %) и представлена дискинезией желчевыводящих путей смешанного типа – 38,5 %, энтероколитами различной этиологии – 21,5 %, гельминтозами и паразитарными заболеваниями – 43,0 %. В контрольной группе патология органов пищеварения встречалась достоверно реже (17,1 % и 14,2 % соответственно).

Класс болезней органов кровообращения у 23,3 % детей основной группы в раннем возрасте был представлен постгипоксическими кардиомиопатиями, вегетососудистыми дистониями различного типа, которые имели пограничный функциональный характер. В дошкольном возрасте возросло количество детей

основной группы, у которых диагностирована вегетососудистая дистония (33,2 %), чаще представленной ваготоническим типом.

У детей дошкольного возраста, перенесших перинатальное поражение ЦНС, исследователями выявлен достаточно высокий уровень (60,0 %) патологических изменений со стороны опорно-двигательного аппарата (нарушения осанки, уплощения стопы, деформация грудной клетки, сколиоз).

Анализируя заболеваемость, нами установлено, что у 69,2 % детей раннего возраста и у 80,0 % детей дошкольного возраста, перенесших перинатальное поражение ЦНС, выявлена сочетанная патология.

В комплексной оценке здоровья детей нами учитывались основные функциональные параметры системной деятельности растущего организма.

Как в раннем периоде детства, так и в дошкольном у значительной части детей отклонения в функциональном состоянии организма были представлены снижением гемоглобина. Представляло интерес изучить средние показатели гемограмм у детей раннего и дошкольного возраста, перенесших перинатальное поражение ЦНС. В раннем возрасте у детей основной группы наблюдения отмечено достоверное понижение среднего показателя гемоглобина, тогда как у детей дошкольного возраста отмечено достоверное понижение числа эритроцитов.

Необходимо также отметить, что с возрастом наблюдается уменьшение доминирующей роли неблагоприятных факторов биологического анамнеза на развитие дезадаптивных проявлений, и существенное влияние оказывают макросоциальные условия семьи и особенности индивидуального образа жизни.

Важно заметить, что при своевременной диагностике в раннем детском возрасте имеющиеся нарушения нервной системы в подавляющем большинстве случаев могут быть практически полностью устранены коррекционными мероприятиями, а дети в дальнейшем жить полноценной жизнью [134].

С началом занятий в школе процесс дезадаптации с проявлениями нарушений высших функций головного мозга, соматических и вегетативных симптомов, сопровождающих минимальную мозговую дисфункцию, нарастает лавинообразно.

Анализ данных клинико-неврологического осмотра детей с минимальной мозговой дисфункцией выявил в 85,6 % наблюдений рассеянную неврологическую симптоматику в виде недостаточности иннервации мимической мускулатуры, мелкой моторики пальцев, мышечной дистонии, оживления сухожильных и периостальных рефлексов, анизорефлексии и др. Подобные нарушения при СНТ имели место в 72,7 % случаев. В 87,3 % случаев при минимальной мозговой дисфункции и в 81,8 % случаев при СНТ выявлялись нарушения поведения. Среди детей дошкольного возраста с минимальной мозговой дисфункцией установлены гиперактивность (87 %), дефицит внимания (56 %), импульсивность (82 %) и агрессивное поведение (56 %), достоверно ($p < 0,001$) преобладавшие у мальчиков. У девочек этой возрастной группы в 3 раза чаще ($p < 0,01$), чем у мальчиков, встречались жалобы на повышенную плаксивость, обидчивость (10,1 и 32 % соответственно).

В дошкольном возрасте, по данным автора, у мальчиков на первом месте находится гиперактивность (92 %). Жалобы на импульсивность и дефицит внимания отмечались более чем у половины детей и не зависели от пола. Несмотря на относительно небольшое количество жалоб на агрессивное поведение в дошкольном возрасте, была отмечена тенденция к увеличению этих проявлений среди девочек (17,1 % и 24,1 %, соответственно). В возрасте 7–8 лет значимо ($p < 0,01$) вырос процент жалоб на гиперактивное поведение у девочек, составив 95 %. Подобные проявления у мальчиков встречались в 59,4 % наблюдений, что достоверно меньше ($p < 0,05$), чем в группах детей дошкольного и дошкольного возраста.

Проблема школьной неуспеваемости достаточно серьёзна: она привлекает внимание не только педагогов, но и специалистов смежных специальностей, психологов, психиатров, социальных работников. Неуспеваемость является одной из основных причин школьной дезадаптации. Исследования показывают своеобразие микро- и макросоциальных, также педагогических факторов в популяции неуспевающих школьников. Большинство детей, имеющих затруднения в обучении чтению – дети с минимальными мозговыми дисфункциями,

психопатологически проявляющимися различными вариантами церебрастенического синдрома, при котором происходит неравномерное поражение предпосылок интеллекта, эмоционально-волевой сферы. Как правило, это дети, имеющие срыв адаптационных систем в процессе созревания головного мозга и проявления минимальной мозговой дисфункции.

У детей с последствиями перинатального поражения головного мозга в более старшем возрасте часто отмечаются нарушения адаптации к условиям внешней среды, проявляющиеся церебрастеническим синдромом, синдромом вегетативно-висцеральных дисфункций, синдромом гиперактивности, синдромом, различными нарушениями поведения, расстройствами невротического характера, школьной дезадаптацией, и т.д. При этом особого внимания заслуживает рассмотрение одного из наиболее частых синдромов дошкольного и младшего школьного возраста - церебрастенического синдрома [149].

Известно, что дети с церебрастеническим синдромом имеют значительные трудности в обучении вследствие различного сочетания, а также различной тяжести следующих расстройств: нарушения в избирательном внимании вплоть до лёгкого отключения внимания; трудности в поддержании соответствующей заданию активности; проблемы в планировании и организации познавательных заданий; трудности в понимании и ответах на вопросы; затруднения в выполнении указаний учителя; неумение переносить неудачи. Как правило, подобные отклонения сочетаются в различных комбинациях и ведут к ухудшению в учёбе, а также негативно влияют на память, последовательность в выполнении действий, двигательные навыки, речь, сон, настроение. Такому ребёнку трудно согласовать свои действия с общественными требованиями. Подобные расстройства могут сочетаться с расстройствами высшей корковой функции, включая нарушения двигательной активности, познавательных способностей, общения и социального статуса ребёнка [149].

Примечательно, что ежегодное увеличение числа таких детей составляет в среднем 3–6 %, то есть в случае сохраняющейся тенденции через 10 лет их число

может достичь уровня 30–40 % и будет определять назревающую социальную и актуальную медико-психолого-педагогическую проблему.

Исследователи полагают, что церебрастенический синдром все-таки относительно лёгкая форма церебральной патологии, возникающей вследствие самых разнообразных причин, в т.ч. как следствие перинатального поражения ЦНС, характеризующейся однотипной, невыраженной неврологической симптоматикой функционального происхождения. Несмотря на нерезко выраженные проявления церебральной патологии, церебрастенический синдром требует соответствующего реабилитационного лечения.

Как отмечалось, церебрастенический синдром не рассматривается в качестве серьёзного нарушения неврологического статуса. Детей с лёгкими функциональными отклонениями уже в возрасте одного-двух лет снимают с диспансерного учёта. Следует заметить, что с началом обучения в школе этот процесс может обостряться, ввиду чего необходимо принимать соответствующие меры коррекции в зависимости от характера обнаруживаемых расстройств.

Сообщается, что для детей с церебрастеническим синдром трудно преодолимым препятствием является режим школьного обучения, когда в течение 40-минутных уроков требуются постоянное внимание и продуктивная работа, без отвлечений, с соблюдением дисциплинарных требований [149].

Другим, нередко встречающимся синдромом у детей с перинатальным поражением ЦНС, является синдром вегетативно – висцеральных дисфункций. В раннем детском возрасте синдром характеризуется выраженным полиморфизмом клинических проявлений в виде соматических функциональных расстройств различных органов и систем. При этом у большинства пациентов обнаруживаются функциональные сердечно-сосудистые расстройства, которые, по мнению исследователей, могут рассматриваться в качестве маркера вегетативной дисфункции у детей раннего возраста. Примерно в 70 % случаев эти расстройства сочетаются с гастроинтестинальными, а в 20 % – с дыхательными нарушениями. В дальнейшем наблюдается отчётливая тенденция к последовательному уменьшению тяжести, частоты встречаемости и полисистемного характера вегето-

висцеральных нарушений от раннего восстановительного периода перинатального поражения ЦНС до конца 2-го года жизни.

В работе Шишмаковой М.Ю. [200] проведен мониторинг состояния сердечно-сосудистой системы у детей 3-летнего возраста с резидуальными явлениями перинатального поражения ЦНС. Автором показано, что у всех детей, не наблюдавшихся у невролога после одного года жизни и никогда не наблюдавшихся у кардиолога, имеют место те или иные кардиоваскулярные расстройства. Клинически они проявляют себя в виде синдрома вегетативной дисфункции. У 42,3 % детей определяются нарушения артериального давления в виде артериальной гипотензии (37,5 %) и артериальной гипертензии (4,8 %). При лабораторно-инструментальном обследовании у них выявлены нарушения сердечного ритма и проводимости, метаболические изменения в миокарде, диспластические изменения сердца, дисфункции клапанного аппарата.

Определение факторов риска раннего проявления кардиоваскулярных нарушений у детей младенческого возраста с резидуальными явлениями перинатального поражения ЦНС свидетельствует, что к ним относится не только отягощённое течение гестационного периода и родов, предрасполагающих к развитию дисплазии сердца, хронической внутриутробной гипоксии, нарушению мозговой и центральной гемодинамики, но и отягощённость по заболеваниям системы кровообращения в семье, как со стороны матери, так и со стороны отца [200].

Автором показано, что у детей с перинатальным поражением ЦНС кардиоваскулярные нарушения могут появляться с рождения или в течение первых месяцев жизни. Они проявляют себя в виде синдрома вегетативно-сосудистой дисфункции, нарушений сердечного ритма, патологических шумов в сердце. Раннему появлению кардиоваскулярных нарушений у таких детей, как правило, располагают имеющиеся у них расстройства церебральной и спинальной гемодинамики, а также дисплазия сердца, формирующаяся внутриутробно.

Шишмаковой М.Ю. [200] установлено также, что у детей на протяжении первых трёх лет жизни динамика кардиоваскулярных нарушений неоднозначна и

зависит от выраженности клинических проявлений резидуальной патологии нервной системы. В наиболее неблагоприятной ситуации находятся дети, с различными проявлениями РЦОН. Наряду с неврологическими расстройствами, кардиоваскулярные нарушения у них носят стойкий характер.

На основании выполненного исследования автор представил объективную прогностическую оценку кардиоваскулярных нарушений, возникших с рождения, выделил их в группу факторов риска по развитию заболеваний сердечно-сосудистой системы, научно обосновал необходимость проведения комплексной длительной реабилитации детей раннего возраста с перинатальным поражением ЦНС, направленной на нормализацию физического развития, купирование, либо уменьшение неврологической, кардиоваскулярных расстройств и профилактику раннего формирования заболеваний сердечно-сосудистой системы. Кроме того, разработана и предложена практическому здравоохранению программа лечения кардиоваскулярных нарушений у детей раннего возраста с резидуальными явлениями перинатального поражения ЦНС, позволяющая длительно сохранять удовлетворительные темпы физического развития детей младенческого и раннего возраста, профилактировать прогрессирование неврологических нарушений и расстройств функционального состояния сердечно-сосудистой системы.

Согласно исследованиям Копиловой Е.Б. [85], вегетативные сердечно-сосудистые дисфункции у детей раннего возраста с перинатальными поражениями нервной системы проявляются в виде преимущественно сосудистых, сердечно-сосудистых расстройств и нарушений ритма сердца. Каждый вариант определяется закономерными изменениями исходного вегетативного тонуса и реактивности, концентраций серотонина и катехоламинов в плазме крови и их балансных соотношений, тонуса периферических и церебральных сосудов, сократительной способности миокарда и кардиального ритма.

Клинические особенности и степень выраженности вегетативных сердечно-сосудистых дисфункций у детей с перинатальными поражениями нервной системы, по данным автора, определяются характером ведущего неврологического синдрома. Тяжёлые сердечно-сосудистые дисфункции наиболее часто встречаются

у детей с натальным повреждением шейного отдела позвоночника, менее выраженные – регистрируются у детей с синдромом двигательных нарушений и у пациентов с гипертензионно-гидроцефальным синдромом, однако отличаются более упорным характером. У детей с синдромом двигательных нарушений стойкость сердечно-сосудистых дисфункций поддерживается задержкой моторного развития, наличием гипокинезии и гиподинамии, у пациентов с гипертензионно-гидроцефальным-длительным сохранением нарушений мозгового кровотока и ликвородинамики.

Проявления гастроинтестинальных нарушений у детей с перинатальным поражением нервной системы характеризуются двумя клиническими вариантами, в виде срыгиваний, рвоты, абдоминальных болей. При этом в подавляющем большинстве случаев (94,5 %) выявляются признаки нарушения функций верхних отделов пищеварительного тракта. Основные расстройства касаются нарушения секреции, в виде изолированной гипер- или гипоацидности желудочного сока, моторики в виде гастроэзофагеального, дуоденогастрального и смешанного рефлюксов, сочетающими в себе гиперацидность и моторные расстройства.

Копиловой Е.Б. [85], установлено также, что тип гастроинтестинального расстройства обусловлен особенностями перинатального периода развития, мультифакториальной предрасположенностью к заболеваниям органов пищеварения и характером неврологического дефекта. В возникновении секреторных нарушений желудка в виде гиперацидности, автор придаёт значение наследственной отягощённости, в генезе моторных нарушений -натальное повреждение шейного отдела позвоночника, тогда как смешанный характер расстройств функций верхних отделов пищеварительного тракта обусловлен доминированием синдрома вегето-висцеральных дисфункций. В свою очередь, в формировании гипоацидного состояния решающее значение автором отводится накоплению неблагоприятных факторов в перинатальном периоде (недоношенность, морфофункциональная незрелость).

Автором отмечены также особенности клинико-функциональной характеристики обструктивного бронхита у детей раннего возраста, в т.ч. с

перинатальным поражением нервной системы. Установлено, что особенности во многом определяются характером ведущего неврологического синдрома и периодом заболевания. У детей с перинатальными поражениями нервной системы обструктивный бронхит чаще манифестирует в первом полугодии жизни, у детей без перинатальной неврологической патологии – во втором и позже. Характер течения обструктивного бронхита у детей в резидуальном периоде перинатального поражения нервной системы соответствует таковому у неврологически здоровых детей.

Примечательно, что наибольшая продолжительность и тяжесть синдрома бронхиальной обструкции при обструктивном бронхите отмечается у детей с проявлениями синдрома вегетативно-висцеральной дисфункции. Вегетативная дисрегуляция, по мнению автора, приводит к значительным нарушениям функции внешнего дыхания в виде гиповентиляции, гиподинамическому типу кардиогемодинамики, спастическим или дистоническим вариантам периферического кровотока, что обуславливает удлинение продолжительности обструктивного периода, максимальную выраженность и тяжесть бронхообструктивного синдрома, преобладание гиперсекреции в бронхолегочном синдроме, резистентность к проводимой терапии бронхолитиками.

Важно, что к клинической характеристике обструктивного бронхита у детей с синдромом вегето-висцеральных дисфункций могут присоединяться симптомы вегетосоматического характера в виде диспноэ, спонтанного и сонного апноэ, «ложного стридора», гипервентиляционного синдрома, нарушения микроциркуляции и периферической гемодинамики, которые проявляются мраморностью кожных покровов, акроцианозом, похолоданием дистальных отделов конечностей, кардиальными расстройствами в виде нарушений сердечного ритма, проводимости и метаболизма миокарда.

У детей с гипертензионно-гидроцефальным синдромом клиническая картина обструктивного бронхита характеризовалась меньшей продолжительностью обструктивного периода и умеренной выраженностью респираторного и бронхолегочного синдромов, а тяжесть состояния ребёнка определялась степенью

нарушения церебральной гемо- и ликвородинамики, что проявлялось нарушениями поведения, сна, повышением судорожной готовности, развитием ликвородинамических кризов с цефалгиями, менингизмом, нарастанием водянки и гипоксического отёка головного мозга у ряда пациентов, что требует проведения интенсивной терапии.

У больных с синдромом двигательных нарушений выраженная мышечная гипотония (или дистония) в сочетании с лёгочной гипертензией обуславливают удлинение обструктивного периода бронхита по сравнению с детьми без неврологической патологии в 2 раза при умеренных нарушениях функции внешнего дыхания, сохранности гемодинамики и психоэмоционального тонуса.

Согласно выполненным исследованиям, основой коррекции вегетативных сердечно-сосудистых и гастроинтестинальных нарушений у детей с перинатальной патологией нервной системы, автор видит в проведении своевременной комплексной терапии, включающей лечение перинатального поражения нервной системы, которое является патогенетическим, в сочетании с дифференцированной симптоматической терапией с учётом характера нарушенных функций висцеральных систем организма. В частности, назначение бронхолитической терапии в сочетании с коррекцией гемо-ликвородинамических и вегетативных нарушений путём проведения нейрореабилитационных мероприятий с учётом характера ведущего неврологического синдрома обеспечивает повышение эффективности лечения обструктивного бронхита у детей раннего возраста с перинатальными поражениями нервной системы.

Риск развития и неблагоприятное течение внебольничной пневмонии у детей раннего возраста в значительной степени обусловлены преморбидным фоном, что непременно должно учитываться врачом-педиатром при определении тактики лечения и показаний к госпитализации. Среди модифицирующих факторов риска развития пневмонии исследователи, не без оснований, рассматривают тяжёлые перинатальные энцефалопатии, недоношенность, морфофункциональную незрелость и/или внутриутробную инфекцию у детей 1 года жизни, задержку

внутриутробного развития и постнатальная гипотрофия 2–3 степени [142; 191; 193; 263; 275; 285].

Кондратова И.Ю. [81], среди наиболее значимых факторов риска у детей с осложнённой пневмонией, отмечает поздний гестоз, фетоплацентарную недостаточность и TORSH-инфекцию у матери, которые, по мнению автора, потенцируют выраженные нарушения фетоплацентарного метаболизма, процессов созревания и активации сурфактанта.

Исследование Д.С. Додхоевым и соавт. [49] иммунного статуса у детей раннего возраста, страдающих пневмонией на фоне позднего восстановительного периода перинатального поражения ЦНС, показало значительные изменения, касающиеся, прежде всего, клеточного звена иммунитета. Так, отмечалось выраженное снижение активности общего звена всех Т-лимфоцитов (CD3), как Т-хелперов (CD4), так и цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8), а также уровня NK-клеток (CD16), что, по мнению автора, вызывало ингибирование процесса образования фагосом, а, следовательно, и снижение количества фагоцитирующих клеток, что, в результате, вело к развитию вторичных бактериальных инфекций. На треть снизилась величина относительных и абсолютных показателей зрелых В-лимфоцитов (CD20). Низкий уровень клеток, экспрессирующих рецептор к интерлейкину 2 (CD25) свидетельствовал о недостаточной иммунной реакции Th-1 типа. Также оказались сниженными показатели активированных Т-лимфоцитов (CD71) и показатели апоптоза клеток (CD95). При этом, в случае активного иммунного ответа показатель иммунно-регуляторного индекса должен быть повышен за счёт снижения числа только Т-супрессоров (CD8) и повышения числа Т-хелперов (CD4), натуральных киллеров (CD16) и зрелых В- и Т-лимфоцитов и показателями апоптоза. Поэтому полученные исследователями результаты были интерпретированы как вторичный иммунодефицит. Наличие иммунодефицита подтверждали также и полученные показатели гуморального иммунитета в виде снижения содержания IgA ($166,0 \pm 2,1$ мг % против $212,4 \pm 4,4$ мг % у детей контрольной группы; $p \geq 0,05$).

По мнению авторов, недостаточность при этом развивается вследствие нарушения механизмов регуляции иммунного ответа со стороны головного мозга. Известно, что при перинатальном поражении ЦНС её интегративная и координирующая функции частично или полностью дезадаптируются с закономерным нарушением механизмов регуляции вентиляционно-перфузионных отношений в лёгких, что является причиной неадекватного дыхания. Поэтому некоторые исследователи полагают, что образующийся застой, как в респираторном отделе лёгких, так и в малом круге кровообращения, может явиться причиной частых инфекционно-воспалительных заболеваний органов дыхания [126; 127].

Исследования показали также, что иммунный статус переболевших пневмонией детей с сопутствующим перинатальным поражением ЦНС, по сравнению со здоровыми детьми, различался по количеству маркеров натуральных киллеров (CD16), маркеров активации иммунитета – CD71 и уровню IgG [49]. Принимая во внимание современные воззрения, согласно которым иммунный ответ регулируется гипоталамическими и связанными с ними структурами мозга, авторы предполагают зависимость обнаруженных иммунных нарушений от несостоятельности названных мозговых структур.

В свете рассматриваемой проблемы безусловный научно-практический интерес представляют возможные исходы ПП ЦНС. К исходу первого года жизни у большинства таких детей подобные проявления постепенно исчезают либо сохраняются их незначительные признаки. К частым последствиям перинатальных поражений исследователи относят задержку психического, моторного или речевого развития, цереброастенический синдром, синдром гиперактивности с дефицитом внимания. Наиболее неблагоприятными исходами авторы считают эпилепсию, гидроцефалию, детский церебральный паралич [124; 125; 127].

Важное значение для диагностики и подтверждения перинатального повреждения ЦНС у детей, наряду с клиническими проявлениями приобретают специальные дополнительные инструментальные методы исследования нервной

системы, такие, как нейросонография, доплерография, компьютерная и магнитно-резонансная томографии, электроэнцефалография и др. [135; 169].

В последнее годы наиболее доступным и широко используемым методом обследования детей первого года жизни является ультразвуковое исследование головного мозга через большой родничок - нейросонография. Метод не инвазивный, безвредный, может проводиться повторно. Нейросонография позволяет оценить состояние мозговых структур, вещества мозга и ликворных путей, обнаружить пороки развития, а также предположить возможные причины повреждения нервной системы (гипоксия, кровоизлияние, инфекции).

Необходимо констатировать, что в условиях расширения технических возможностей оценки состояния мозга (электрофизиологические методы обследования, ультразвуковая энцефалоскопия, компьютерная томография и ядерно-магнитный резонанс мозга, оценка уровня в крови нейроспецифических белков и другие) существенно увеличивалась и частота выявления перинатального поражения ЦНС.

В случае клинически очерченных неврологических расстройств при отсутствии изменений мозга на нейросонографии, детям назначают более информативные методы исследования ЦНС, например – компьютерную (КТ) или магнитно-резонансную (МРТ) томографию. В отличие от нейросонографии, данные методы позволяют оценить мельчайшие структурные изменения головного и спинного мозга. Важным диагностическим методом, позволяющим исследовать и оценивать состояние кровотока в мозговых сосудах является доплерография. При этом необходимо учитывать полученные данные в сочетании с результатами других методов исследования. Для оценивания степени зрелости мозга, определения эктопического очага у ребёнка с судорожным синдромом детские неврологи используют запись и изучение биоэлектрической активности головного мозга – электроэнцефалографию (ЭЭГ) [12; 13; 134; 135; 169].

Как свидетельствуют исследовательские работы, те или иные проявления поражения, в т.ч. перинатального происхождения, ЦНС закономерно отражаются на особенностях клинических проявлений заболеваний органов дыхания у детей,

особенно раннего возраста. Так, Абдуллаева В.М. и Старкова А.В. [6] у детей с ВП и с сопутствующей внутричерепной родовой травмой, отмечают атипичность течения заболевания. В частности, авторы сообщают, что в дебюте пневмонии у детей может преобладать неврологическая симптоматика в виде нарастания вялости, снижения рефлексов, мышечной гипотонии, срыгивания, рвоты, бледности, цианоза и др., а одышка характеризуется поверхностным дыханием, нередко наблюдается брадипноэ и апноэ.

Течение пневмонии на фоне перинатальной энцефалопатии гипоксического генеза существенно зависит от выраженности неврологического поражения [76; 107; 116; 124; 127; 135]. По данным авторов у таких больных чаще развивается нейротоксикоз, наблюдается быстрая манифестация процесса с нарушением микроциркуляции, кислотно-основного состояния, водно-солевого обмена, нередким развитием деструктивных форм поражения лёгочной ткани и преходящих симптомов сердечно-сосудистой недостаточности. Для детей, страдающих миатоническим синдромом отмечает склонность к торпидному течению пневмонии, с длительным сохранением физикальных изменений из-за нарушения дренажной функции бронхов [6].

Особое внимание представляют особенности течения ВП у детей с церебральным параличом (ДЦП), как одного из самых тяжёлых органических проявлений ПП ЦНС. Частота заболеваемости пневмонией при ДЦП достигает 69 %, а самой частой причиной неблагоприятного исхода у таких детей в возрасте первых двух лет жизни является пневмония [127]. Исследователи отмечают, что при ДЦП, наряду с выраженными первичными неврологическими расстройствами, важную роль играют также вторичные соматические нарушения, в первую очередь, – со стороны респираторной системы. Так, у детей с ДЦП установлены недостаточная эффективность вдоха и выдоха вследствие нарушения иннервации мышц и их атрофии, снижение ЖЕЛ ввиду сколиотической или кифосколиотической грудной клетки, неэффективность кашлевого рефлекса, нарушение баланса между продукцией и резорбцией мокроты, дискинетических изменений в бронхах [127]. Закономерное нарушение в подобных случаях

мукоцилиарного клиренса нередко ведёт к развитию ателектазов, что приводит к вентилиционной перфузии дыхательных мышц и дыхательной недостаточности. К особенностям пневмонии у детей с ДЦП исследователи относят тяжесть течения, длительную, трудно купируемую лихорадку, преимущественно правосторонний характер поражения лёгких, быстрое развитие метаболического ацидоза и гиперкапнии, развитие судорожного синдрома, а также антибиотикорезистентность возбудителей [127].

Согласно Абдуллаевой Н.А. и Старкова А.В [6], клиническое течение пневмонии у детей раннего возраста с перинатальным поражением ЦНС характеризуется тяжёлым и крайне тяжёлым течением. Этому соответствовали признаки недостаточности клеточного и гуморального звена иммунитета, которые автор трактовал, как

В последние годы в литературе появились многочисленные указания на «омоложение» рецидивирующего бронхообструктивного синдрома. Бронхиальная обструкция в раннем возрасте имеет высокую склонность к рецидивированию ввиду предрасполагающих анатомо-физиологических и иммунологических особенностей организма, однако лишь в 25 % случаев возможна трансформация этого состояния в истинную бронхиальную астму [61].

Учитывая значительное увеличение количества детей с субклиническими формами последствий перинатальной патологии ЦНС, следует полагать, что одним из ведущих факторов, формирующих рецидивирующую патологию бронхолёгочной системы у детей может быть осложнённое течение неонатального периода. Сумма неблагоприятных факторов в этот период запускает основное патогенетически значимое звено этой патологии – гипоксию, которая влечёт за собой гемодинамические, метаболические нарушения с геморрагическими и ишемическими повреждениями. Действие гипоксии (острой, хронической или их сочетания), в конечном итоге формирует целый симптомокомплекс расстройств, как центральной, так и периферической нервной системы [10; 12; 134]. Страдают не только каждый из этих участков, но и система их взаимодействия между собой, клинически это проявляется, в том числе вегетативно-висцеральными

дисфункциями [124; 125; 127]. При этом структурными звеньями в формировании таких дисфункций называются поражённые диэнцефальные структуры мозга, лимбической системы, продолговатого и спинного мозга, что приводит к последующему расстройству нейроэндокринной регуляции [134; 135; 169].

В настоящее время специалисты, занимающиеся вопросами перинатальных неврологических расстройств у детей, все большее внимание уделяют гипоксически-ишемическому повреждению ЦНС. В этой связи существующий на сегодня стандарт ведения детей раннего возраста с рецидивирующим брохообструктивным синдромом направлен, в том числе, на коррекцию внелёгочной патологии, в частности, на коррекцию сопутствующих неврологических синдромов, ассоциированных с перинатальным поражением нервной системы [61].

1.3. Состояние энергометаболического статуса и антиоксидантной защиты респираторной системы у детей в норме и при заболеваниях, сопровождающихся гипоксией

Последние десятилетия в медицине, в т.ч. в педиатрии, интенсивно ведутся научные исследования, связанные с т.н. "метаболическим" направлением, главной целью которого является теоретический и прикладной анализ обменных процессов различного уровня [71; 118; 122; 171; 172; 230]. Подобные процессы составляют основу или являются фоном для развития многих, в т.ч. соматических заболеваний у детей [74; 121; 170; 171; 230; 280]. При этом нарушения энергетического обмена сокрыты в митохондриальной недостаточности (МН), что приводит к широкому спектру клинических проявлений заболевания в зависимости от степени вовлеченности в патологический процесс тех или иных тканей и органов [121; 122; 165; 225; 230]. В случаях вовлечения в процесс сердечно-сосудистой системы возможны разнообразные изменения – от умеренных нарушений ритма до развития дилатационной кардиомиопатии [230].

Согласно современным воззрениям под энергетическим обменом (ЭО) понимают совокупность реакций расщепления органических веществ, сопровождающихся выделением энергии. При этом энергия не сразу используется клеткой, а запасается в форме аденозинтрифосфата (АТФ), который рассматривается как универсальный источник энергообеспечения клетки, и других высокоэнергетических соединений. Синтез АТФ происходит в клетках организма в процессе фосфорилирования [21]. ЭО рассматривается как совокупность реакций окисления, протекающих во всех живых клетках, основной функцией которого является обеспечение организма энергией [1; 4; 18; 158].

Общеизвестно, что энергия АТФ необходима для функционирования сердечно-сосудистой, нервной, мышечной, эндокринной и других систем, осуществления терморегуляции и др. Использование АТФ чрезвычайно важно для обеспечения процессов гликолиза и глюконеогенеза, первичной клеточной защиты, выработки антител, транспорта веществ через клеточные мембраны, поддержание гемоглобина в функционально активном состоянии и многое другое [21].

Энергетическое обеспечение клеток сердца осуществляется системой аэробного окисления и фосфорилирования в несколько этапов [21; 230; 306]. В начале, – путём преобразования энергии внутримолекулярных связей жирных кислот, глюкозы и аминокислот, поступающих в миокард из крови, в энергию концевой фосфатной связи АТФ, которое происходит в митохондриях. Далее, – в виде процесса внутриклеточного транспорта АТФ от места образования к местам его использования в сократительном аппарате, в мембранных катионных насосах и в аппарате биосинтетических процессов. И, наконец, - за счёт превращения энергии АТФ в механическую энергию сокращения миофибрилл, в работу ионных насосов против концентрационного градиента, в энергию биохимических связей внутриклеточных белков и других соединений [59]. При этом согласованное течение данных процессов во времени обеспечивается механизмами их взаимного регулирования.

Главным фактором, определяющим интенсивность процессов энергообеспечения, рассматривается процесс сокращения, потребляющий 70–80 %

общего количества, синтезированного АТФ [21]. Характерной особенностью энергообмена сердца является то, что значительные изменения механической активности и параллельные изменения скорости поглощения кислорода не сопровождаются значительными колебаниями внутриклеточных концентраций фосфатных макроэргов – АТФ и КрФ, в условиях нормального снабжения кислородом и субстратами. Это обеспечивается высокоэффективной обратной связью между процессами выработки энергии и ее использования за счёт увеличения числа метаболических оборотов этих соединений.

На первом этапе клеточного метаболизма расщепление исходных субстратов (глюкозы, жиров, белков) до пирувата и ацетилкоэнзима А (ацетил-КоА) происходит в условиях анаэробного обмена с малым продуцированием АТФ в результате действия энзимных систем, свободно расположенных в миоплазме и лизосомах для жирных кислот, а для глюкозы – в миоплазме и в тесной связи с СПР. Аминокислоты, поступившие из крови или образовавшиеся путём распада белков, подвергаются затем дезаминированию или переаминированию [21; 59]. В результате расщепления жиров, белков и углеводов образуется ключевая молекула – ацетил-КоА, которая вводится в митохондриальный цикл трикарбоновых кислот – цикл Кребса, и окисляется в присутствии атомарного кислорода до воды и улекислого газа.

Исследователи полагают, что лишь незначительная часть потребностей в энергии покрывается за счёт анаэробного расщепления. Энергия, получаемая в клетке миокарда в результате анаэробного расщепления крупномолекулярных полисахаридов, жирных кислот и белков, расходуется на синтез макроэргических фосфатных соединений в митохондриях [21; 59].

Этап окислительного фосфорилирования (цикл Кребса – окисление через цитохромную систему) осуществляется в митохондриях. Кислород поступает в митохондрии из крови после его отщепления от гемоглобина. Одновременно высвобождение энергии происходит при переходе электронов по цепи цитохромов, расположенных на кристах (внутренняя мембрана митохондрий с образованием

выростов в полость в виде пластин или трубок) [21]. За счёт освобождённой энергии в матриксе митохондрии синтезируется АТФ из АДФ и неорганического фосфата. В процессе этого окислительного фосфорилирования из одной молекулы глюкозы синтезируется 38, а из молекулы пальмитиновой кислоты – 130 молекул АТФ, в то время как при анаэробном расщеплении из одной молекулы глюкозы образуется только 4 молекулы АТФ [21; 59].

Синтез АТФ в митохондриях связан с образованием ещё одного макроэргического образования – КрФ при непосредственном участии специального изомера креатинфосфокиназы (КФК), расположенного на внешней стороне внутренней мембраны митохондрии. Под действием этого изофермента в присутствии Mg^{++} происходит передача энергии концевой фосфатной связи от АТФ к креатину (Кр) с образованием КрФ и АДФ. Транспорт АТФ из митохондрий, а АДФ – наоборот, через мембрану осуществляется АТФ-АДФ-транслоказой. КрФ диффундирует в саркоплазму, транспортируя при этом энергию к местам ее утилизации (миофибриллы, мембранные ионные насосы), где местная КрК осуществляет обратный перенос энергии концевой фосфатной связи от КрФ к АДФ [21; 59]. КрК-реакции составляют важную регуляторную систему кардиомиоцита, т.к. играют роль обратной связи между процессами образования и использования энергии на различных этапах энергетического обмена.

В клинической практике эквивалентом количества вырабатываемой энергии для обеспечения нормального функционирования миокарда является величина потребления миокардом кислорода, так как его потребление находится в прямопропорциональной зависимости от механической активности сердца. В обычных условиях границы энергетической безопасности интенсификации работы сердца лимитируются кислородом, однако при различных патологических состояниях (гипогликемия и т.п.) ограничивающими факторами могут выступать другие метаболические субстраты [230].

Как указывалось выше, по самым приблизительным расчётам энергия, выработанная в миокардиальных клетках, распределяется между различными

процессами следующим образом: около 70 % используется на сокращение, 15 % – расходуется на перенос Ca^{++} в саркоплазматическом ретикулуме и митохондриях, около 5 % идёт на процесс активного переноса Na^+ против концентрационного градиента через саркоплазму, остальная часть энергии идёт на покрытие нужд биосинтетических процессов, поддерживающих целостность структуры кардиомиоцита [21; 59; 230; 306].

Общий энергетический баланс интактного сердца обеспечивается из последовательно связанных этапов: доставки энергетических субстратов за счёт коронарного кровотока, окислительного фосфорилирования энергетических субстратов до макроэргов АТФ и КрФ, далее – транспортировки энергии концевой фосфатной связи и ее передачи исполнительным клеточным органеллам с помощью КрФ и участия различных изоферментов КФК и, наконец, – трансформации биохимической энергии АТФ в механическую энергию сокращения сердца, что определяется основным уровнем ПМО₂ [21; 59; 230; 306].

Принимая во внимание характер изучаемой проблемы, необходимо остановиться на особенностях метаболизма углеводов у новорождённых и, особенно, у детей первого года жизни [59]. Во-первых, – в тканях новорожденного и ребёнка первых месяцев жизни активно протекает анаэробный гликолиз. Это в значительной мере обеспечивает устойчивость детского организма к гипоксии. В соответствии с высокой интенсивностью анаэробного гликолиза в тканях и крови у новорождённых и грудных детей повышена концентрация пирувата и лактата. Во-вторых, – коэффициент лактат / пируват имеет важное диагностическое значение, поскольку характеризует обеспеченность организма кислородом. Содержание лактата у ребёнка в первые дни жизни, превышающее более чем в 10 раз содержание пирувата, свидетельствует о выраженной гипоксии. В-третьих, – интенсивность анаэробного гликолиза у новорождённых на 30–35 % выше, чем у взрослых и, постепенно, снижается к концу третьего месяца жизни, когда увеличивается потребление кислорода и активируются пути аэробного расщепления углеводов [59]. При этом у взрослых анаэробный гликолиз сохраняет

высокую активность только в определённых условиях (гипоксия, интенсивная и быстрая работа мышц) и некоторых тканях (эритроциты, семенники) [21].

Важно отметить, что нередкое развитие у детей лактацидоза, как клинического синдрома, обусловлено повышением уровня молочной кислоты в крови вследствие ее гиперпродукции или снижения элиминации, или сочетание этих механизмов. На сегодня исследователи выделяют четыре типа лактацидоза, в частности А, В1, В2, В3 [21].

Тип А, встречающийся наиболее часто в клинической практике, является следствием снижения оксигенации тканей, то есть проявлением тканевой гипоксии, что наблюдается при острой асфиксии, застойной сердечной недостаточности, всех видах шока, отёке лёгких и др.).

Расстройства, относящиеся к типу В, не сопровождаются тканевой гипоксией вплоть до терминальных стадий заболеваний. В частности, тип В1 встречается при сахарном диабете, болезнях печени и почек, некоторых инфекциях, судорожном синдроме и др. Установлено, например, что при выраженном судорожном синдроме уровень лактата повышается, как вследствие ларингоспазма, так и вследствие гиперпродукции лактата в мышцах.

В случаях бактериемии одним из механизмов формирования лактоацидоза исследователи рассматривают повреждение пируватдегидрогеназного комплекса эндотоксином бактерий.

Тип В2 связан с воздействием некоторых препаратов или ядов. Подобный тип зарегистрирован, например, при лечении сахарного диабета бигуанидами, когда возникновение лактацидоза обусловлено снижением активности пируваткарбоксилазы, приводящей к ингибции глюконеогенеза.

Что касается В3 типа, то его развитие связывают с достаточно редко встречающимися врождёнными аномалиями, в основе которых лежит нарушение митохондриального окисления пирувата [59].

Отмечены также особенности метаболизма глюкозы в пентозофосфатном пути, что выражается в его значительной активизации сразу после рождения ребёнка. Данный вид утилизации глюкозы обеспечивает растущие ткани

достаточным количеством фосфопентоз и восстановленных форм никотинамидадениндинуклеотидфосфата, которые необходимы для синтеза нуклеотидов, стероидов и жирных кислот. Особенность пентозофосфатного пути у новорождённых заключается в том, что половина всей глюкозы, окисляемой по этому пути, идёт на образование энергии. Подобное существенное участие пентозофосфатного пути в наработку энергии обусловлено высокими энергетическими потребностями растущего организма, которые не могут быть удовлетворены анаэробным гликолизом (вследствие его низкой эффективности). К тому же в этот период ещё не сформировалось в полной мере расщепление глюкозы аэробным путём [59].

В постнатальном периоде поддержание гомеостаза глюкозы зависит от баланса между синтезом глюкозы печенью и потреблением ее тканями. У доношенных новорождённых глюкоза потребляется со скоростью от 4 до 6 мг/кг/мин, у плода в III триместре беременности и у недоношенных детей приблизительно в два раза больше (8–9 мг/кг/мин). Некоторые патологические процессы, возникающие в неонатальном периоде, приводят к увеличению потребления глюкозы тканями. В частности, при гипоксии – из-за неэффективного анаэробного гликолиза, или при холодовом стрессе – из-за активации симпатической нервной системы и повышенной продукции гормонов щитовидной железы [59]. С другой стороны, при полноценном энтеральном питании глюкоза, путём глюконеогенеза, происходит из аминокислот и глицерина, галактоза, образовавшаяся путём гидролиза лактозы в кишечнике, увеличивает синтез печёночного гликогена. Энтеральное питание также способствует образованию кишечных пептидов (инкретинов), стимулирующих секрецию инсулина. Инсулин тормозит образование глюкозы гепатоцитами, способствуя образованию гликогена.

В последние годы, наряду с врождёнными (наследственными) митохондриальными болезнями, в основе которых лежит нарушение ЭО, обусловленное мутацией генов, ответственных за синтез митохондриальных белков, пристальное внимание уделяется более частой по встречаемости группе

приобретённых видов МН, связанных с негативным воздействием токсинов, экологических патогенов, лекарственных препаратов и др. [102; 119; 122; 158; 239].

Брин И.Л. [24], Сухоруков В.С. [170; 171] и другие констатируют, что в последнее время значительно увеличилось число детей с заболеваниями, сопровождающимися высокой вероятностью тканевой гипоксии, при которых у детей раннего возраста наблюдаются нарушения процессов окислительного фосфорилирования, связанные со снижением активности митохондриальной электронно-транспортной системы.

В качестве основной причины, ведущей к наиболее значимым нарушениям процессов энергообеспечения в организме, исследователи рассматривают гипоксию [102; 217; 227; 294; 306]. В результате ее негативного влияния возникает несоответствие энергопотребления клетки по отношению к энергопродукции в системе митохондриального окислительного фосфорилирования [102]. Развитие гипоксии вызывают различные причины, среди которых наиболее распространёнными являются расстройства внешнего дыхания, нарушения кровообращения и микроциркуляции, изменения кислородтранспортной функции крови и др. [102].

Рассмотрение подобного вопроса целесообразно ввиду того, что ранее была установлена взаимосвязь между длительностью и степенью выраженности гипоксии, гипоксемии и снижением количества энергетических ресурсов кардиомиоцитов. Разумеется, что подобные изменения могут вести к неспособности клеток миокарда поддерживать необходимый для них ЭО. В этой связи при ИВЗ ОД, особенно пневмонии, возникающая в условиях гипоксии митохондриальная дисфункция, может явиться патогенетической основой формирования несостоятельности миокарда [306]. К тому же известно, что гипоксия (гипоксемия), на сегодня, рассматривается как одна из наиболее распространённых причин нарушенного энергетического баланса. Если учесть при этом, что пневмонии сопутствуют дополнительные метаболические расстройства, интоксикация, можно с высокой долей вероятности предполагать возможность

формирования трудно обратимого поражения сердечной мышцы у больного ребёнка [16; 70; 81; 82; 101; 204; 230; 238].

Согласно современным воззрениям энергообеспечение мышечных клеток сердца рассматривается как совокупность последовательных и взаимосвязанных между собой явлений и генераций АТФ, ее транспорта и утилизации в различных энергозависимых реакциях [306; 230].

Как известно, функцию образования энергии в кардиомиоцитах осуществляют митохондрии, которые занимают до 35 % объёма этих клеток [306]. Определяющим субстратом энергетического метаболизма миокарда является АТФ, синтез которой реализуется в митохондриях через циклы катаболизма углеводов и липидов [21].

Метаболизм глюкозы, как известно, состоит из двух основных процессов: аэробного гликолиза, когда ее окисление осуществляется при участии кислорода в митохондриях за счёт окислительного фосфорилирования в пируватдегидрогеназном цикле трикарбоновых кислот. В результате образуется пируват, который вызывает незначительный синтез АТФ (< 10 %) [21].

Что касается миокардиальных белков, установлено, что запасы кислорода, связанные с ними очень ограничены, а запасы энергии в виде АТФ и креатинфосфата отсутствуют, что требует постоянного пополнения макроэргов по мере их использования в процессах, происходящих в клетках [21].

Общеизвестно, что кардиомиоциты относятся к клеткам с преимущественно аэробным метаболизмом, т.е. клеткам, которые получают большую часть энергии в процессе тканевого дыхания, когда электроны перемещаются от органических субстратов (углеводов, жирных кислот, аминокислот) в молекулярный кислород [21; 118], показано, что показатель сократительной деятельности миокарда находится в линейной зависимости от скорости поглощения кислорода сердечной мышцей. В этом свете аэробный гликолиз рассматривается как более продуктивный тип метаболизма [21; 117; 118].

В свою очередь, в основе анаэробного гликолиза в кардиомиоцитах лежит бескислородный распад гликогена и глюкозы до пировиноградной кислоты даже в

условиях нормальной оксигенации в цитоплазме и включает те же реакции специфического пути распада глюкозы до пирувата, который включается в цикл Кребса [21; 118].

В ряде исследований показано, что митохондриальная недостаточность (МН) является результатом экзогенного влияния, прежде всего, оксидативного стресса (ОС), который может выступать в качестве триггерного фактора [117; 236].

В случаях отсутствия или недостатка кислорода в клетке пировиноградная кислота подвергается восстановлению до молочной кислоты. При этом эффективность анаэробного гликолиза невысока, т. к. при расщеплении одной молекулы глюкозы суммарный выход АТФ составляет всего две молекулы. Вместе с тем, данный механизм в энергетическом плане менее эффективен, однако играет важную биологическую роль в случаях гипоксии миокарда и при развитии ишемии [21; 101; 118; 158].

В энергетическом метаболизме миокарда участвуют также жирные кислоты, транспортируемые в митохондриальный матрикс и вступающие в реакции β -окислирования в цикле Кребса, в результате чего от них отщепляются двухуглеродные фрагменты, в частности ацетилкоэнзим А [21].

Следует учитывать, что для нормального энергообеспечения миокарда, наряду с генерацией АТФ, необходим адекватный транспорт энергии к местам ее использования. Подобный транспорт энергии в кардиомиоцитах осуществляется с помощью креатинфосфата. При этом АТФ-АДФ-транслоказа переносит АТФ на внешнюю поверхность внутренней мембраны митохондрий, где креатинин при воздействии фермента креатинфосфокиназы взаимодействует с АТФ с последовательным образованием креатинфосфата и АДФ [21].

Анализируя литературные сведения, касающиеся ЭО, необходимо констатировать, что основными особенностями обмена веществ в кардиомиоцитах являются: во-первых, – окислительное фосфорилирование, которое оценивается в виде основного пути образования энергии, во-вторых, – высокая скорость энергетических процессов, в-третьих, – минимальный запас макроэргических

соединений, в-четвертых, – использование жирных кислот в качестве основного субстрата окисления. Наконец, необходимо подчеркнуть адренергический контроль за всеми механизмами энергообразования [21].

Примечательно, что по данным Chistiakova D.A. [230], миокард относится к органам, наиболее чувствительным к недостатку клеточной энергии. Нарастание дефицита энергии закономерно ведёт к нарушению пластических процессов и структуры клеток сердечной мышцы. Возникающее в организме кислородное голодание закономерно определяет дефицит молекулярного кислорода в ткани миокарда, что влечёт за собой сдвиг процесса гликолиза в анаэробную сторону в виде снижения поступления ацетилкоензима А в цикл Кребса, накопления лактата с результирующим снижением выработки макроэргов и последовательным недостатком химической энергии (АТФ, КФ) [21; 230; 306].

В результате дефицита кислорода непосредственное повреждение кардиомиоцитов и их органелл вызывает также каскад последовательных нарушений метаболизма, начальным этапом которого, на фоне гиперсимпатоадренергии, является сохранность энергоснабжающих реакций в повреждённых клетках [238]. В подобных случаях «Метаболический стресс» характеризуется усилением гликолиза, активацией липолитических реакций, а также повышением проницаемости клеточной оболочки и митохондрий [21; 118].

При изучении особенностей прооксидантно-оксидантного баланса и энергетического метаболизма у здоровых детей младшего школьного возраста установлена зависимость уровня неспецифической резистентности организма как от показателей митохондриального окисления, так и от прооксидантно-оксидантной системы. У каждого пятого обследованного выявлено изменение клеточного метаболизма, как показателя энергетического обмена, при нормальном состоянии антиоксидантной системы. Установленный факт подтверждает взаимную связь, но не отождествляет понятия «энергетический обмен» и «перекисное окисление липидов» [86].

В этом свете чрезвычайно важное значение приобретают сведения об антиоксидантной системе респираторного тракта, о локализации ее компонентов и

функционировании ферментного звена, протеиновом составе жидкости бронхоальвеолярного лаважа, функции и локализация неферментных биоантиоксидантов бронхоальвеолярного секрета, характеристике и роли в респираторном тракте антиоксидантного фермента бронхоальвеолярного секрета – экстрацеллюлярной супероксиддисмутазы.

Согласно современным воззрениям активированные кислородсодержащие метаболиты и активированные азотсодержащие метаболиты играют важную роль, как в защите респираторного тракта от инфекционных агентов, так и в регуляции ряда физиологических функций. Вместе с тем, избыточная продукция таких метаболитов может привести к деструкции клеток и ткани респираторного тракта. Установлено, что активированные кислородсодержащие метаболиты и активированные азотсодержащие метаболиты инактивируются соответствующими функционально-активными компонентами антиоксидантной системы респираторного тракта [3; 7; 27]. Из числа таких биоантиоксидантов хорошо известны жирорастворимые антиокислители неферментативного действия, такие как токоферол, витамины К, А, полифенолы, убихинол, тканевые липиды; водорастворимые, в частности, аскорбиновая кислота, мочевины, глутатион, цистеин, никотинамид и другие, а также антиоксидантные ферменты [2].

В состав основных ферментов антиоксидантной системы респираторного тракта входят супероксиддисмутаза, дисмутирующий супероксидный анион-радикал, каталаза, перекись водорода, глутатионпероксидаза, инактивирующая перекиси липидов, глутатионредуктаза, глутатионтрансфераза, UDP-глукуронилтрансфераза, системы тиоредоксина, глутаредоксинов, пероксиредоксинов, фосфолипид-гидропероксид-глутатионпероксидаза, антиоксидантный фактор с опосредованным действием – АРЕХ нуклеаза-1 или фактор окислительно-восстановительного потенциала и другие [5; 11; 13; 15; 29].

Что касается бронхоальвеолярного секрета и различных клеток органов дыхания, то для них характерен свой ферментный набор компонентов антиоксидантной системы. В частности, супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза и пероксиредоксины непосредственно инактивируют

активированные кислородсодержащие метаболиты, а глутатионредуктаза, глутатионтрансфераза, тиоредоксинредуктаза, сульфиредоксин, хиноноксидоредуктаза и глюкуронилтрансфераза инактивируют преимущественно вторичные реактивные метаболиты, такие как хиноны, альдегиды, пероксиды и эпоксиды.

Бронхоальвеолярный секрет, который покрывает всю поверхность трахеобронхиального дерева и альвеол, выполняет основную барьерную функцию барьера эпителиоцитов респираторного тракта. Секрет представляет собой жидкость с очень сложным составом клеток и биологически активных веществ, которые попадают в секрет из системы циркулирующей крови или секретируются эпителиоцитами и провоспалительными клетками [2]. При этом протеиновый состав и содержание отдельных компонентов бронхоальвеолярного секрета быстро изменяются в ответ на внешние раздражители [2].

Установлено, что примерно 2 % протеинов от общего белкового пула бронхоальвеолярного секрета участвуют в антиоксидантной защите органов дыхания. В жидкости бронхоальвеолярного лаважа респираторного тракта к настоящему времени идентифицировано большое количество различных биологических неферментных антиоксидантов, в том числе муцин, трансферрин, биофлавоноиды; витамины (токоферол, аскорбинат, ретинол, рибофлавин, никотиновая кислота); ионы металлов (селена, меди, цинка, марганца); аминокислоты (метионин, цистеин, триптофан, тирозин, фенилаланин, гистидин, пролин, билирубин, глутатион).

В свою очередь, к основным антиоксидантным ферментам, функционирующим в надэпителиальном пространстве респираторного тракта, относят лактопероксидазу, экстрацеллюлярную супероксиддисмутазу, компоненты глутатионовой, глутаредоксиновой и пероксиредоксиновой систем. При этом только в бронхиальном секрете функционирует лактопероксидаза, катализирующая H_2O_2 -зависимое окисление галогенидов и тиоцианатов, а в бронхиальном секрете и во внеклеточном пространстве ткани легкого —

экстрацеллюлярная супероксиддисмутаза, которая инактивирует супероксид-анион-радикал.

Примечательно, что, несмотря на то, что относительное содержание экстрацеллюлярной супероксиддисмутазы составляет всего 5 % от суммарного количества всех трёх форм, данный фермент является чрезвычайно важным антиоксидантным компонентом респираторного тракта от активированных кислородсодержащих метаболитов.

Основным местом локализации экстрацеллюлярной супероксиддисмутазы является внешняя поверхность клеточных мембран и экстрацеллюлярное пространство, в данных регионах ее концентрация превышает содержание в сыворотке крови в 20 раз. Также экстрацеллюлярной супероксиддисмутазы определяется в биологических жидкостях: сыворотке крови, лимфе, ликворе, синовиальной жидкости и бронхиальном секрете. В органах дыхания, кровеносных сосудах и плаценте находится большая часть всего экстрацеллюлярной супероксиддисмутазы, содержащегося в организме человека.

Экспрессия мРНК экстрацеллюлярной супероксиддисмутазы носит тканеспецифический характер. Высокая экспрессия наблюдается в ткани лёгких, сердца, плаценты и поджелудочной железы, а низкая экспрессия характерна для ткани головного мозга. В респираторном тракте экстрацеллюлярная супероксиддисмутаза экспрессируется только в определённых клетках: бронхиальных эпителиоцитах, альвеолоцитах II типа, альвеолярных макрофагах, интерстициальных фибробластах, эндотелиоцитах кровеносных сосудов [25; 32]. Необходимо отметить также, что экстрацеллюлярная супероксиддисмутаза может находиться и внутри некоторых фагоцитирующих клеток, в частности в нейтрофилах и макрофагах [22].

Сама молекула экстрацеллюлярной супероксиддисмутазы состоит из 222 аминокислотных остатков и содержит один атом меди и один атом цинка, присутствие которых необходимо для осуществления ферментативной деятельности. Протеин экстрацеллюлярной супероксиддисмутазы представляет собой гликопротеин, который находится преимущественно в гомотетрамерной

форме. Гомотетрамеры состоят из двух димеров, связанных между собой дисульфидными связями между цистеиновыми остатками С-терминальных регионов.

Молекула экстрацеллюлярной супероксиддисмутазы содержит три домена: гидрофобный N-терминальный домен, который участвует в димеризации, центральный домен, содержащий активный каталитический центр, и гидрофильный С-терминальный домен, в котором расположена последовательность из девяти положительно заряженных аминокислотных остатков (шести Arg и трех Lys – гепарин/матрикс-связывающий домен), в связи с чем способен связываться с протеогликанами наружной поверхности мембраны клетки и экстрацеллюлярного матрикса [6; 13; 28; 32].

Примечательно, что гепарин/матрикс-связывающий домен высокочувствителен к действию протеолитических ферментов. Поэтому протеазы могут функционировать как регуляторы уровня представительства экстрацеллюлярной супероксиддисмутазы на поверхности мембраны клеток и в экстрацеллюлярном матриксе. Из трёх изоформы экстрацеллюлярной супероксиддисмутазы (А, В и С), у человека синтезируется преимущественно С, обладающая высоким сродством к гепарину и локализуемая в тканях организма. В то же время в биологических жидкостях преимущественно находятся А и В формы экстрацеллюлярной супероксиддисмутазы [33].

Активность экспрессии гена данного фермента индуцируется многими факторами. Показано, в частности, что альвеолоциты II типа реагируют усилением экспрессии гена экстрацеллюлярной супероксиддисмутазы в ответ на действие интерферона- γ и опухоленекротического фактора- α . Предполагается, что, активизация экспрессии гена опосредована фактором транскрипции NF- κ B, так как на промоторе гена экстрацеллюлярной супероксиддисмутазы располагается NF- κ B-связывающийся элемент. В 5-нетранслируемом регионе гена экстрацеллюлярной супероксиддисмутазы содержатся и другие регуляторные элементы, в том числе элемент арилуглеводородного рецептора, элемент антиоксидантного ответа, глюкокортикоид-отвечающий элемент, мотив AP-1 [33].

Установлено, что экстрацеллюлярная супероксиддисмутаза дисмутирует супероксид-анион-радикал во внеклеточном пространстве, на поверхности клеточных мембран и в биологических жидкостях, а также проявляет пероксидазную активность. Она катализирует реакцию, в которой в качестве субстрата используется H_2O_2 , образуя промежуточную форму экстрацеллюлярной супероксиддисмутазы Cu-OH- , которая в последующем преобразуется в экстрацеллюлярную супероксиддисмутазау Cu-OH и взаимодействуя с анионом HCO_3^- , приобретает активную форму.

В свете изучаемой проблемы важно отметить, что роль экстрацеллюлярной супероксиддисмутаза, которая модулирует действие активированных кислородсодержащих метаболитов, сводится к регулированию процесса воспаления и формированию фиброза лёгких. Наряду нейтрализации активированных кислородсодержащих метаболитов экстрацеллюлярная супероксиддисмутаза защищает эндотелий сосудов и клетки интерстициальной ткани легкого от деструктивного действия оксида азота [28].

В исследованиях показано, что воспалительному процессу в респираторном тракте сопутствует снижение содержания экстрацеллюлярной супероксиддисмутаза в ткани, что авторы объясняют притоком нейтрофилов, протеазы которых, отщепляя С-терминальный регион молекулы фермента, ведут к ее отрыву от поверхности мембран клеток, высвобождению из экстрацеллюлярного матрикса и выходу в бронхоальвеолярную жидкость [12; 14].

Протеин экстрацеллюлярной супероксиддисмутаза, специфически связываясь своим гепарин/матрикс-связывающим доменом с коллагеном I, IV типов, гепарансульфатами, гиалуроновой кислотой, защищает их от разрушительного действия активированных кислородсодержащих метаболитов. Принимая во внимание, что фрагменты коллагена I, IV типов являются мощными хемоаттрактантами провоспалительных клеток, предупреждение деградации коллагеновых молекул может лежать в основе противовоспалительного действия экстрацеллюлярной супероксиддисмутаза [13].

Установлено, что наличие экстрацеллюлярной супероксиддисмутазы в бронхоальвеолярном секрете нейтрализует выраженность воспалительного процесса. В то же время снижение содержания данного фермента рассматривается, напротив, – как существенный фактор, поддерживающий воспалительную реакцию в дыхательных путях [23].

Обнаружена определённая зависимость течения периода реконвалесценции у часто болеющих детей с активностью митохондриальных ферментов (СДГ, ГФДГ и ЛДГ), разнонаправленные изменения которых наблюдались в подавляющем большинстве случаев и свидетельствовали о значительных метаболических и регуляторных сдвигах у часто болеющих детей [195]. В этой связи. По мнению авторов, важно помнить о необходимости проведения реабилитации ребёнка после перенесённого заболевания, поскольку в период выздоровления нормализация клинических показателей опережает нормализацию биохимических изменений, вызванных в организме болезнью. При выборе методов реабилитации ребёнка после перенесённого вирусного респираторного заболевания должны учитываться индивидуальные особенности организма ребёнка, в том числе и наличие различных функциональных нарушений. Поэтому, считают авторы, применение энерготропных препаратов позволит существенно улучшить состояние здоровья детей в период реабилитации после острых респираторных заболеваний у детей.

Исследование антиоксидантного статуса у детей, проживающих в экологически неблагоприятных условиях и возможности его коррекции провели Нагорная Н.В. и соавт. [117]. Комплексное обследование 50 школьников в возрасте 12–18 лет обоих полов из различных регионов Донецкой области показало наличия у $78,0 \pm 5,9$ % из них различных жалоб. В частности, головная боль, потемнение в глазах при резкой смене положения тела и повышенная утомляемость отмечали более чем у $2/3$ обследованных ($78,0 \pm 5,9$), цефалгии в душном помещении и транспорте беспокоили более половины учащихся ($52,0 \pm 7,1$ %). Зарегистрированы также жалобы на нарушение сна (позднее засыпание, раннее пробуждение, беспокойный сон), наблюдавшееся у $64,0 \pm 6,8$ % детей, головокружение ($62,0 \pm 6,9$ % детей), одышку при физической нагрузке ($54,0 \pm 7,0$ %), кардиалгии ($42,0 \pm 7,0$

%), сердцебиений ($38,0 \pm 6,9$ %), снижение аппетита ($34,0 \pm 6,7$ %), боль в животе отмечали ($24,0 \pm 6,0$ %), синкопальные и пресинкопальные состояния ($16,0 \pm 5,2$ %).

Исследования исходных показателей оксидантно-антиоксидантной системы свидетельствовало о выявлено повышении у всех детей уровня лактата, свидетельствующее о наличии гипоксии тканей, снижение активности ЛДГ у $62,0 \pm 6,9$ % обследованных, что отражает активизацию аэробного пути образования АТФ, замедление скорости анаэробного гликолиза и образования лактата. У $22,0 \pm 5,9$ % школьников было повышено образование малонового диальдегида, что позволяло сделать вывод об усилении процессов перекисного окисления липидов. У $80,0 \pm 5,7$ % пациентов уровень восстановленного глутатиона оказался сниженным, при этом у четверти обследованных ($25,0 \pm 8,2$ %) более чем в 2 раза. Снижение содержания GSH в группе детей, проживающих в экологически неблагоприятном регионе, может быть обусловлено увеличением его потребления на метаболические процессы (защиту клетки от действия кислородных радикалов, липоперекисных процессов, окислительной модификации белков и др.), а также для обеспечения физиологического течения реакций, катализируемых глутатион-зависимыми ферментами, которые участвуют в утилизации перекиси водорода, липоперекисей и ксенобиотиков. При этом авторами достоверных различий в показателях оксидантно-антиоксидантной системы у детей с нарушением самочувствия и без такового установлено не было.

Установлено, что при осложнённой пневмонии значительно возрастают энергетические затраты организма в связи с тяжёлой дыхательной недостаточностью, особенно при развитии синдрома системного воспалительного ответа [15]. Подтверждение данного положения находим в исследовании Цимбаліста О.Л. и Гаріджук Л.І. [188]. Обследуя 380 детей в возрасте до трёх лет с осложнённой пневмонией, авторы у значительной части больных установили изменения со стороны сердечно-сосудистой системы, определявших тяжесть состояния больных. Изменения авторы объяснили, в основном, метаболическими нарушениями в результате длительной гипоксии миокарда. Последняя определила

снижение сократительной способности миокарда, у обследуемых больных компенсированной тахикардией (56,4 %), ослаблением сердечных тонов (48,9 %) и функциональным систолическим шумом (41,2 %). У детей с выраженным пневмоническим процессом отмечены увеличение размеров печени (67,4 %), как проявление правожелудочковой недостаточности.

Исследования Ли Л.А и соавт. [102], показали, что гиперпродукция активных форм кислорода (АФК) и развитие системного оксидантного стресса при ВП у детей сопровождаются увеличением содержания в периферической крови лимфоцитов со сниженным уровнем мембранного потенциала митохондрий, что, по мнению авторов, свидетельствует об активности митохондриального пути апоптоза. В условиях избытка АФК на системном уровне и снижении мембранного потенциала митохондрий в лимфоцитах периферической крови у детей с ВП отмечено нарушение клеточной энергопродукции, что отражается в снижении функциональной активности митохондриальных дегидрогеназ.

В свете изучаемой проблемы, особый научно-практический интерес представляет исследовательская работа Кондратовой И.Ю. [81], которая изучала роль клеточного энергетического обмена у детей первого года жизни с осложнённым течением пневмонии.

Автор, используя в исследовании клинико-функциональные компоненты, отразила не только особенности осложнённого течения пневмонии у детей первого года жизни, но и определила дифференциально-диагностическую значимость клинико-синдромологических проявлений. Как при осложнённом течении одностороннего, так и двухстороннего воспалительного процесса. Доказано, что наиболее прогностически значимыми клиническими проявлениями осложнённого течения заболевания в 81,8 % случаев являются микроциркуляторные нарушения ($p < 0,001$), в 41,6 % – тахипноэ выше 60 за минуту ($p < 0,012$), в 44,2 % – наличие двустороннего ослабленного дыхания ($p < 0,002$), в 46,8 % – очагово-сливная форма пневмонии по данным рентгенологического исследования ($p < 0,001$). Установлено также, что клинические симптомы гипоксического поражения ЦНС в виде синдрома угнетения в 51,9 % и моторной дисфункции кишечника с проявлениями

его пареза – в 33,8 % случаев, причину которых автор рассматривает как следствие генерализованной воспалительной реакция, энергодефицита, гипоксии и ишемии тканей.

Наибольшую дифференциально-диагностическую значимость для развития двусторонней осложнённой пневмонии в 59,5 % имели признаки дыхательной недостаточности III ст., центральный цианоз, нарушения ритма дыхания ($p < 0,0001$), в 97,3 % – смешанная одышка ($p < 0,01$), в 40,5 % – артериальная гипотензия ($p < 0,0001$), в 43,2 % – гепатомегалия ($p < 0,02$), в 48,6 % – диффузная мышечная гипотония ($p < 0,05$), в 43,2 % – судороги ($p < 0,05$).

Необходимость протезирования ФВД в первые 48 часов, оксигенозависимость и сочетание более 3 синдромов осложнений достоверно ($p < 0,05$) увеличивали риск развития осложнённой двусторонней пневмонии. Вместе с тем наличие вентиляционной ДН I–II ст., БОС и периферического цианоза достоверно ($p < 0,0001$) снижали риск развития двустороннего процесса при осложнённой пневмонии. Назначение антибактериальных препаратов в специализированный педиатрического стационара статистически достоверно ($p < 0,001$) повышало риск осложнённого течения заболевания и двусторонней локализации пневмонии. Анализ клинко-синдромологического симптоматики при УПП свидетельствует о шунт-диффузные нарушения в лёгких, декомпенсации ФВД, развитие смешанной гипоксии и является проявлением полиорганность поражения у детей первого года жизни.

Принимая во внимание существование целого комплекса факторов формирования осложнённого течения пневмонии у детей первого года жизни, предложена методика выявления детей, имеющих высокий риск осложнённого течения заболевания. Основой методики является прогностические методы с характерными факторами анте, интра-, неонатального риска и ранними клиническими маркерами осложнённого течения пневмонии. В алгоритме является оценочная шкала, использование которой позволяет отнести индивидуальный риск каждой обследованной ребёнка к одной из трёх прогностических групп риска

осложнённого течения пневмонии: низкий, неопределённый, высокий. Модель индивидуального прогноза апробирована на 92 детях, больных пневмонией, в первые сутки поступления в стационар, полученные результаты свидетельствуют о надёжности использования диагностических алгоритмов индивидуального прогноза на разных этапах оказания педиатрической помощи.

Полученные в работе результаты подтверждают данные В.С. Сухорукова [170, 171], о большой информативности и диагностической значимости цитохимического анализа лимфоцитов в случае обнаружения полисистемных нарушений клеточного энергообмена. Анализ биоэнергетики, совершенный по показателям уровня митохондриальных ферментов лимфоцитов периферической крови у детей с различными клиническими вариантами течения пневмоний, обнаружил зависимость исследуемых показателей энергообмена от наличия осложнений пневмонии, распространённости воспалительного процесса в лёгких, периода заболевания.

Исследования показали, что изучаемые цитохимические показатели в группе детей первого года жизни с осложнённым течением пневмонии отличались гетерогенностью. В частности, анализ распределения активности ферментов, особенно сукцинатдегидрогеназы (СДГ), а также α -глицерофосфатдегидрогеназы (α -ГФДГ) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ), обнаружил не только их существенные отклонения от референтных значений у большинства из них, но и разнонаправленность этих отклонений.

Изучение ферментативного компонента энергообмена показало, что достоверно более выраженное угнетение активности СДГ при поступлении отмечалось у детей с осложнённым течением двустороннего процесса ($7,0 \pm 0,15$) гр / кл по сравнению с односторонней осложнённой ($11,3 \pm 0,20$) гр / кл и с неосложнённой пневмонией ($12,6 \pm 0,24$) гр / кл. Ни у одного из пациентов с СРП в первые сутки после поступления не отмечалось значений СДГ, превышающих показатели при неосложнённом течении пневмонии. Установленные более выраженные колебания активности СДГ у больных с осложнённой пневмонией (от

6,1 до 13,8 гр / кл), по мнению автора отражает наличие в группе детей с разной степенью компенсации и выраженности митохондриальной недостаточности.

Во время исследования показателей активности ЛДГ у детей с осложнённой пневмонией автором отмечена и внутригрупповая гетерогенность (от 7,8 до 19,5 гр. / кл) уровня фермента, что зависело от распространённости пневмонического процесса. Так, у пациентов с осложнённым течением двухсторонней пневмонии выявлено достоверное снижение активности ЛДГ в $(8,5 \pm 0,10)$ гр / кл по сравнению с другими группами в первые сутки после поступления. У пациентов с осложнённым течением односторонней пневмонии обструктивным синдромом установлено достоверное повышение уровня фермента – до $16,8 \pm 0,18$ гр / кл. Наиболее высокие показатели ЛДГ зарегистрированы при упорном, волнообразном, резистентным к стандартной терапии бронхообструктивном синдроме. В ряде случаев повышение активности ЛДГ предшествовало нарастанию обструктивных нарушений.

Активность ЛДГ у детей с осложнённым течением пневмонии при поступлении оказалась сниженной и достоверно отличалась от показателей детей с неосложнённым течением пневмонии. Отмечены также статистически значимые внутригрупповые различия уровня фермента у больных с осложнённым течением двухсторонней пневмонии с показателем ниже $(3,6 \pm 0,14)$ гр / кл, чем у больных с осложнённым односторонним пневмонии – $(5,1 \pm 0,10)$ гр / кл ($p < 0,05$).

Анализ уровня фермента α -ГФДГ свидетельствовал о его достоверном снижении у всех пациентов с осложнённой пневмонией по сравнению с неосложнённым течением заболевания. Внутригрупповые различия при исследовании данного фермента оказались умеренно выраженными ($p > 0,05$).

Исследование анаэробного окисления у детей с пневмонией позволило выявить достоверную зависимость, связанную с распространённостью пневмонического процесса. Согласно определению лактата более высокое его содержание $(2,90 \pm 0,020)$ ммоль / л и соотношение лактат / пируват – $(32,7 \pm 1,8)$ установлено при осложнённом двустороннем процессе по сравнению с

односторонним – соответственно: $(1,50 \pm 0,090)$ ммоль / л и $(13,6 \pm 0,99)$ и с неосложнённым течением пневмонии, соответственно: $0,737 \pm 0,038$ ммоль / л и $8,30 \pm 0,70$ ммоль / л.

Анализ изменений метаболической звена митохондриальной биоэнергетики, выполненный с помощью исследования уровня общего карнитина, обнаружил его достоверное при осложнённом двустороннем процессе $(22,0 \pm 1,01)$ мкмоль / л по сравнению с односторонним воспалением легкого и неосложнённым течением пневмонии, соответственно $34,5 \pm 1,04$ мкмоль / л и $53,6 \pm 2,3$ мкмоль / л.

Исследование кислотно-щелочного состояния у детей с СРП свидетельствовало о развитии декомпенсированного респираторно-метаболического ацидоза. При этом снижение рН $(7,191 \pm 0,018)$ и гиперкапния $(78,6 \pm 3,3$ мм) у больных с двусторонней пневмонией оказалось достоверно больше выраженным по сравнению с соответствующими показателями у пациентов с односторонней пневмонией (соответственно: $7,305 \pm 0,004$ и $50,4 \pm 1,0$ мм), что указывало на выраженные нарушения вентиляции лёгких, снижение диффузии газов и декомпенсацию функции внешнего дыхания.

Дефицит оснований, достоверно выраженный, преимущественное у пациентов с осложнённым течением двухсторонней пневмонии $(8,2 \pm 0,4$ ммоль / л) по сравнению с осложнённым течением односторонней пневмонии $(4,9 \pm 0,3$ ммоль / л) и неосложнённым течением пневмонии $(2,6 \pm 0,4$ ммоль / л), свидетельствовал, по мнению автора, об избыточном образовании лактата и других органических кислот в условиях нарушенного метаболизма в результате гипоксии, токсикоза.

При этом, сопутствующие гипоксемия и снижение сатурации у всех больных с осложнённой пневмонией: при двустороннем процессе – pO_2 $(28,2 \pm 1,2)$ мм, $SatO_2$ $(83,8 \pm 1,0 \%)$; при одностороннем – pO_2 $(31,3 \pm 1,3)$ мм ($p > 0,05$), $SatO_2$ $(89,2 \pm 0,4\%)$; $p < 0,05$) – расценивается исследователями как признаки шунт-диффузных нарушений и тканевой гипоксии со снижением утилизации кислорода в митохондриях и нарушением перфузии тканей.

Анализ показателей, характеризующих состояние митохондриального энергообмена в зависимости от периода заболевания у детей с неосложнённым течением пневмонии, обнаружил увеличение уровня митохондриальных ферментов: на 3–5 сутки СДГ ($13,3 \pm 0,20$) гр / кл, к моменту выписки – ($15,8 \pm 0,20$) гр / кл ($p < 0,05$), ЛДГ – соответственно: $7,9 \pm 0,10$ гр / кл и $8,4 \pm 0,20$ гр / кл ($p < 0,05$), α -ГФДГ – соответственно: $6,1 \pm 0,20$ гр / кл и $6,3 \pm 0,22$ гр / кл ($p > 0,05$) на фоне снижения активности ЛДГ – соответственно: $13,0 \pm 0,10$ гр / кл и $12,4 \pm 0,30$ гр / кл ($p < 0,05$) и стабильного уровня метаболических и кислотно-щелочных показателей. Повышение активности аэробных ферментов и превалирование показателей активности СДГ над ЛДГ в период выздоровления, по мнению автора, характерно для благоприятного течения неосложнённой пневмонии.

В целом, биоэнергетический метаболизм при неосложнённом течении пневмонии Кондратова И.Ю. [80] определяет, как состояние функциональной компенсации ферментативного звена митохондриального энергообмена благодаря увеличению активности аэробных процессов. По данным автора динамика биоэнергетической активности у больных с осложнённой односторонней пневмонией, рассматриваемая как реакция ферментативно-метаболической компенсации, характеризовалась увеличением активности как аэробных: на 3-5 сутки СДГ ($14,5 \pm 0,14$) гр / кл, к моменту выписки – ($16,4 \pm 0,26$) гр / кл ($p < 0,05$) ЛДГ – соответственно: $5,0 \pm 0,08$ гр / кл и $7,0 \pm 0,12$ гр / кл ($p < 0,05$), так и анаэробных: α -ГФДГ – соответственно: $5,4 \pm 0,06$ гр / кл и $6,2 \pm 0,17$ гр / кл ($p < 0,05$) ЛДГ – соответственно: $14,8 \pm 0,13$ гр / кл и $18,6 \pm 0,30$ гр / кл ($p < 0,05$) и митохондриальных окислительных процессов (карнитин: $58,0 \pm 0,30$) мкмоль / л ($p < 0,05$).

В то же время развитие двусторонней осложнённой пневмонии сопровождалось декомпенсированным респираторно-метаболическим ацидозом (лактатацидоз, гиперкапния, гипоксемия), нарушением биоэнергетических процессов на уровне клетки в виде снижения активности СДГ ($9,5 \pm 0,16$) гр / кл ($p < 0,05$), ГФДГ ($3,4 \pm 0,11$) гр / кл ($p < 0,05$), ЛДГ ($8,8 \pm 0,10$) гр / кл ($p < 0,05$) и

компенсаторным увеличением α -ГФДГ на 3–5 сутки терапии ($7,8 \pm 0,13$) гр / кл ($p < 0,05$). При этом, по мнению автора, компенсаторное повышение активности α -ГФДГ обеспечивает субстратом митохондриальную цепь переносчиков в условиях лактатацидоза, гипоксемии и угнетения митохондриального β -окисления. Ко времени выписки ребёнка из стационара установлено увеличение уровня ЛДГ ($14,5 \pm 0,14$) гр / кл ($p < 0,05$) на фоне повторного снижения активности α -ГФДГ ($5,7 \pm 0,15$) гр / кл ($p < 0,05$), низкого уровня аэробных ферментов СДГ: ($11,4 \pm 0,12$) гр / кл ($p < 0,05$), ГДГ: ($6,0 \pm 0,11$) гр / кл ($p < 0,05$). В этой связи, динамику показателей энергообмена клетки у детей с осложнённым течением двухсторонней пневмонии автор оценивает, как реакцию ферментативно-метаболического и кислотно-щелочного дисбаланса, характеризующуюся снижением активности как аэробных, так и анаэробных окислительных процессов с одновременным подавлением митохондриальной биоэнергетики, о чем свидетельствовало достоверно снижение уровня общего карнитина.

Анализ корреляционных связей между клинико-функциональными и ферментативно-метаболическими факторами при неосложнённом течении пневмонии показал, что ферментативное звено митохондриального энергообмена характеризуется тесными взаимосвязями между другими ферментами, а активность СДГ зависит от pH ($r_{XY} = + 0,615$), степени лактатацидоза (лактат: $r_{XY} = -0,435$, соотношение лактат / пируват: $r_{XY} = -0,230$, ВЭ: $r_{XY} = -0,354$). Установлено, что уровень общего карнитина связан с активностью аэробной ферментативной звена митохондриальной биоэнергетики (СДГ: $r_{XY} = + 0,334$) и кислотно-щелочным гомеостазом (pH: $r_{XY} = + 0,383$), что свидетельствует о однонаправленных изменениях митохондриального энергообмена, в частности в цикле трикарбоновых кислот и β -окислении [80].

Системообразующим фактором КЭО при неосложнённом течении пневмонии определён уровень лактата, что характеризуется максимальным количеством устойчивых связей и зависит от активности анаэробных митохондриальных ферментов (ЛДГ: $r_{XY} = + 0,430$, ГФДГ: $r_{XY} = + 0,387$), определяет степень лактатацидоза (ВЭ: $r_{XY} = + 0,305$, pH: $r_{XY} = -0,454$) и является

наиболее информативным критерием состояния биоэнергетики при неосложнённом течении пневмонии. Соотношение лактат / пируват определяется больше уровнем пировиноградной кислоты ($r_{XY} = -0,768$), чем лактата ($r_{XY} = +0,407$). При этом, уровень гликемии и лейкоцитоза при неосложнённой пневмонии, по данным автора зависит от выраженности лактатацидоза, поэтому на этапе первичного мониторинга гипогликемия и лейкопения могут рассматриваться как маркер энергодефицита.

Анализ корреляционных связей у детей с осложнённым течением односторонней пневмонии обнаружил, что лактат сохраняет своё системообразующее значение, имея прямую корреляционную связь с ЛДГ ($r_{XY} = +0,432$) и обратные – с содержанием общего карнитина ($r_{XY} = -0,567$), СДГ ($r_{XY} = -0,611$), сатурацией ($r_{XY} = -0,479$). Установлено также, что именно содержание лактата определяет уровень соотношения лактат / пируват ($r_{XY} = +0,901$), которое на фоне достоверно высокого содержания лактата свидетельствует о преобладании анаэробного окисления над аэробным у детей с осложнённым течением односторонней пневмонии. При этом выяснилось, что уровень карнитина зависит от активности митохондриальных ферментов (СДГ: $r_{XY} = +0,418$; ЛДГ: $r_{XY} = -0,447$), а снижение активности аэробных митохондриальных ферментов определяет высокий уровень анаэробных (СДГ и ЛДГ: $r_{XY} = -0,648$) и от степени выраженности лактатемии (СДГ и лактат: $r_{XY} = -0,611$, СДГ и соотношение лактат / пируват: $r_{XY} = -0,587$). Выявлена также обратная зависимость между уровнем гемоглобина, лейкоцитов и активностью анаэробных ферментов соответственно: ЛДГ ($r_{XY} = -0,132$), ГФДГ ($r_{XY} = -0,198$) и анаэробного гликолиза соответственно: лактат ($r_{XY} = -0,144$), соотношение лактат / пируват ($r_{XY} = -0,213$), что определяет корреляцию анемии и лейкопении с клеточным энергодефицитом при осложнённом течении односторонней пневмонии [80]. Наконец, автором определена зависимость уровня гликемии от активности анаэробных ферментов (ЛДГ: $r_{XY} = +0,402$; ГФДГ: $r_{XY} = +0,272$) и также от наличия бронхообструктивного синдрома ($r_{XY} = +0,252$), который во многом определял тяжесть состояния и степень ДН у этой группы пациентов. Выявленные автором взаимосвязи характеризуют

гипергликемию, обусловленную патогенетической контринсулярных действием симпатикотонии при бронхообструктивном синдроме, как маркер энергодефицита при осложнённом односторонним течение пневмонии и дыхательной недостаточности I–II ст.

Анализ корреляционных связей КЭО у больных с осложнённым течением двухсторонней пневмонии позволил отметить ослабление связей между митохондриальными ферментами, появление прямой зависимости между СДГ и ЛДГ ($r_{XY} = + 0,579$), при достоверно ($p < 0,05$) более низких показателях их активности и зависимости от уровня лактата ($r_{XY} = -0,335$), что свидетельствует об угнетении ферментативной звена митохондриального энергообмена на фоне активации анаэробного гликолиза и достоверной ($p < 0,05$) гиперлактатемии. Установлено, что системообразующим фактором биоэнергетического метаболизма является показатель соотношения лактат / пируват, поскольку он имеет наибольшее количество корреляционных взаимосвязей. Этот факт определяет его значимость как наиболее информативного маркера состояния КЭО, который формирует основные патогенетические механизмы энергодефицита, как, например, нарастание обратной зависимости между ПГК и соотношением лактат / пируват ($r_{XY} = -0,944$), что связано с достоверно ($p < 0,05$) более выраженным угнетением аэробного энергообмена при осложнённом двухстороннем течением пневмонии.

Линейные прямые корреляционные связи выявлены между уровнем гемоглобина и лейкоцитов при УПДП и соотношением лактат / пируват (соответственно: $r_{XY} = + 0,258$; $r_{XY} = + 0,309$), обратные – с сатурацией (соответственно: $r_{XY} = -0,327$; $r_{XY} = -0,384$) и активностью СДГ (соответственно: $r_{XY} = -0,179$; $r_{XY} = -0,184$). Уровень гликемии у детей с осложнённым двухсторонним течением пневмонии зависит от степени выраженности метаболического ацидоза, имея прямая корреляционная связь с pH ($r_{XY} = + 0,427$) и обратный с ВЭ ($r_{XY} = -0,360$) и активностью ЛДГ ($r_{XY} = -0,279$), характеризующий полицитемия, лейкоцитоз и гипогликемию как значимые маркеры, которые коррелируют с энергодефицитным состоянием при

осложнённом двухстороннем течении пневмонии и дыхательной недостаточности II–III ст. [80].

Корреляционный анализ между факторами риска и показателями КЭО у больных с неосложнённым течением пневмонии определил анамнестические индикаторы нарушения клеточного энергетического метаболизма. Установлена зависимость аэробной митохондриальной активности от наличия таких неблагоприятных факторов, как патологическое течение беременности ($r_{XY} = + 0,335$), родов ($r_{XY} = + 0,730$), объем первичной реанимации новорождённых ($r_{XY} = + 0,430$), что указывает на значение внутриутробной и интранатальной гипоксии в фоновом повышении уровня аэробной митохондриального энергообмена. Обобщение взаимосвязей между факторами риска и показателями биоэнергетики свидетельствует о напряжении ферментативно-метаболической митохондриальной звена энергообмена у детей с неосложнённым течением пневмонии к этому заболеванию.

Для осложнённого течения односторонней пневмонии характерно разъединение основных звеньев энергообмена, обусловлено неблагоприятными перинатальными факторами: низкий уровень СДГ ($r_{XY} = -0,281$) и карнитина ($r_{XY} = -0,239$) на фоне высоких показателей лактата ($r_{XY} = + 0,268$) и соотношение лактат / пируват ($r_{XY} = + 0,305$). Итак, факторы риска осложнённое течение односторонней пневмонии коррелируют с фоновым подавлением ферментативно-метаболической звена митохондриальной биоэнергетики и активацией анаэробного гликолиза, подтверждающий наличие у детей тканевой гипоксии к этому заболеванию.

Кондратова И.Ю. [80] полагает, что для осложнённой двусторонней пневмонии характерно уменьшение количества и силы взаимосвязей между факторами риска и ферментативной звеном энергообмена и повышение зависимости метаболических показателей биоэнергетики от анамнестических факторов. Анализ взаимосвязей определил, что патологическое течение беременности коррелирует с угнетением только аэробной окисления ($r_{XY} = -0,216$) и повышением уровня лактата ($r_{XY} = + 0,207$) и соотношение лактат / пируват (r_{XY}

= + 0,169), а сочетание антенатальной патологии с осложнённым течением родов – с подавлением аэробного и анаэробного окисления (пируват: $r_{XY} = -0,326$; лактат: $r_{XY} = -0,285$) и повышением соотношения лактат / пируват ($r_{XY} = + 0,267$). У детей, которые длительное время находились на ИВЛ в неонатальном периоде, отмечаются низкие показатели СДГ ($r_{XY} = -0,210$) и карнитина ($r_{XY} = -0,154$) на фоне обратных корреляционных взаимосвязей с гликолитическими показателями (пируват: $r_{XY} = -0,349$; лактат: $r_{XY} = -0,241$), что свидетельствует об угнетении всех звеньев КЭО. Срок гестации характеризуется наличием прямых взаимосвязей пирувата ($r_{XY} = + 0,305$) и карнитином ($r_{XY} = + 0,266$) и обратных – с ЛДГ ($r_{XY} = -0,309$) и соотношением лактат / пируват ($r_{XY} = -0,280$).

Результаты исследований свидетельствуют, что у детей первого года жизни, в анамнезе которых регистрируются неблагоприятные факторы в анте, интра-, неонатальном периодах развития, имеющиеся фоновые нарушения клеточного энергообмена, могут явиться потенциальной патофизиологической основой митохондриальной дисфункции в условиях, требующих высоких энергетических затрат, в частности таких, как бактериальная инфекция, дыхательная недостаточность, синдром системного воспалительного ответа [80, 81].

Корреляционный анализ межсистемных связей между клинко-синдромологичными проявлениями осложнённом двухстороннем течении пневмонии и показателями КЭО определил системообразующим фактором уровень общего карнитина ($KK = 0,306 \pm 0,034$). Его содержание коррелирует со степенью дыхательной недостаточностью ($r_{XY} = -0,556$), микроциркуляторными нарушениями (симптомом белого пятна более 3 секунд: $r_{XY} = -0,577$), размерами печени ($r_{XY} = -0,304$), частотой синдрома полиорганной недостаточности ($r_{XY} = -0,384$), очагово-сливной формой пневмонии ($r_{XY} = -0,221$), длительностью оксигенотерапии ($r_{XY} = -0,275$), инфузионной терапии ($r_{XY} = -0,178$), аускультативных изменений в лёгких ($r_{XY} = -0,226$). Наиболее информативными клиническими эквивалентами ферментативно-метаболических изменений КЭО при осложнённом двухстороннем течении пневмонии является степень дыхательной недостаточности (лактат: $r_{XY} = + 0,334$; пируват: $r_{XY} = -0,302$; СДГ:

$r_{XY} = -0,247$; ГДГ: $r_{XY} = -0,296$), симптом белого пятна более 3 секунд. (Лактат: $r_{XY} = + 0,230$; пируват: $r_{XY} = -0,325$; лактат / пируват: $r_{XY} = + 0,360$; СДГ: $r_{XY} = -0,287$; ГФДГ: $r_{XY} = -0,278$), гепатомегалия более 3 см (лактат: $r_{XY} = + 0,485$; лактат / пируват: $r_{XY} = + 0,191$; СДГ: $r_{XY} = -0,327$) и очагово-сливной характер пневмонии (пируват: $r_{XY} = -0,243$; лактат / пируват: $r_{XY} = + 0,238$; СДГ: $r_{XY} = -0,246$; ГДГ: $r_{XY} = -0,322$) [80].

Системообразующим фактором КЭО при осложнённом течении односторонней пневмонии является уровень лактата ($K_L = 0,309 \pm 0,033$). Вместе с метаболической, значимой оказалась и митохондриальная ферментативная звено: активность гликолитического фермента ГФДГ ($K_{ГФДГ} = 0,286 \pm 0,024$), определяющее тканевой гипоксии в патогенезе формирования синдромологического ответы на энергодефицит при УПОП. Влиятельными клиническими маркерами полисистемного энергодефицита при УПОП также степень ДН (лактат: $r_{XY} = + 0,426$; пируват: $r_{XY} = -0,266$; лактат / пируват: $r_{XY} = + 0,534$; СДГ: $r_{XY} = -0,502$), симптом белого пятна (лактат: $r_{XY} = + 0,358$; лактат / пируват: $r_{XY} = + 0,386$; СДГ: $r_{XY} = -0,341$; ГДГ: $r_{XY} = -0,213$), очагово-сливной характер пневмонии (лактат: $r_{XY} = + 0,178$; пируват: $r_{XY} = + 0,182$; лактат / пируват: $r_{XY} = + 0,139$; СДГ: $r_{XY} = -0,264$; ГДГ: $r_{XY} = -0,312$; ГФДГ: $r_{XY} = + 0,425$) и тахипноэ (лактат: $r_{XY} = + 0,125$; лактат / пируват: $r_{XY} = + 0,116$; СДГ: $r_{XY} = -0,169$; ГДГ: $r_{XY} = -0,233$).

С учётом полученных результатов оценки уровня риска осложнённого течения пневмонии и индикативной оценки состояния КЭО, Кондратовой И.Ю. [80] предложен стандарт ранней диагностики и профилактики осложнённого течения заболевания у детей первого года жизни. В нем представлены четыре последовательных этапа индивидуального тестирования с помощью прогностических алгоритмов, что позволяет определять тактику профилактических мероприятий, объёмы клинико-лабораторного мониторинга и патогенетической терапии у детей первого года жизни.

При анализе факторов анте-, интранатального, постнатального периодов развития для детей с пневмонией и низким риском развития осложнений

предложен стандарт терапевтически-диагностической тактики, включая наблюдение участкового педиатра с ежедневной оценкой риска осложнённого течения пневмонии по клинико-синдромологическим показателям, индивидуальный объем инструментально-лабораторного обследования применения пероральных антибактериальных препаратов широкого спектра действия, ингаляции, вибрационно-перкуSSIONный массаж.

Больные с осложнённым течением пневмонии и дети из группы высокого риска развития осложнений, обнаруженном на любом этапе мониторинга индивидуального риска, должны быть госпитализированы в специализированный стационар для интенсивного динамического наблюдения, парентеральной антибактериальной, инфузионной терапии, оксигенотерапии, протезирование ФВД и гемодинамики и оценки состояния ферментативно-метаболической звена митохондриальной биоэнергетики с целью определения тактики патогенетической коррекции.

Гипоксия является также одной из причин нарушения ионного баланса. Она связана с уменьшением образования АТФ, что сопровождается снижением активности K^+/Na^+ – зависимой АТФ-азы, что ограничивает функционирование электрогенного насоса мембран. Ионы начинают перемещаться по градиенту концентрации: калий во внешнюю среду, а натрий – внутрь клетки. Нарушение концентрации ионов в интра- и в экстрацеллюлярном пространстве приводит к гиперосмии – отеку клетки, а возникающая гипокалигемия становится причиной возникновения некрозов миокарда и сердечных аритмий [21; 227].

Установлено также, что перенесённая в перинатальном периоде гипоксия часто является причиной формирования иммунной и МН [122]. В частности, установлено, что у новорождённых детей с проявлениями гипоксии отмечается активация стресс-системы с увеличением концентрации уровня кортизола, цитокинов в сыворотке крови, субпопуляций лимфоцитов CD20+, CD3+, CD4+, CD8+, с повышением активности клеточных ферментов СДГ, α -ГФДГ, ЛДГ и нарастанием количества ДНК в ядрах лимфоцитов при нормальных показателях содержания нейрон-специфической эналазы [47; 55; 115; 173].

Гипоксия, и собственно энергетический дефицит являются мощным стрессорным фактором в организме. Они активизируют систему АКТГ-глюкокортикоиды, усиливают симпатикоадреналовые воздействия [118; 158].

Избыточное адренергическое действие на клетки миокарда сопровождается неэкономным внутриклеточным расходом кислорода с одновременным уменьшением выхода АТФ, что приводит к нарушению процессов окислительного фосфорилирования и развития гипоксии миокарда [118; 230].

К патологическим действиям катехоламинов также относят: переход гликолиза в анаэробную сторону, в результате чего развивается дефицит макроэргов, таких как АТФ, креатинфосфат, с последующим токсическим действием на миокард, избыточным высвобождением мышечной стромы может определяться деструкция эндотелия в виде вакуолизации цитоплазмы, делаются тоньше цитоплазматические отростки. Важно заметить, что повреждение эндотелия на участке Ca^{++} из саркоплазматического ретикулума, задержкой синтеза белков в миокарде, нарушением электролитного баланса клеток [230; 306].

В совокупности все перечисленные механизмы ведут к дистрофии миокарда, независимо от этиологии процессов, которые их вызывают. Степень вариабельности данных процессов может приводить либо к умеренному обратному нарушению функционирования метаболизма и структуры миокарда, или к возникновению очагов некроза, которые подвергаются рубцеванию и становятся основой некоронарогенного кардиосклероза [230; 269].

Поражение мышечных волокон при дистрофии сопровождается изменениями стромы, нарушениями микроциркуляции и иннервации сердца. В капиллярах микроциркуляторного русла является ведущим фактором гипоксии [269].

Значительную роль в развитии повреждения кардиомиоцитов играет изменение иннервационного аппарата в условиях гипоксии и ацидоза. Они проявляются дистрофией нервных межмышечных столбиков и окончаний, демиелинизацией и распадом миелиновых оболочек, формированием миелиноподобных телец [135].

Таким образом, митохондриальное окисление является единственным мощным механизмом образования макроэргов в клетке, а митохондрии играют значительную роль в развитии окислительного стресса (ОС) при гипоксии, который вызывает эндотелиальную дисфункцию [313]. Это в свою очередь ведёт к активации симпатoadреналовой системы, дальнейшему снижению энергообеспечения организма, в основе которого лежит митохондриальный оксидативный стресс (МОС), который вызывает вторичную МН [118; 236; 313].

В этой связи, совершенно очевиден научно-практический интерес к патологии окислительного фосфорилирования, обусловленной приобретёнными, т.е. вторичными нарушениями данного процесса. При этом изменения могут возникнуть в любом органе или ткани. Установлено, что разнообразные нарушения клеточного энергетического обмена (КЭО) у детей наблюдаются и клинически объективно регистрируются, прежде всего, при заболеваниях бронхолёгочной и сердечно-сосудистой системы [59; 60; 80; 81; 101; 102; 159; 203; 237; 238; 306; 307].

В подобной ситуации следует считать целесообразным изучение частоты регистрации и характера дисфункции клеточной биоэнергетики миокарда у детей при ВП и ОБ, сопровождающихся гипоксией.

При этом важно заметить, что возможные нарушения КЭО, в основе которого лежит МН, могут вести к широкому спектру клинических проявлений: от повышенной утомляемости до тяжёлой энцефалопатии, от умеренного нарушения ритма сердца до дилатационной кардиомиопатии [101; 238; 306; 307].

Более того, необходимое в подобных случаях устранение митохондриальных нарушений напрямую связано с адекватной терапией, поэтому очень важно своевременно выявлять и проводить коррекцию подобных расстройств на этапе начальных проявлений [72; 102; 155; 170; 171; 185].

Резюмируя материалы по данному разделу, необходимо констатировать, что, тканевая гипоксия является одной из наиболее частых причин нарушения энергетического баланса при заболеваниях респираторной и сердечно-сосудистой системы у детей. Она характеризуется разъединением клеточного дыхания и фосфорилирования. Вне зависимости от причины и формы гипоксия

сопровождается недостаточностью биологического окисления, ввиду чего энергетический дефицит в организме следует считать одним из важных патогенетических аспектов развития и формирования миокардиодистрофии.

Важно и то, что в ряде случаев гипоксия может быть причиной основного заболевания, в некоторых – важным механизмом его развития и, наконец, она может сопутствовать основному заболеванию, усугубляя тяжесть его течения [50; 103; 104].

Необходимо подчеркнуть, что работ эпидемиологического характера, посвящённых распространённости МН, практически нет, однако некоторые признаки позволяют предположить, что относительно большое количество лиц (среди детей не менее 15–20 %) имеют умеренные нарушения не клеточной энергетики, которая отражается на характере течения различных заболеваний. В частности, В.С. Сухоруковым [170; 171] было установлено влияние МН на характер послеожогового рубцевания, течение тонзиллитов, некоторых кардиологических, нервно-психических и других заболеваний.

Изучение патологических состояний с анализом энергетических дисфункций тем более актуально, что в настоящее время используются действенные методы коррекции МН, которые помогают в лечении не всегда истинно "митохондриальных" заболеваний [71; 171].

1.4. Общие принципы и характер медикаментозной коррекции энергометаболических нарушений при заболеваниях детского возраста

Коррекция энергометаболических нарушений является одной из важных и, в тоже время, сложных задач в педиатрической практике. Это обусловлено, прежде всего, тем, что спектр патологических нарушений клеточного энергетического обмена чрезвычайно велик и разнообразен [25; 71; 118; 121; 122; 170; 171]. В частности, возможно повреждение различных звеньев цикла Кребса, дыхательной цепи β -окисления, расстройства транспорта и окисления жирных кислот,

нарушение обмена пировиноградной кислоты, энзимных комплексов дыхательной цепи, окислительного фосфорилирования и другие.

Это обусловлено, прежде всего, тем, что спектр патологических нарушений клеточного энергетического обмена (КЭО) чрезвычайно велик и разнообразен [9; 11; 18; 23; 24; 25; 27; 29; 30]. В частности, возможно повреждение различных звеньев и самого цикла Кребса, [18; 24; 27; 29; 30].

Предпринятое в последнее десятилетие углублённое изучение особенностей биохимических сдвигов у детей при различных заболеваниях позволило во многом определить патогенетически обоснованные, направленные методы коррекции митохондриальной недостаточности [9; 11; 23; 27; 29; 30]. Поэтому при индивидуальном подборе одного или двух препаратов чрезвычайно важное значение приобретает тестирование лечебного эффекта с использованием доступных методов диагностики, в частности цитохимического анализа лимфоцитов периферической крови [9; 13; 16; 23; 26; 27; 28; 29; 30].

Благодаря интенсивному изучению особенностей биохимических сдвигов при заболеваниях у детей, сопровождающиеся гипоксией и гипоксемией, появились патогенетически обоснованные, направленные методы коррекции митохондриальной недостаточности. Это позволило существенно повысить эффективность лечения ряда приобретённых заболеваний сердечно-сосудистой и респираторной систем, в т.ч. у детей [84; 100; 103; 155; 159; 184; 192; 256; 268].

Вместе с тем, несмотря на достигнутые определённые успехи в лечении ряда заболеваний сердечно-сосудистой, респираторной, эндокринной, мочевой, нервной и других систем организма у детей далеко не всегда удаётся установить конкретное локальное повреждение митохондрий или процессов митохондриального транспорта [27].

Поэтому, далеко не всегда имеется возможность подобрать необходимый энерготропный лекарственный препарат для коррекции [30; 170; 172]. В подобных условиях на практике предлагаются комплексы препаратов, включающих компоненты, которые действуют на разные звенья и этапы энергообмена. Использование подобного подхода позволяет достичь существенного

клинического эффекта при самых разнообразных формах нарушений энергетического статуса организма ребёнка [170].

В этой связи медикаментозная коррекция назначается дифференцированно, в зависимости от характера метаболических нарушений, которые определяют основу конкретного вида патологии, например, – расстройства транспорта и окисления жирных кислот, нарушение обмена пировиноградной кислоты, дефекты цикла Кребса, нарушение энзимных комплексов дыхательной цепи и окислительного фосфорилирования [171].

Согласно мнению Ключникова С.О. [71], Ли Л.А. [103], Сухорукова В.С. [170; 171] и других исследователей, важной составляющей эффективной энерготропной терапии является ее комплексность. Именно сочетанное назначение препаратов, оказывающих влияние на разные звенья и уровни энергетического метаболизма определяет синергическое действие. Исследования учёных свидетельствуют, что комплексное использование препаратов энергометаболического действия определяет более высокий терапевтический эффект по сравнению с монотерапией [71; 170].

В последние годы с целью коррекции энергометаболических нарушений в качестве основных препаратов, использующихся в педиатрической практике, относят несколько групп. Первая – препараты, которые осуществляют перенос электронов в дыхательной цепи: витамины К1 и К3, «коэнзим Q10», янтарная кислота, цитохром С. Вторая – кофакторы энергообмена: витамины РР, В1, В2, липоевая кислота, биотин, карнитин, «L-карнитин», «Элькар». К третьей группе относят препараты, которые уменьшают степень лактоацидоза, в частности димефосфон. Четвертую группу представляют антиоксиданты, такие как витамины С, Е [170].

При индивидуальном подборе одного или двух препаратов чрезвычайно важное значение приобретает тестирование лечебного эффекта с использованием доступных методов диагностики, в частности цитохимического анализа лимфоцитов периферической крови [59; 60; 80; 81; 102; 155; 195]. Одновременно привлекают к себе внимание исследования, в которых разрабатываются и

используются способы коррекции митохондриальной недостаточности невыясненного происхождения [23; 27; 29].

Обращает на себя внимание, что за рубежом разрабатываются и используются способы коррекции митохондриальной недостаточности невыясненного происхождения [155; 170]. При этом важно заметить, что ведущее место, не без оснований, по значимости отводится препаратам: «L-карнитину», «Коэнзиму» «Q10» [24; 25; 56; 72; 73; 74; 99; 100; 156; 212; 268].

Известно, что карнитин – это эндогенное, витаминоподобное вещество, образующееся из гамма-бутиробетаина под действием фермента гамма-бутиробетаингидроксилазы в печени и почках с дальнейшим транспортированием в другие ткани и органы [10; 23; 41]. Установлена также его возможность поступления в организм с пищей животного происхождения, например, мяса, птицы, рыбы, молока, сыра, а в организм грудных детей – при естественном и искусственном вскармливании [5; 23].

Активная форма карнитина называется левокарнитином, или L-карнитином. Он необходим для транспорта и бета-окисления длинноцепочечных жирных кислот, процессов гликолиза и глюконеогенеза, детоксикации органических кислот и ксенобиотиков [24; 99; 100; 176]. Кроме того, L-карнитин участвует в регуляции оксидативного стресса и апоптоза.

Синтезируется преимущественно в печени и почках, содержится в мясных продуктах. Основной путь выведения карнитина – через почки. В норме почечные каналцы обеспечивают реабсорбцию карнитина и препятствуют его потере с мочой [21; 156].

Карнитин является кофактором нескольких метаболических процессов, направленных на поддержание активности КоА (ключевого фактора, участвующего в регуляции углеводного, липидного и белкового обмена). Показано, что при дефиците карнитина нарушается утилизация длинноцепочечных жирных кислот (в частности, пальмитиновой), из которых образуется в 2 раза меньше молекул ацетилКоА. Недостаток последнего изменяет активность пируват-карбоксилазы с последовательным нарушением процесса глюконеогенеза и

снижением уровня глюкозы в крови [41]. В случае дефицита ацетилКоА снижается также скорость синтеза холина и его эфиров, что приводит к накоплению жиров в печени, мышцах и миокарде с последующим расстройством окислительного фосфорилирования, нарушением образования аденозинтрифосфата (АТФ), так необходимого для деятельности всех тканей и органов [10; 36; 39; 41].

В рамках исследуемой проблемы, важно отметить, что различают первичную и вторичную недостаточность карнитина. Первичная недостаточность – это аутосомно-рецессивное заболевание, вызванное дефектом транспорта карнитина. Как правило, заболевание манифестирует в детском возрасте и сопровождается яркой симптоматикой. У таких пациентов концентрация карнитина значительно снижена. Определение уровня креатинина в моче оказывается особенно удобным в педиатрической практике, особенно в случаях, когда производятся многократные анализы [122].

Вторичная недостаточность карнитина наблюдается во всех возрастных группах и может сопровождать различные врождённые нарушения метаболизма (например, недостаточность ферментов цикла синтеза мочевины), а также развивается при лечении некоторыми лекарственными препаратами (например, вальпроевой кислотой, зидовудином). Одной из ее причин является нарушение его реабсорбции в почечных канальцах. Вторичная недостаточность L-карнитина, обусловленная его потерей с мочой, наблюдается при синдроме Фанкони, цистинозе, окулоцереброренальном синдроме (синдроме Лоу) и некоторых других генетических заболеваниях – их отличает повышенная концентрация L-карнитина в моче. Таким образом, определение карнитина в моче является методом дифференциальной диагностики первичных и вторичных дефицитов L-карнитина [121; 122].

Известно, также, что скрытые нарушения клеточной энергетики могут быстро проявляться декомпенсацией на фоне различных заболеваний и осложнять течение последних [121; 122].

Основными клиническими проявлениями дефицита L-карнитина являются повышенная утомляемость, сниженная работоспособность, мышечная слабость,

гипотония и гипотрофия, отставание физического и психомоторного развития, снижение школьной успеваемости, сонливость или раздражительность, нарушение функции сердца и печени, частые инфекционные заболевания. Приведенные признаки возникают как следствие развивающихся нарушений энергетического обмена и метаболизма липидов и, связанных с ними расстройств других видов обмена веществ [24; 72; 74; 100; 156; 176; 212].

В последние годы в педиатрической практике накоплен немалый опыт, связанный с использованием подобных препаратов при различной патологии детского возраста [72; 74].

Большое внимание уделяется изучению вопросов эффективности использования и безопасности L-карнитина в неонатологии и в педиатрии, в т.ч. и у детей, страдающих различными формами наследственной и врождённой патологии [18; 19; 20; 21; 34]. Очень важен тот факт, что L-карнитин и его соединения не дают токсических эффектов, и их избыток в организме не опасен. Наоборот, дефицит карнитина может приводить к различным нарушениям, затрагивающим практически все системы и органы. Клинические признаки развиваются при снижении его уровня до 10–20 % и менее от нормальных значений. Для диагностики заболеваний, сопровождающихся недостаточностью карнитина, определяют концентрацию этого соединения в моче [72; 74; 156,].

Высокий риск развития карнитиновой недостаточности у недоношенных детей связан с незрелостью механизмов, принимающих участие в синтезе и сохранении карнитина, с недостаточностью его реабсорбции в почечных канальцах, а также с преждевременным прекращением его поступления от матери после родов [24; 25; 38]. Все это позволяет рассматривать L-карнитин как условно незаменимое для недоношенных детей вещество. Дефицит карнитина тем больше выражен, чем меньше срок гестации при рождении. В условиях острой и хронической гипоксии потребность в карнитине значительно увеличивается. При этом расстройства обмена и дефицит карнитина в большей мере сопутствуют новорождённому в случаях недоношенности, сопутствующих перинатального

повреждения ЦНС, дыхательных расстройств, сердечно-сосудистой недостаточности и др. [71; 74].

В работе Azevedo V.M. [212] подчеркнута эффективность использования L-карнитина у детей с идиопатической дилатационной кардиомиопатией. Выяснилось, что на фоне проводимой терапии во всех случаях, наряду с достоверной прибавкой массы тела у обследуемых детей зарегистрированы более высокие уровень плазменного и эритроцитарного L-карнитина, сравнительно с контрольной группой.

Анализируя результаты исследований, посвящённых коррекции митохондриальной недостаточности в практике неонатолога, следует отметить успешное применение энерготропного препарата левокарнитина, в т.ч. «Элькар», у недоношенных детей новорождённых, родившихся с малой массой тела, с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС, патологической гипербилирубинемией, у новорождённых с респираторным дистресс-синдромом, бронхолёгочной дисплазией, задержкой внутриутробного развития [38]. При этом ряд исследователей на фоне коррекции метаболических нарушений констатируют восстановление процессов энергообеспечения в миокарде, позитивное влияние терапии на диастолическую и систолическую функцию левого желудочка, а также на регуляцию сердечного ритма у новорождённых с транзиторной ишемией миокарда.

Анализируя результаты исследований, посвящённых коррекции митохондриальной недостаточности в педиатрической практике, следует отметить публикации, касающиеся успешного применения энерготропных препаратов, в частности «Элькар» в комплексной терапии детей с нарушениями нервно-психического развития [124], с кардиопатиями [99; 100; 212], у детей раннего возраста [74] и др.

Касаясь заболеваний детей старшего возраста, следует отметить, что к наиболее выраженным клиническим проявлениям у них энергетического дефицита исследователи относят врождённые пороки сердца [8; 39], кардиомиопатии,

характеризующихся разной степенью недостаточности кровообращения и аритмией [15; 16; 19; 22; 33; 37; 39].

Опыт использования фармакологической коррекции метаболических нарушений при идиопатических и митохондриальных кардиомиопатиях у детей, обобщён в работах И.В. Леонтьевой и соавт. [99; 100; 101] и ученых Р. Rosenberg [306], Е. Helton [256] и др. Учитывая свойства карнитина, способствующие проницаемости клеточных мембран для жирных кислот и активизации бета-окисления, исследователи не без основания рассматривают препарат, как обладающий кардиометаболическим действием [24; 56; 72; 74; 99; 156; 268].

И.В. Леонтьева [99; 100; 101], И. Л. Брин [24] и другие исследователи подтвердили возможность эффективной коррекции подобными препаратами при митохондриальной дисфункции.

В современных условиях нормализация метаболизма гипоксического миокарда направлена на оптимизацию использования кислорода кардиомиоцитами с помощью препаратов, которые воздействуют на внутриклеточный метаболизм и характеризуются цитопротекторными свойствами [99; 100; 101; 121; 122; 256; 306]. Поэтому метаболическая терапия в условиях гипоксии миокарда направлена: во-первых, – на торможение окисления жирных кислот и предотвращения образования их недоокислённых форм, во-вторых, – на активацию гликолитических путей образования АТФ, в-третьих, – на уменьшение проявлений оксидативного стресса за счёт стимуляции активности антиоксидантных ферментов и увеличения количества природных антиоксидантов.

Общеизвестно, что торможение окисления жирных кислот достигается ингибированием ферментов, которые окисляют жирные кислоты в митохондриях. Однако, следует учитывать, что в результате ингибирования β -окисления, за счёт нейтрализации ферментов переносчиков жирных кислот через митохондриальную мембрану и путём снижения интенсивности липолиза в адипоцитах – не удаётся в полной мере избежать накопления недоокислённых жирных кислот внутри митохондрий [21].

Ряд исследований свидетельствуют, в результате недостаточного поступления кислорода в кардиомиоцит происходит «переключение» клеточного метаболизма на гликолитические механизмы образования энергии, для осуществления которых необходимо достаточное количество фосфорилированных глюкозы и пирувата. Разумеется, что в создавшихся условиях очень важна поддержка эффективного гликолиза за счёт назначения метаболической терапии [71; 118; 122; 170; 171; 176].

С учётом ряда выполненных исследовательских работ высказано предположение о наличии различных типов индивидуального энергетического статуса и о существовании скрытой формы относительной индивидуальной недостаточности цитозенергетического статуса организма т.е. – «энергодефицитного диатеза» [122; 171]. По мнению авторов, для пациентов с энергодефицитным диатезом характерно своеобразие индивидуального течения заболевания, когда традиционное лечение недостаточно эффективно и требуется специфическая энерготропная терапия.

Леонтьева И.В. и соавт. [101] в ходе мультицентрового проспективного исследования изучали эффективность применения L-карнитина у 76 детей, страдающих кардиомиопатией. Длительность применения L-карнитина варьировала от 2 недель до 1 года и более. К исходу исследования выяснилось, что в группе, получавшей наряду с традиционной терапией, L-карнитин, отмечены более низкие показатели смертности, лучшая динамика клинических и эхокардиографических показателей по сравнению с контрольной группой пациентов. Каких-либо побочных реакций, связанных с назначением препарата, зарегистрировано не было.

В исследовании Azevedo V.M. и соавт. [212] с позиции доказательной медицины оценено действие L-карнитина на нутритивный статус и эхокардиографические показатели у детей с идиопатической кардиомиопатией. Авторами установлено, что L-карнитин может быть использован в комплексе терапии детей с данной патологией.

В работе Коровиной Н.А. и соавт. [84] проведено изучение эффективности энерготропных препаратов L-карнитина, коэнзима Q10 и их комбинации у 72 детей и подростков с вегетативной дисфункцией, имеющих неспецифические невоспалительные кардиальные изменения. Данные изменения определялись установленными морфометрическими и гемодинамическими отклонениями от нормы показателей, а также зарегистрированной низкой толерантностью к физической нагрузке. После курса лечения энерготропными препаратами получена позитивная динамика исследуемых параметров, наиболее выраженная на фоне комбинированной терапии.

Эффективность использования L-карнитина у 75 детей с различными видами кардиомиопатии (дилатационной, гипертрофическая, ассоциированная с митохондриальными синдромами Кернса-Сейра, Барта, MELAS, MERRF и др.) доказали Е.А. Николаева и соавт. [121]. Исследователи показали, что назначение L-карнитина в дозе 50 мг/кг массы тела в сутки на протяжении 6 месяцев позволяет достичь достоверно меньшую степень недостаточности кровообращения и более высокие показатели фракции выброса, нежели у пациентов контрольной группы. При этом авторы полагают, что метаболические нарушения, связанные с митохондриальной дисфункцией, являются важным патогенетическим звеном в формировании кардиомиопатий.

С.О. Ключников и соавт. [72] у 29 детей в возрасте от 3 до 7 лет с часто переносимыми ОРЗ и дисбалансом вегетативной регуляции, установили дефицит энергообеспечения организма. Комплексное применение L-карнитина и пантогама в течение 1 месяца, позволило у всех пациентов констатировать улучшение вегетативной реактивности и восстановление ферментативной активности лимфоцитов от 18 % до 27 %.

У часто болеющих детей, наряду с иммунной недостаточностью, закономерно наблюдаются признаки дефицита энергообеспечения организма. По данным С.О. Ключникова [71], Е.И. Шабельниковой и соавт. [195], метаболическая коррекция без использования иммуностропных лекарственных средств позволила

существенно улучшить состояние здоровья, компенсаторные возможности детей, часто болеющих острыми респираторными болезнями.

К наиболее выраженным клиническим проявлениям энергетического дефицита в организме относят кардиомиопатии с разной степенью недостаточности кровообращения и аритмией. Показано, что при использовании энерготропной терапии восстанавливается содержание АТФ и креатин фосфата, снижается частота аритмии, улучшается потребление кислорода митохондриями и увеличивается сократительная способность миокарда без повышения давления в левом желудочке [99; 100; 212].

Рассматривая возможности энерготропной терапии у детей с респираторной патологией, Эрдес С.И. и соавт. [203], отмечают, что после острой фазы болезни, которая, как правило, длится несколько суток, последствия могут ощущаться в течение месяца после выздоровления. У 60 % детей после перенесённой ОРВИ наблюдается общая слабость, быстрая утомляемость, раздражительность, частая смена настроения, расстройство сна, склонность к плаксивости. Этот симптомокомплекс называют синдромом послевирусной астении. Вирусы инфицируют макрофаги и лимфоциты, что ведёт к развитию иммунодепрессии. Ведущими проявлениями синдрома являются усталость и эмоциональные нарушения. Физическая нагрузка вызывает чувство разбитости. Ребёнок испытывает трудности с учёбой в школе, в спорте и др.

Известно, что период выздоровления, регрессия клинических симптомов заболевания опережают нормализацию биохимических изменений, вызванных в организме самой болезнью. Причём чем тяжелее и длительнее болезнь, тем более выражено отставание метаболической ремиссии от клинической. В этой связи, по мнению авторов, использование в период реконвалесценции веществ, корректирующих процессы нарушенного обмена веществ и энергии в организме максимально физиологичным путём, может принести несомненную пользу.

Авторы также отмечают, что на сегодня абсолютно доказана роль свободнорадикальных процессов в патогенезе гриппа. Вирус гриппа может вызвать повреждение тканей не только прямой инвазией, но и активацией окислительного

метаболизма нейтрофилов, в результате которого происходит выброс во внеклеточную среду активных форм кислорода.

К наиболее выраженным клиническим проявлениям энергетического дефицита в организме относят кардиомиопатии с разной степенью недостаточности кровообращения и аритмией. Показано, что при использовании энерготропной терапии восстанавливается содержание АТФ и креатин фосфата, снижается частота аритмии, улучшается потребление кислорода митохондриями и увеличивается сократительная способность миокарда без повышения давления в левом желудочке.

Согласно исследованиям С.О. Ключникова [71], Е.И. Шабельниковой и соавт. [195], С.И Эрдеc [203], у часто болеющих ОРЗ детей, наряду с признаками иммунной недостаточностью, закономерно наблюдаются признаки дефицита энергообеспечения организма. Примечательно, что выполненная в подобных случаях метаболическая коррекция, в т.ч. L-карнитином, без использования иммуностропных лекарственных средств, позволила существенно улучшить состояние здоровья пациентов и их компенсаторные возможности.

Результаты использования L-карнитина у детей с хронической почечной недостаточностью, находящихся на длительном гемодиализе представлены в работе El-Metwally Т.Н. и соавт. [236]. Препарат назначали в течение года больным с признаками кардиоваскулярной патологии и дислипидемии. Авторы делают заключение о существенном улучшении показателей работы миокарда, повышении уровня плазменного карнитина, нормализации содержания липидов в крови.

М.И. Яблонская и соавт. [205] у 52 детей с остеохондродисплазией, синдромами Шерешевского-Тернера, Нунан, Аарскога, Сильвера-Рассела, Рубинштейна-Тейби оценивали эффективность терапии препаратов, воздействующих на разные звенья биоэнергетического обмена. Элькар (элькарнитин) назначали из расчёта 20 мг/кг/сутки, в течение 6 месяцев. В результате лечения у пациентов повысилась толерантность к физическим нагрузкам, улучшилось психическое развитие, повысился темп роста у детей с редкими синдромами. У соответствующих больных понизился, исходно

повышенный уровень лактатацидемии, органической ацидурии, нормализовался баланс активности ферментов лимфоцитов периферической крови.

И.Л. Брин и соавт. [24] исследовали клинико-функциональные показатели развития 170 детей в возрасте от первых месяцев жизни до 18 лет с отягощённым перинатальным анамнезом и различными проявлениями поражения ЦНС. Авторы показали, что при дополнительном включении индивидуально подобранной дозы L-карнитина, отмечено позитивное влияние L-карнитина на различные сферы нервно-психического реагирования за счёт активации нейродинамических процессов, их переключаемости и регуляции, что обеспечивает повышение устойчивости к физическим, интеллектуальным и эмоциональным нагрузкам.

Согласно данным Uzun N. и соавт. [315] раннее назначение L-карнитина в дозе 2 г/м²/сут., в течение 2 месяцев в составе традиционной терапии 51 детей с сахарным диабетом I типа, осложнённого периферической нейропатией, свидетельствовало о более эффективном лечении, чем у пациентов контрольной группы. При этом клиническому улучшению у детей сопутствовали очевидные позитивные сдвиги по данным электромиографии.

Генетически детерминированные формы митохондриальной патологии у детей достаточно хорошо изучены в исследованиях А.А. Николаевой и соавт. [121], которые показали высокую эффективность комплекса лечебных средств, активизирующих функцию переноса электронов в дыхательной цепи (коэнзим Q10, янтарная и аскорбиновая кислоты), трансмембранных переносчиков жирных кислот (L-карнитин, Элькар), кофакторов энергетического обмена (Элькар).

Следует иметь в виду, что ткани лёгких обладают высокой метаболической активностью и, соответственно, значительными энергетическими потребностями, что предполагает особую чувствительность к нарушениям энергетических процессов [80; 81]. Можно ожидать, что своевременное выявление нарушений энергетического обмена позволит оптимизировать терапию различных заболеваний, в том числе и внебольничной пневмонии у детей. По данным литературы имеются подходы использования метаболических препаратов фумаровой и янтарной кислоты в терапии ВП для коррекции липидного обмена и

процессов пероксидации у детей [24; 25; 71; 72]. Однако, эти данные немногочисленны и касаются только коррекции липидного обмена, процессов пероксидации и непосредственно не связаны с оценкой энергообеспеченности иммунокомпетентных клеток и ее коррекцией.

В настоящее время в педиатрической практике при заболеваниях с сопутствующей гипоксией с целью оптимизации энергетических процессов в миокарде больным назначают метаболические кардиопротекторы, которые характеризуются доказательной базой, высокой клинической [101; 103; 230; 306]. Среди них исследователи рассматривают глюкозо-инсулино-калиевую смесь, которая непосредственно увеличивает поступление глюкозы в миокард. Ее метаболический эффект обусловлен возможностью кардиомиоцитов фосфорилировать глюкозу [24; 72; 74; 99; 100; 156; 176].

Таким образом, накопленный клинический опыт применения L-карнитина свидетельствует о многообразных позитивных эффектах и позволяет считать препарат эффективным терапевтическим средством в лечении ряда заболеваний у новорождённых и детей старшего возраста.

Следует полагать, что применение L-карнитина показано у детей во всех случаях, связанных с необходимостью коррекции энергометаболических нарушений. Эффективность препарата подтверждена в комплексном лечении респираторного дистресс-синдрома недоношенных новорождённых, родившихся с малой массой тела, с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС, бронхолёгочной дисплазией, задержкой внутриутробного развития, а также у детей, ОРЗ, кардиомиопатией, генетически детерминированными формами митохондриальной патологии, с заболеваниями почек, эндокринной патологией, с различными проявлениями перинатального поражения ЦНС.

Таким образом, приведённый опыт использования фармакологической коррекции метаболических нарушений при различных заболеваниях, в т.ч. сердца, у детей свидетельствует о целесообразности использовании энерготропной терапии путём назначения L-карнитина. При этом многие авторы, наряду с улучшением общего состояния, констатируют восстановление у пациентов уровня

общего карнитина в крови, нарастание содержания АТФ и креатин фосфата, улучшение потребления кислорода митохондриями и увеличение сократительной способности миокарда без повышения давления в левом желудочке.

К сожалению, в отечественной детской кардиологической практике МН диагностируют достаточно редко или она остаётся нераспознанной. Отсутствуют критерии дифференцированного подхода к обследованию больных с кардиомиопатией для выявления МН. Не разработаны пути направленной метаболической коррекции нередко нарушенных митохондриальных функций метаболизма в миокарде на фоне хронической бронхолёгочной патологии.

Представляется очень важным раннее выявление МН для своевременного назначения комплексной терапии, улучшающей состояние клеточной энергетики. Подобное лечение позволит улучшить функциональное состояние миокарда, будет способствовать повышению толерантности к физической нагрузке, предотвращению развития сердечной недостаточности.

В этой связи, совершенно очевидна необходимость выполнения исследований, направленных на изучение частоты регистрации и характера энергометаболических нарушений с определением характера их фармакологической коррекции, прежде всего, при внебольничной пневмонии у детей раннего возраста с сопутствующим перинатальным поражением ЦНС.

РАЗДЕЛ 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика обследованных детей с внебольничной пневмонией и острым бронхитом

Исследование проводилось в период с 2010 по 2019 гг. на клинической базе кафедры педиатрии № 1 Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького» Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики, (ректор: чл.-кор. НАМНУ, д.м.н., профессор Г.А. Игнатенко, зав. Кафедрой педиатрии № 1 – д.м.н., профессор Е.В. Прохоров).

Планирование работы и ее завершение выполнены в соответствии с требованиями, предъявляемыми к осуществлению научных исследований. Диссертационное исследование отвечает всем этическим требованиям, предъявляемым к научным работам, о чем свидетельствовало полученное разрешение этического комитета Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького». Обследование и наблюдение за детьми осуществлялось в Республиканской детской клинической больнице и в городской детской больнице № 1 г. Донецка. Перед началом обследования все родители / опекуны были проинформированы о характере клинического исследования, назначении лекарственного препарата и возможных побочных эффектах.

Выполненное исследование характеризуется как когортное, проспективное, контролируемое с элементами ретроспективного анализа. Формирование групп и подгрупп с целью оценки эффективности лечения проводилось с соблюдением принципов рандомизации и простого слепого метода.

В процессе выполнения диссертации предпринято последовательное, поэтапное, использование общенаучных и специальных методов исследования. В основу методологического обследования детей с ОБ и ВП легла программа,

включающая три этапа исследования. На первом этапе установлены частота регистрации инфекционно-воспалительных заболеваний органов дыхания (ИВЗ ОД) у 831 детей, находящихся в период 2010–2014 года на лечении в ОДКБ. На II этапе 87 детей (41 – мальчиков и 46 девочек) в возрасте от 6 месяцев до 3 лет с внебольничной пневмонией (ВП) были разделены на 2 группы. В I группу (основную) вошли 44 пациентов с осложнённым течением внебольничной пневмонии (ОВП), во II группу (сравнения) 43 больных с неосложнённым течением внебольничной пневмонии (НВП). Параллельно обследована группа из 29 детей дошкольного (6–7 лет) и младшего школьного возраста (8–12 лет) с ОБ. На III этапе реализации программы дизайн исследования предполагал деление каждой из групп детей с ВП на две подгруппы (получавших коррекцию выявленных энергометаболических нарушений и тех, кто получал только общепринятую терапию).

В настоящем разделе представлена только общая характеристика обследованных больных. Конкретные, в соответствии с задачами диссертационной работы, результаты биохимического исследования у детей с ОБ и в зависимости от тяжести течения ВП, более подробно изложены в последующих разделах.

Обследование больных и установление диагноза «Внебольничная пневмония» проводились в соответствии с «Клиническими рекомендациями» Российского респираторного общества, Межрегионального педиатрического респираторного общества, Федерации педиатров стран СНГ, Московского общества детских врачей [31]. Во всех случаях диагноз «Пневмония» подтверждён рентгенологически.

При обследовании больных детей соблюдены деонтологические аспекты в соответствии с требованиями Европейской конвенции, принятой в г. Страсбурге (1986), директивами Совета Европейского экономического содружества в г. Страсбурге (1986), статусом Украинской ассоциации биоэтики и норм GLP (1992), норм ICH 138P (2002).

В соответствии с программой исследования на первом этапе установлены частота регистрации инфекционно-воспалительных заболеваний органов дыхания (ИВЗ ОД) у детей, находящихся в период 2010–2014 года на лечении в ОДКБ.

Всего на первом этапе проанализировано 831 история болезни детей с различными ИВЗ ДП. Выяснилось, что из числа ИВЗ ОД наибольшую удельную значимость занимают внебольничная пневмония (52,0 %) и острый обструктивный бронхит (30,0 %), значительно меньшую – острый бронхит (10,8 %) и рецидивирующий бронхит (7,2 %).

Анализ полученных данных свидетельствует о наибольшей частоте регистрации детей, госпитализированных по поводу внебольничной пневмонии (432 пациента – 52,0 %). Исследование показало, что подобная, столь высокая частота госпитализации детей с ВП, направленных из больниц городов и районов Донецкой области (а с 2014 года – ДНР) была обусловлена, в основном, тяжестью состояния, неэффективностью выбора начальной антибактериальной терапии и, с этим связанной, высокой частотой развития тяжёлых осложнений (плеврит, абсцедирование, пневмоторакс и др.).

На втором, по частоте регистрации, месте оказались дети с острым обструктивным бронхитом. Их количество составило 249 (30,0 %), по сути, треть из числа детей с ИВЗ ДП. Выяснилось, что данные больные с изменённым аллергологическим анамнезом, перенесшие обструкцию дыхательных путей на фоне ОРВИ, поступали в пульмонологическое отделение для исключения диагноза «Бронхиальная астма».

Третью позицию по частоте встречаемости заняли дети с острым (простым) бронхитом (90–10,8 %). Дети с ОБ в подавляющем большинстве случаев поступали в клинику для исключения пневмонии.

На четвёртом месте оказалась группа, состоявшая из 60 детей (7,2 %), которые находились в клинике для обследования и лечения по поводу рецидивирующего бронхита.

В основе диссертационной работы лежат результаты обследования и наблюдения 87 детей в возрасте от 6 месяцев до 3 лет с ВП, а также 29 детей в возрасте от 6 до 12 лет с острым бронхитом.

Полученные в результате исследования выводы и предложенные практические рекомендации были направлены на повышение качества диагностики и эффективности лечения внебольничной пневмонии (ВП) у детей раннего возраста с сопутствующими признаками ПП ЦНС, а также у детей дошкольного и младшего школьного возраста с ОБ, основанные на изучении характера у больных нарушений энергометаболического состояния миокарда и их коррекции с помощью препарата направленного метаболического действия.

Как отмечено выше, для решения задач и достижения цели исследования 87 детей с ВП были разделены на 2 группы. В I группу (основную) вошли 44 пациентов (средний возраст $1,83 \pm 0,61$ лет) с осложнённым течением внебольничной пневмонии (ОВП), что составило 50,6 %. II группа (сравнения) состояла из 43 больных (средний возраст $1,80 \pm 0,57$ лет) с неосложнённым течением внебольничной пневмонии (НВП), составив 49,4 %.

Дизайн исследования предполагал также деление каждой из групп на две подгруппы. Две подгруппы I группы, включавших по 21 и 23 больных, соответственно, состояли из тех, кто получал традиционную терапию (1-я подгруппа) и тех, кому в комплекс общепринятого лечения дополнительно назначали коррекцию выявленных энергометаболических нарушений (2-я подгруппа). По такому же принципу разделена на две подгруппы II группа сравнения с НВП: 1-я – в составе 21 и 2-я – 22 больных. Контрольную группу составили 23 здоровых сверстников (средний возраст $1,62 \pm 0,72$) без симптомов поражения органов дыхания и признаков энергодефицита. В свою очередь контрольную группу при обследовании детей с острым бронхитом составили 23 здоровых сверстника (дети в возрасте от 6 до 12 лет).

Критерии включения в исследование: возраст от 6 месяцев до 3-х лет, диагноз ВП, подтверждённый рентгенологически; информированное письменное и устное согласие родителей или опекунов детей. Критерии исключения: отказ родителей

или ребёнка от участия в исследовании, нозокомиальная пневмония, врождённые и наследственные заболевания органов дыхания.

Как отмечалось выше, для решения задач и достижения цели исследования 87 детей с ВП разделены на 2 группы. В I группу (основную) вошли 44 пациентов с осложнённым течением внебольничной пневмонии (ОВП), что составило 50,6 %. II группа (сравнения) состояла из 43 больных с неосложнённым течением внебольничной пневмонии (НВП), составив 49,4 %.

Сведения о возрастной принадлежности детей с ВП представлены в Таблице 2.1.

Таблица 2.1 – Распределение детей с внебольничной пневмонией в зависимости от возраста

Возраст	Количество	
	абс.	%
С 6 до 12 месяцев	16	18,4
С 12 до 24 месяцев	29	33,3
С 24 до 36 месяцев	42	48,3

Больные дети поступали в реанимационное и инфекционно-боксированное отделения, как правило, в тяжёлом (59 больных – 67,8 %) и очень тяжёлом (20–23 %) состоянии. Только в 8 случаях (9,2 %) состояние было оценено как средней тяжести. В подавляющем большинстве случаев (78–89,6 %) больные поступали из стационаров по месту жительства ввиду неэффективности терапии или в связи с развитием осложнений (49–56,3 %).

Наряду с изучением анамнеза заболевания и особенностей развития ребёнка, всем заболевшим проводили всестороннее объективное клиническое обследование и выполняли комплекс общепринятых лабораторных и необходимых инструментальных исследований.

Учитывая известные многочисленные факторы, предрасполагающие развитию ВП у детей, особенно раннего возраста, проводился тщательный анализ

первичной медицинской документации (амбулаторная карта, история болезни). Особое внимание уделяли изучению частоты регистрации и характеру интра-, ante- и постнатальных факторов, клинических проявлений атопии, сопутствующей соматической патологии, аномалий конституции др.

Комплекс лабораторного обследования детей с ВП включал изучение особенностей клинического анализа крови (количество эритроцитов и содержание гемоглобина в единице объёма крови, гематокрит, количество лейкоцитов, нейтрофилов, показатель СОЭ), белкового спектра сыворотки крови, характера сдвигов показателей «острой» фазы воспаления и т.п.

Параллельно с общепринятым обследованием у больных оценивали результаты анализа трахеобронхиального содержимого, а у части из них и его бактериологического исследования.

Среди инструментальных методов обследования использовали результаты анализа рентгенограммы органов грудной клетки, по показаниям – компьютерной томографии органов грудной клетки. Наряду с объективной оценкой клинических проявлений, изучение сердечно-сосудистой системы, оценивали также по данным ЭКГ и Эхо КГ.

По показаниям, с целью выявления сопутствующей патологии и очагов хронической инфекции все больные консультированы оториноларингологом, невропатологом и другими специалистами.

На основании клинико-рентгенологического исследования выяснилось, что в большинстве случаев (71–81,6 %) у больных имело место одностороннее поражение лёгких, в остальных случаях (16–18,4 %) установлен двухсторонний характер воспалительного процесса. Следует заметить, что подобную частоту регистрации преимущественно одностороннего поражения лёгких при ВП наблюдали и другие исследователи. Примечательно, что в подавляющем большинстве у обследованных нами пациентов констатировали полисегментарное поражение лёгких с выраженными явлениями дыхательной недостаточности.

Среди гнойных и негнойных осложнений у обследованных больных наиболее часто диагностировали плеврит (26 больных – 59 %). При этом

экссудативный (реактивный) плеврит наблюдался в 19 случаях (73,1 %), у остальных – гнойный (7–26,9 %). Пневмоторакс развился у 5 больных, что составило 11,4 %. Единичные абсцессы констатировали в двух случаях (4,5 %). В 14 случаях гнойного поражения лёгких у обследованных пациентов зарегистрировано токсико-септическое состояние (31,8 %). У двух детей имели место признаки ДВС-синдрома (4,5 %).

Типичными проявлениями как неосложнённой ВП, так и пневмонии с осложнённым течением у обследованных детей при поступлении оказалась интоксикация, признаки которой (бледность кожных покровов, снижение психомоторной и двигательной активности, снижение или отсутствие аппетита и др.) обнаружены в 100 % случаев. Повышение температуры тела констатировали у всех больных, причём выше 37,6° зарегистрировано в подавляющем большинстве (у 82 больных - 94,2 %).

Определяющим признаком болезни у всех детей явились признаки дыхательной недостаточности. Различной степени выраженности одышка, преимущественно смешанного характера, зарегистрирована у всех пациентов (100 %). На основании клинико-лабораторных критериев диагностики установлено, что у обследованных больных отчётливо преобладали проявления дыхательной недостаточности II степени (55–63,2 %), у каждого четвёртого – III (22–25,3 %). Только у каждого десятого пациента (10–11,5 %) констатировали признаки, соответствующие I степени ДН.

Принимая во внимание современное трактование дыхательной недостаточности, как неспособность системы дыхания обеспечить нормальный газовый состав артериальной крови и, как, своего рода, патологический синдром, при котором парциальное напряжение кислородом в артериальной крови (PaO_2) меньше 60 мм.рт.ст. или сатурации кислорода менее 88% в сочетании (или без PaO_2) более 45 мм.рт. ст., приводим результаты выполненной у больных пульсоксиметрии с определением SpO_2 (Таблица 2.2).

Напомним, что SpO_2 ($СПО_2$) можно разбить на следующие компоненты: С обозначает сатурацию; П пульс и O_2 – кислород. Эта аббревиатура измеряет

количество кислорода связанного с клетками гемоглобина в системе кровообращения. Кратко, данный показатель обозначает кислород, переносимый эритроцитами. В качестве измерения SpO_2 показывает, насколько эффективно пациент дышит, а также насколько кровь функционально циркулирует по телу. SpO_2 использует процентное отношение для определения этого показателя.

Согласно выполненным исследованиям, оксигенозависимость наблюдалась у всех детей вне зависимости от характера течения пневмонии. Показатель сатурации кислорода у обследованных больных колебался в пределах 80 - 88 %. В этой связи представлялось целесообразным рассмотреть результаты пульсоксиметрии у детей с пневмонией в зависимости от степени выраженности дыхательной недостаточности (Таблица 2.2).

Таблица 2.2 – Показатели насыщения артериальной крови кислородом у детей с внебольничной пневмонией по данным пульсоксиметрии

Показатель, единица измерения, %	Контрольная группа (n=23)	Дети с внебольничной пневмонией, степень дыхательной недостаточности		
		I (n=10)	II (n=55)	III (n=22)
Уровень SpO_2	$97,6 \pm 6,38$	$88,7 \pm 9,64$	$86,3 \pm 4,32$	$80,6 \pm 5,26$

Как видно из табличных данных, показатель насыщения артериальной крови кислородом, или процентное содержание оксигемоглобина, у здоровых детей контрольной группы и больных заметно отличался. Не достигая пределов статистической значимости, тем не менее, у больных с пневмонией в зависимости от степени выраженности дыхательной недостаточности зарегистрированы отчётливые сдвиги изучаемого показателя от $88,7 \pm 9,64\%$ при I степени до $80,6 \pm 5,26\%$ при III степени. Важно заметить, что полученные данные пульсоксиметрии четко коррелировали с клиническими проявлениями дыхательной недостаточности.

Физикальное обследование абсолютно во всех случаях показало наличие локального укорочения или притупления перкуторного звука в проекции инфильтрата – воспалительного очага поражения лёгких. При одностороннем поражении легкого отмечали асимметрию подобных изменений на стороне воспалительной инфильтрации легкого. Аускультативно над очагом /очагами воспаления определяли, в основном, большое количество влажных мелкопузырчатых влажных хрипов и, реже, – крепитирующих хрипов, подтверждающих наличие экссудативных изменений в альвеолах.

При объективном обследовании сердечно-сосудистой системы у всех детей с ВП установлены различной степени выраженности учащение числа сердечных сокращений и приглушённость сердечных тонов. Более подробно характер изменений и функциональное состояние сердечно-сосудистой системы будет представлены в следующем разделе настоящей работы.

Анализ периферической крови свидетельствовал о наличии у больных анемии (у 80 детей – 90,8 %); лейкоцитоза (78–89,6 %) со средним значением 14,8 Г/л; нейтрофилеза (87–100 %) со средним показателем 70,7 %; повышенной СОЭ (83–95,4 %) со средним значением 15,4 мм/час.

Рентгенологическое исследование органов грудной клетки подтвердило клинический диагноз «пневмонии» у обследованных детей в 100 % случаев. При этом наиболее характерными изменениями явились односторонняя или двухсторонняя инфильтрация лёгочной ткани, признаки умеренной инфильтрации корня легкого на стороне поражения, а также усиление лёгочного рисунка в перифокальных зонах.

Отдельного рассмотрения заслуживают наиболее часто наблюдаемые у обследованного больного осложнения. Оценка анамнестических сведений, клинико-рентгенологических данных, сдвигов в общем анализе крови, как было отмечено ранее, среди гнойных и негнойных осложнений у обследованных больных позволила диагностировать плеврит у 26 больных (59 %). При этом экссудативный (реактивный) плеврит наблюдался в 19 случаях (73,1 %), у

остальных – гнойный (7–26,9 %). При этом, имевшие место плевриты в подавляющем большинстве случаев (23–88,5 %) расценены как синпневмонические, т.к. развивались они параллельно с ВП, остальные три случая возникновения плевритов (11,5 %) носили метапневмонический характер, ввиду того, что они возникли в период обратного развития пневмонического процесса.

Развитие синпневмонического плеврита характеризовалось у многих детей беспокойством, болями во время дыхания, стойкой высокой лихорадкой, нарастанием дыхательной недостаточности, усилением кашля, умеренным цианозом носогубного треугольника, отставанием поражённой половины грудной клетки в акте дыхания, ее набуханием, сглаживанием межрёберных промежутков. Перкуторно в месте проекции скопления экссудата определялся тупой звук, аускультативно здесь же дыхание не прослушивалось. Над скоплением экссудата определялся тимпанический оттенок перкуторного звука. Также констатировали ослабление голосового дрожания, тахикардию.

Данные перкуссии были подтверждены и уточнены результатами рентгенологического исследования органов грудной клетки в виде гомогенного затемнения лёгочной ткани с косым верхним уровнем жидкости.

Гематологические изменения характеризовались значительным лейкоцитозом, отчётливым сдвигом лейкоцитарной формулы влево, выраженным повышением СОЭ.

Как правило, обратное развитие синпневмонического плеврита на фоне адекватной терапии пневмонического процесса с пунктированием плевральной полости и извлечением экссудата, происходило с параллельным выздоровлением ребёнка от внебольничной пневмонии. Только в одном случае полное рассасывание экссудата длилось до 3-х недель.

Единичные абсцессы легкого, которые развились у 2 (4,5 %), обследованных детей с пневмонией диагностированы при рентгенисследовании органов грудной клетки, выполненном по поводу основного заболевания. Следует заметить, что характерных для этого осложнения клинических симптомов в виде отставания одной половины грудной клетки во время дыхания, притупление перкуторного

звука над проекцией очага, ослабления дыхания, нарастание признаков дыхательной недостаточности зафиксировано не было, так как клиническая картина у этих больных «перекрывалась» проявлениями основного заболевания.

Как известно, абсцессы образуются в участке воспалительной инфильтрации ввиду расплавления лёгочной ткани. При этом, в очаг деструкции лёгочной ткани проникает воздух, формируя внутрилёгочные воздушные полости. Важно учитывать, что абсцесс, как проявление острой гнойной деструктивной пневмонии, не содержит капсулы, которая характерна для классических абсцессов лёгких, поэтому на ранних стадиях формирования возможны спонтанные прорывы в бронх или в плевральную полость.

Описывая выше, достаточно частую регистрацию и характер проявлений острых гнойных деструктивных осложнений пневмонического процесса у обследуемых больных, с научной точки зрения настоящего исследования, целесообразно изложить современные позиции, касающиеся основных звеньев патогенеза названных осложнений.

Среди таковых исследователи рассматривают, во-первых, – угнетение местного иммунитета бронхолёгочной ткани на фоне предшествующего острого респираторно-вирусного заболевания с последовательным проникновением и патогенным воздействием бактерий [4; 14; 15].

Во-вторых, – действие токсинов и ферментов, выделяемых патогенными микроорганизмами, таких как гемолизин, некротоксин, летальный токсин, нефротоксин, лейкоцидин, энтеротоксин и др. При этом стафилококковые токсины, наряду с гемолитическим и летальным свойствами, обладают цитолитическим действием, что объясняет их разрушающее действие на клетки многих органов и тканей. В патогенезе грамотрицательной инфекции особое значение придаётся эндотоксину, который вызывает дистрофические изменения слизистых оболочек, кровоизлияния в них и накопление геморрагического экссудата в серозных полостях [2; 3; 15; 16].

В-третьих, – расстройство лёгочной микроциркуляции с развитием гиперкоагуляции, тромбозом и микроэмболией бронхиальных и лёгочных сосудов

с последующим нарушением кровоснабжения тканей и повышенной степенью предрасположенности к их деструкции является следствием экзо- и эндотоксемии.

В-четвертых, – наличие бронхообструктивного процесса с нарушением вентиляционно-дренажной функции бронхов и бронхиол, обусловленного морфофункциональными изменениями дыхательных путей за счёт отёка, гиперемии, воспалительного набухания слизистой оболочки, гиперсекреции слизи и др.

Наконец, – важным звеном патогенеза острых гнойных деструктивных пневмоний следует считать патологию клеточных мембран. Легкие с этой позиции представлены многочисленностью капиллярно-альвеолярных контактов и рассматриваются как одна из наиболее обширных биологических мембран в организме. При острых гнойных деструктивных пневмоний у детей отмечается активирование перекисного окисления липидов, чрезмерное накопление продуктов которого в клетках приводит к значительным структурно-функциональным нарушениям. Об этом представлены сведения в подразделе 1.3 литературного обзора.

Следует констатировать, что определяемые у обследованных детей перкуторные и аускультативные данные, результаты рентгенологического исследования органов грудной клетки при внебольничной пневмонии, в т.ч. в случаях развития грозных, деструктивных осложнений, в полной мере соответствуют классическому описанию таковых, изложенных в основополагающих учебниках, монографиях, многих клинических исследованиях, посвящённых данному вопросу [82].

Объективное обследование сердечно-сосудистой системы у всех детей с ВП показало различной степени выраженности учащение числа сердечных сокращений и приглушённость сердечных тонов.

Выяснилось, что основные изменения при Эхо-КТ-исследовании касались правого сердца. Так, в разгар заболевания (3–5 сутки) у 2/3 детей с ВП (62–71,3 %) ДПЖ, нормализованный по площади тела, оказался увеличенным в среднем более чем на треть (33,7 %). Примечательно, что углублённый анализ показал, что

основные отклонения параметров, характеризующих морфофункциональное состояние сердечной деятельности (миокарда), установлены среди больных, у которых ВП протекала с грозными осложнениями в виде деструктивных форм (плеврит, абсцессы) с выраженным интоксикационным синдромом и явлениями дыхательной недостаточности.

Параллельно, в основном за счёт показателей детей с осложнённым течением ВП, наблюдалось нарушение соотношения диаметров левого и правого желудочков. Так, данный показатель оказался менее нормального значения на 32 % у – 72 больных, что составило 82,7 %. Кроме того, нарастание систолической амплитуды движения межжелудочковой перегородки (Ап на 44 %) у подавляющего большинства детей (79–90,8 %) подтверждало увеличение объёмной перегрузки правого желудочка.

В меньшей степени у детей с пневмонией оказалось вовлечённым в патологический процесс левое сердце – левый желудочек и левое предсердие. В частности, диаметр левого желудочка (ДЛЖ), нормализованный по площади тела, определялся как увеличенный на четверть (среднее значение 23,8 %) практически в 40 % случаев (40,2 %) – у 35 пациентов. Несколько с большей частотой регистрировался увеличенный диаметр левого предсердия, нормализованный по площади тела, в среднем на 26,8 % почти у половины обследованных больных (43–49,4 %).

Изучение насосной функции левого желудочка по данным определения фракции выброса (ФВ) свидетельствовало, что в период разгара пневмонического процесса она не была существенно нарушена. В то же время, у 7 из 44 детей основной группы с осложнённым течением заболевания (15,9 %) имело место снижение контрактильной функции миокарда на 24,6 %.

Наряду с выявленными изменениями, среди пациентов обеих групп наблюдалось, как правило, умеренной степени выраженности повышение давления в среднем на 68,7% в системе лёгочного кровотока по данным показателя ДЗЛК.

Необходимо также констатировать наличие объективных признаков, свидетельствующих об адаптации сердечно-сосудистой системы у обследованных

больных. Так, при исследовании параметров системной гемодинамики в 100 % случаев установлено, увеличение сердечного индекса, в среднем на 38,4 %, что было обусловлено, сопутствующей пневмонией, тахикардией. Параллельное обнаружение у подавляющего большинства детей с ВП (78–89,6 %) снижения показателя долевого периферического сопротивления (ДПС) не более чем 25 %, позволило считать, что имеющиеся у ряда больных признаки недостаточности кровообращения находятся в состоянии компенсации.

В 72,4 % случаев у обследованных больных определяли увеличенные размеры печени, у 28,7 % – селезёнки.

Анализ периферической крови свидетельствовал о наличии у больных анемии (у 80 детей – 90,8 %); лейкоцитоза (78–89,6 %) со средним значением 14,8 Г/л; нейтрофилеза (87–100 %) со средним показателем 70,7 %; повышенной СОЭ (83–95,4 %) со средним значением 15,4 мм/час.

Рентгенологическое исследование органов грудной клетки подтвердило клинический диагноз «пневмонии» у обследованных детей в 100% случаев. При этом наиболее характерными изменениями явились односторонняя или двухсторонняя инфильтрация лёгочной ткани, признаки умеренной инфильтрации корня легкого на стороне поражения, а также усиление лёгочного рисунка в перифокальных зонах.

Представляя общую характеристику группы детей, страдающих ОБ, следует отметить, что критериями включения в исследование для них явились: возраст от 6 лет до 12 лет, диагноз ОБ, типичный, связанный с ОРВИ, информированное письменное и устное согласие родителей или опекунов детей. В то же время критериями исключения из исследования считалось: отказ родителей или ребёнка от участия в исследовании, бронхиты, не связанные с ОРЗ, врождённые и наследственные заболевания органов дыхания. При установлении диагноза использовали критерии диагностики ОБ, приведённые в классификации клинических форм бронхолёгочных заболеваний у детей, утверждённой Российским респираторным обществом (2009).

Для решения задач и достижения цели исследования обследовано также 29 детей с острым бронхитом в возрасте от 6 до 12 лет. Дети с ОБ поступали, как правило, в среднетяжёлом состоянии (97,4 %), чаще в связи с предположением о внебольничной пневмонии. Контрольную группу составили 25 здоровых сверстников (средний возраст $8,9 \pm 2,1$) без признаков энергетического дефицита (по данным лабораторного обследования).

В ходе исследования выяснилось, что во всех случаях у обследуемых пациентов заболевание протекало типично, с острым началом, высокой температурой тела, интоксикацией, кашлем и выраженными физикальными проявлениями. У всех больных ОБ предшествовала ОРВИ.

В первые дни заболевания у обследованных детей в разной степени отмечались симптомы вирусной интоксикации в виде нарушенного самочувствия, катаральных явлений со стороны носоглотки, познабливания, снижения аппетита, вялости, слабости, нарушения сна, повышения температуры тела, головной боли, реже – боли в мышцах (у 7–24,1 %).

Диагноз ОБ у обследуемых больных подтверждался наличием у всех кашля, отделением мокроты, появлением хрипов. При этом кашель являлся определяющим симптомом заболевания и рассматривался как следствие раздражения кашлевых рецепторов слизистой оболочки бронхов воспалительным процессом.

Выяснилось, что в дебюте ОБ кашель в течение 1–2 дней регистрировался как сухой, навязчивый, раздражающего характера (100 % случаев). При этом, примерно у каждого пятого (6–20,7 %) отмечался лающий кашель, что свидетельствовало о вовлечении в воспалительный процесс слизистой оболочки гортани. Пароксизмы кашля у больных в первые дни ОБ завершались откашливанием скудной слизистой мокроты. Более чем у половины (15–51,7 %) обследованных интенсивный кашель сопровождался различной степенью выраженности болями в животе, что было обусловлено напряжением прямых мышц живота, реже (4 случая – 13,8 %) констатировали болезненность в нижних отделах грудной клетки, которую расценили как результат длительного судорожного

сокращения диафрагмы при кашле. Следует отметить, что в течение первой недели кашель у обследуемых детей постепенно становился более мягким, продуктивным. Среди больных кашель, как наиболее стойкий симптом ОБ, удерживался на протяжении всего периода болезни и в период реконвалесценции.

Другой важный симптом – мокрота: в первые дни заболевания характеризовалась у всех пациентов как слизистая, скудная. В последующем количество отделяемого нарастало и к концу первой – началу второй недели у многих больных (22–75,8 %) мокрота приобретала мутный, зеленоватый оттенок, преобразовываясь в слизисто-гнойную или в гнойную, что свидетельствовало о присоединении бактериальной инфекции, т.е. в пользу гнойного эндобронхита.

Из физикальных проявлений ОБ у обследуемых детей наиболее характерным, подтверждающим клинический диагноз, явились данные аускультации. В частности, у всех больных выслушивались жёсткое дыхание, нестойкие, без определённой локализации, влажные, преимущественно средне- и крупнопузырчатые разнокалиберные (100 %) и, со значительно меньшей частотой встречаемости (в 9 случаях – 31,0 %) – сухие хрипы. Хрипы, как правило, были изменчивы, количество их зависело от степени вовлечения в процесс секреторного аппарата бронхов, выраженности кашлевого рефлекса.

Выполненная у наблюдаемых пациентов с ОБ и у здоровых детей контрольной группы пульсоксиметрия показала, что существенной разницы среднего значения показателя насыщения артериальной крови кислородом (процентное содержание оксигемоглобина) не отмечено (Таблица 2.3). Полученные результаты подтверждают основное положение, связанное с отсутствием при остром бронхите признаков дыхательной недостаточности.

Табличные материалы свидетельствуют, что средний показатель сатурации кислорода у обследованных больных составил $96,3 \pm 4,49$ %, а среди детей контрольной группы – $98,2 \pm 6,38$ %.

Среди изменений в гемограмме всех больных в дебюте ОБ регистрировался абсолютный лимфоцитоз, что свидетельствовало о большей вероятности вирусной природе заболевания, либо абсолютный нейтрофилез и сдвиг лейкоцитарной

формулы влево, которые чаще регистрировались к концу первой, началу второй недели и свидетельствовали о присоединении бактериальной инфекции, в частности гнойного эндобронхита.

Таблица 2.3 – Показатели насыщения артериальной крови кислородом у детей с острым бронхитом по данным пульсоксиметрии

Показатель, единица измерения, %	Контрольная группа (n=23)	Дети с острым бронхитом (n=29)
Уровень SpO ₂	98,2 ± 6,38	96,3 ± 4,49

Выполненное у больных с острым бронхитом рентгенография органов грудной клетки ввиду предположения, прежде всего, об атипично протекающей внебольничной пневмонии, показало у абсолютного большинства обследуемых характерные изменения лёгочного рисунка. В частности, у пациентов отмечено усиление и насыщенность лёгочного рисунка особенно в прикорневых и нижнемедиальных отделах; перибронхиальная, периваскулярная инфильтрация в виде размытости, нечёткости контуров лёгочного рисунка. Наряду с этим на рентгенограмме констатировали различной степени усиление интенсивности, утрату структурности, некоторое расширение корней лёгких и их прикорневую инфильтрацию.

2.2. Методы исследования функциональной способности миокарда

Исследование функциональной способности миокарда у детей с пневмонией представляется чрезвычайно важным, т.к. существующее морфофункциональное сходство и тесная взаимосвязь органов дыхания и сердечно сосудистой системы в условиях интоксикации, гипоксии, гипоксемии, метаболических нарушений может в короткие сроки заболевания, особенно у детей первых лет жизни, реализоваться недостаточностью кровообращения и привести к крайне неблагоприятному исходу [82].

При этом нами учитывалось, что функционирование сердечно-сосудистой системы у детей в первые годы жизни отличается особыми условиями, начиная с адаптации новорождённых к окружающей среде и заканчивая интенсивным ростом организма ребёнка, с сопутствующим нарастанием массы тела в 3–3,5 раза, длины тела – в 2 раза, а также значительным увеличением физической активности. Отмеченные особенности требуют от педиатра знаний физиологических диапазонов и морфофункциональных особенностей сердца здорового ребёнка для раннего определения врождённой и приобретённой патологии, снижения числа случаев гипердиагностики заболеваний сердца.

В научной литературе последних лет существуют единичные лишь единичные публикации, посвящённые исследованию эхокардиографических показателей структур сердца у новорождённых и здоровых детей первых лет жизни [6; 7; 8; 10]. Однако ранее выполненные работы, как правило, основывались на небольшой группе пациентов и оказывались малопригодными для их использования в качестве референтных показателей в практической педиатрии.

Учитывая задачи исследования, особый научно-практический интерес представляло изучение функционального состояния сердечно-сосудистой системы по данным анализа ЭКГ и Эхо-КГ. Прежде всего, методом, помогающим врачам диагностировать характер изменений функций сердца, определить эффективность лечения и прогноз расстройств сердечно-сосудистой системы при различных заболеваниях, в том числе ИВЗ ДП, является электрокардиография (ЭКГ), которая всем больным детям выполнялась в 12 общепринятых отведениях в период выраженных клинических проявлений болезни [197].

Среди объективных методов оценки морфофункционального состояния сердечной деятельности у детей с воспалением лёгких, которые позволяют изучить функциональное состояние, прежде всего, правых отделов сердца, сократимости миокарда и клапанной гемодинамики, наиболее информативными, к тому же не инвазивными, исследователи рассматривают эхокардиографию (Эхо КГ) и доплерэхокардиографию [26].

Морфометрические характеристики сердца, показатели центральной и периферической гемодинамики определяли с помощью одно- и двухмерной Эхо КГ, импульсной доплерэхокардиографию.

Оценка основных параметров эхоморфологии сердца и сократительной функции миокарда осуществлялась аппаратом «SONOACE X 8 (Корея), фирма «Мэдисон» с использованием доплерографической приставки и применением датчика с рабочей частотой 5–12 МГц.

В стандартных позициях у детей с пневмонией измеряли систолический (Дс, см) и диастолический (Дд, см) диаметры левого (ДЛЖ, см) и правого (ДПЖ, см) желудочков, левого (ДЛП, см) предсердия. Кроме того, определяли диаметр аорты (ДА, см), диастолическую толщину (Тп, см) и систолическую амплитуду (Ап, см) межжелудочковой перегородки, а также диастолическую толщину (Тм, см) и систолическую амплитуду (Ам, см) задней стенки левого желудочка. При этом морфометрические показатели сердца нормализованы по отношению к площади тела (Т).

Наряду с перечисленными параметрами высчитывали индексы соотношения структур сердца, показатели насосной (ФВ) и сократительной функции левого желудочка, ударный и сердечный индексы, а также доленое периферическое сопротивление (ДПС) [28]. При этом минутный объем сердца (МОС) – показатель функции сердца, отражающий величину выброса крови желудочком в одну минуту. Для сравнения сердечного выброса у больных разного возраста и веса его относят к единице площади тела и таким образом определяют СИ (сердечный индекс).

Качественную оценку трансклапанного потоков и степени регургитации осуществляли по стандартной методике. В качестве нормативных использовали Эхо КГ – показатели здоровых детей [48].

Необходимо заметить, что мы учитывали особенности морфометрических ЭхоКГ-показателей здоровых детей первого года жизни, которые имели различия и отражали особенности развития сердца и формирования его структур. В частности, средние величины систолического и диастолического диаметров левого желудочка, диастолического диаметра левого и правого предсердия, диаметра

аорты и лёгочной артерии отличались умеренным увеличением у здоровых детей на первом году жизни и имели достоверную разницу в группах ($p < 0,05$).

Показатель диаметра правого желудочка при этом характеризовался недостоверным увеличением размера по сравнению с группой у детей от 2 до 6 месяцев и группой детей в возрасте от 7 до 12 месяцев. Подобная тенденция отмечена и со стороны показателей диастолической толщины задней стенки левого желудочка и правого желудочка в этих возрастных группах ($p > 0,05$). Незначительное увеличение на первом году жизни наблюдалось и со стороны показателя толщины межжелудочковой перегородки, при этом разница между средними показателями в возрастных группах была недостоверной ($p > 0,05$).

Нормированные по площади тела ЭхоКГ-показатели левого желудочка, показатели правого желудочка, левого предсердия, диаметра аорты и их нормальные диапазоны в возрастных группах на первом году жизни достоверно увеличивались по возрасту ($p < 0,05$). Показатель массы миокарда левого желудочка, был нормированный по массе тела (M_{mlv} / T), не имел достоверной разницы в группах детей первого и второго полугодия жизни.

Нами были приняты во внимание, установленные Кондратьевым и соавт. [28], нормальные возрастные диапазоны показателей функциональной способности миокарда, согласно которым индексы насосной функции миокарда левого желудочка (фракция изгнания, показатель опорожнения левого желудочка), показатели контрактильности миокарда левого желудочка (средняя нормализованная скорость сокращения миокарда, скорость циркулярного сокращения миокарда) в исследованных группах здоровых детей первого года жизни незначительно уменьшались по возрасту, однако без существенных возрастных различий ($p > 0,1$).

Показатель диаметра правого желудочка (Dr_v) имел недостоверное увеличение по сравнению с предыдущей возрастной группой у детей 2-й и 3-й группы. Такая же тенденция наблюдалась и со стороны показателей диастолической толщины задней стенки левого желудочка (T_m) и правого желудочка (Tr_v) во 2-й и 3-й группах ($p > 0,05$). Незначительное увеличение на

первом году жизни наблюдалось и со стороны показателя толщины межжелудочковой перегородки (T_s), при этом разница между средними показателями в возрастных группах была недостоверной ($p > 0,05$).

Наряду с этим, при исследовании учитывали средние величины показателей центральной и периферической гемодинамики, полученные у здоровых детей первого года жизни, свидетельствующие о вероятном увеличении в течение первого года жизни по группам показателей ударного объёма и минутного объёма и уменьшением показателя удельного периферического сопротивления ($p < 0,05$), что было обусловлено повышением требований растущего организма к сердечному выбросу. При этом средние диапазоны индексов этих показателей, которые были нормированные по площади тела (ударный объём, минутный объём, удельное периферическое сопротивление), не имели достоверных различий в различных возрастных группах здоровых детей первого года жизни.

2.3. Метод измерения процентного содержания оксигемоглобина в артериальной крови

В клинической практике предлагается пользоваться термином «насыщение артериальной крови кислородом» или «оксигенация артериальной крови», а сам параметр SpO_2 обозначать термином «сатурация».

Одним из основных показателей нормально функционирующего организма является насыщенность артериальной крови кислородом. Этот параметр отражается на числе эритроцитов, а определить его позволяет пульсоксиметрия (пульсовая оксиметрия).

Следует отметить, что пульсоксиметрия, наряду с развёрнутым общим анализом крови, биохимическим анализом крови с определением мочевины, креатинина, электролитов, печёночных ферментов, билирубина, глюкозы, альбумина, микробиологическим исследованием мокроты, крови, исследование на ВК, рентгенографией органов грудной клетки, ЭКГ в стандартных отведениях, относится к обязательным исследованиям при среднетяжёлой и тяжёлой ВП.

В нормальных, физиологических условиях вдыхаемый воздух попадает в лёгкие, где имеется развитая, мощная сеть капилляров, поглощающих кислород, который необходим для обеспечения многочисленных биохимических процессов в организме. Как известно, для полноценного обеспечения клеток тканей доставка кислорода осуществляется «переносчиками» – эритроцитами. Каждая молекула гемоглобина, находящаяся в эритроците, способна связать 4 молекулы кислорода. При этом средний процент насыщенности красных кровяных клеток кислородом называют сатурацией.

Если гемоглобин, используя все свои резервы, связав все четыре молекулы кислорода, то сатурация будет составлять 100 %. Однако для нормальной жизнедеятельности с полным обеспечением дыхательной функции тканей достаточно иметь уровень 95–98 %.

Контролировать насыщение крови кислородом предназначен прибор пульсоксиметр. Принцип пульсоксиметрии заключается в том, что, в зависимости от того, насколько насыщен гемоглобин кислородом, изменяется длина световой волны, которую он способен поглотить. На этом принципе основано действие пульсоксиметра, состоящего из источника света, датчиков, детектора и анализирующего процессора.

Источник света излучает волны в красном и инфракрасном спектре, а кровь поглощает их в зависимости от числа связанных гемоглобином кислородных молекул. Связанный гемоглобин улавливает инфракрасный поток, а неоксигенированный – красный. Не поглощённый свет регистрируется детектором, аппарат подсчитывает сатурацию, а результат фиксируется на мониторе.

Чрезвычайно важным являются преимущества метода пульсоксиметрии, т.к. он неинвазивный, безболезненный, а его выполнение занимает всего 10–20 секунд. Прибор можно использовать как для однократного исследования, так и длительного мониторинга. Наряду с этим метод пульсоксиметрии, будучи основанным на способности гемоглобина поглощать свет определённой длины, зависящей от процентного содержания оксигемоглобина, позволяет различать оксигемоглобин от восстановленного (деоксигенированного) гемоглобина. Кроме

того, пульсоксиметр способен определять оксигемоглобин именно в артериальной крови, используя пульсацию светового потока.

На сегодня пульсоксиметрия является одним из фундаментальных исследований, выполненных при многих заболеваниях респираторной системой, в частности сопровождающихся гипоксией.

Пульсоксиметр измеряет текущее количество оксигемоглобина в артериальной крови пациента. Результат исследования вычисляется в процентах. К примеру, запись SpO₂ 98 % означает, что 98 % гемоглобин, присутствующий в крови исследуемого движется в ткани организма. Мониторинг насыщения кислорода нужен для того, чтобы не только зарегистрировать, но и избежать дыхательной недостаточности.

Норма насыщения кислорода должна быть в диапазоне от 95 % до 97 %. Насыщенность менее 90 % указывает на гипоксию тела.

В нашем исследовании мы использовали пульсоксиметр/монитор Неасо Charm II. Прибор является профессиональным миниатюрным пульсоксиметром с широким диапазоном измерения пульса и сатурации. Непрерывный мониторинг сатурации и частоты пульса по пальцу руки с мгновенным контролем состояния пациента.

Обследуемым детям первых трёх лет жизни измерение проводили на большом пальце нижней конечности. За счёт отличной фиксации на пальце и использования высококачественных сенсоров монитор Charm II отличается надёжной устойчивостью к изменениям положения тела в кроватке. Детям более старшего возраста (от 6 до 12 лет) пульсоксиметрию выполняли на одном из указательных пальцев руки.

Обозначали сатурацию, определённую пульсоксиметром символом – SpO₂.

За нормальные значения сатурации (SpO₂) принимали 95–98 %.

Чтобы правильно понять значения сатурации их можно сопоставить с парциальным давлением кислорода в крови (PaO₂). Так сатурация (SpO₂), равная 95–98 % соответствует 80–100 мм рт. ст. (PaO₂). Сатурация (SpO₂) 90 %

соответствует – 60 мм рт.ст. (PaO_2), а сатурация (SpO_2) 75 % соответствует 40 мм рт.ст. (PaO_2).

Важным представляется и то, что показатели пульсоксиметрии у обследуемых детей с осложнённой и неосложнённой пневмонией служили критериями для определения показаний к кислородотерапии. Показаниями к последней является значение PaO_2 менее 55 мм рт. ст. или SpO_2 менее 88 % (при дыхании воздухом). Оптимальным является поддержание уровня SpO_2 в пределах 88–95 % или PaO_2 в пределах 55–80 мм рт ст.

2.4. Методы изучения биохимических маркеров, отражающих состояние эндогенной интоксикации, митохондриального транспорта метаболизма, метаболического звена, ферментативного звена клеточного энергетического обмена миокарда и повреждения нервной ткани

В последние годы пневмонию, наряду с сепсисом, перитонитом, тканевой деструкцией, выраженной гипоксией тканей и др., не без оснований рассматривают как одно из проявлений синдрома системного (генерализованного) воспалительного ответа или синдрома эндогенной интоксикации [109; 180; 234; 288].

При декомпенсации защитных и регуляторных систем начинается накопление эндогенных токсинов в организме. Одновременно токсичные продукты проникают в неизменённые клетки, вызывая нарушения внутриклеточного обмена, повреждение биологических мембран и цитолиз, что обуславливает появление аутоантигенов и патологических метаболитов [180].

Среди разнообразных биохимических, иммунологических, интегральных маркеров оценки эндогенной интоксикации (ЭИ), нами для решения задач исследования избраны наиболее информативные, доступные и недорогостоящие методы исследования.

В качестве важного в диагностическом плане биохимического маркера, позволяющего оценить степень выраженности ЭИ, нами избран

спектрофотометрический метод оценки уровня средне молекулярных пептидов (СМП) на аппарате КФК 3-01 (Россия). Принцип настоящего метода заключается в обнаружении субстанций, содержащих пептидные группы с помощью реакции Лоури, основанной на осаждении крупномолекулярных белков 15 % раствором трихлоруксусной кислоты.

Известно, что основным токсическим субстратом, ответственным за возникновение стадии аутоагрессии эндотоксикоза, могут быть продукты клеточной дезорганизации, неполного распада и неферментного превращения белков крови и тканей. Подобные продукты представлены в основном средне молекулярными пептидами (СМП) с молекулярной массой 500–5000 Да [180]. В химический состав СМП входят многие пептиды (вазопрессин, окситоцин, нейротензин, ангиотензин, АКТГ, глюкагон, кальцитонин, эндорфины, паратгормон, нейротоксины X, факторы разобщения дыхания и фосфорилирования, утилизации глюкозы и транспорта аминокислот, ингибиторы фагоцитоза, гемопоза, энкефалины и др.), гликопептиды, аминосахара, полиамины, многоатомные спирты и др. Именно активностью составляющих компонентов объясняется способность СМП вызывать прямое мембранотоксическое действие с последовательным инициированием образования пептидов, близких по структуре к биорегуляторам [108; 270]. При этом избыточное содержание СМП может вызвать инактивирование функционирования ряда ферментов, нарушение процессов окисления и фосфорилирования, ингибирование дыхания митохондрий, нейротоксическую активность, угнетение процессов биосинтеза белка, токсическое действие на эритропоз, вторичную иммунодепрессию и др. [108].

Поэтому изучение содержания СМП рассматривают в качестве универсального лабораторного маркера эндогенной интоксикации в стадии накопления токсинов и основным биохимическим субстратом, определяющим развитие его клинических проявлений [270].

Другим универсальным маркером ЭИ и, что очень важно, методом, отражающим уровень энергодефицита и недостатка кислорода, является лактат (молочная кислота) [301; 288].

Установлено, что лактат является конечным продуктом анаэробного гликолиза и для большинства пациентов с септическим шоком и его уровень усиливается из-за ишемии тканей и недостаточности поставка кислорода. Последние исследования указывает, что начальные уровни лактата ≥ 4 (ммоль / л) связаны с высоким риском смертности для пациентов с сепсисом, шоком, пневмонией, травмой. При различной этиологии шока происходит поступление в кровь уровня лактата. Считается, что сывороточный лактат может быть использован в качестве раннего маркера определения риска смертности. Мало известно о научных исследованиях относительно прогностического значения лактата в сыворотке крови пациентов с тяжёлой формой внебольничной пневмонии в первые 24 часа после поступления в отделение интенсивной терапии.

На сегодня лактат рассматривается как конечный продукт анаэробного метаболизма глюкозы. На концентрацию лактата в крови влияет его образование в клетках мышц и эритроцитах, а также скорость его метаболизма в печени. Во время нагрузки лактат в крови может увеличиться в 10 раз по сравнению с нормальным уровнем. Примечательно, что в физиологических условиях соотношение между лактатом и пируватом постоянное, и составляет 10:1.

Содержание лактата у детей с ВП определяли путём использования кассеты COBAS INTEGRA Лактат (LACT), предназначенной для количественного определения концентрации лактата в плазме (тесты LACT, 0–022). При этом референсный интервал, определяющий нормальное значение молочной кислоты составляет 0,50 ммоль/л – 2,20 ммоль/л.

Обязательной составляющей исследования, связанного с определением вероятного энергодефицита, явилось определение уровня общего карнитина (ОК). Изучение содержания карнитина представляется чрезвычайно важным, т.к. общий карнитин рассматривают в качестве одного из основных биохимических маркеров клеточного энергодефицита [24; 72]. Определение концентрации общего

карнитина производили методом tandemной хромато-масс-спектрометрии (LC/MS-MS).

Как известно, пируват является конечным продуктом гликолиза. В аэробных условиях пируват, подвергаясь окислительному декарбоксилированию, превращается в ацетил-КоА и, затем, окисляется в цикле трикарбоновых кислот (цикл Кребса), высвобождая значительное количество энергии. В анаэробных условиях пируват восстанавливается до лактата (молочной кислоты). Эту реакцию катализирует лактатдегидрогеназа (ЛДГ). Особенностью данной реакции является ее обратимость, т.е. в условиях присутствия кислорода лактат окисляется до пирувата.

Определение содержания пировиноградной кислоты в крови осуществляли на спектрофотометре с последующим перерасчётом результатов исследования в ммоль/л. Принцип метода основан на том, что пировиноградная кислота с 2,4-динитрофенилгидразином в щелочной среде образует окрашенные гидразоны, интенсивность окраски пропорциональна содержанию пирувата.

Для более полного представления об энергометаболическом статусе у обследованных больных выполнено определение активности митохондриального фермента, входящего в состав лимфоцитов периферической крови, – «Лактатдегидрогеназа» (ЛДГ). ЛДГ относится к числу важнейших клеточных ферментов, участвующих в процессе гликолиза. Данный фермент катализирует обратимую реакцию восстановления пировиноградной кислоты (пирувата) в молочную (лактат).

Определение фермента лактатдегидрогеназы осуществлялось путём использования кассеты COBAS INTEGRA 400/700/800 «Лактатдегидрогеназа», которая содержит диагностическую систему реагентов *in vitro*. Система предназначена для количественного определения каталитической активности ЛДГЛ (L-лактат: НАД + – оксидоредуктаза в сыворотке и плазме).

Изучение содержания лактатдегидрогеназы (ЛДГ) у детей раннего возраста с внебольничной пневмонией обусловлено рядом положений. Общеизвестно, что

ЛДГ – фермент, широко распространённый в тканях, прежде всего, в сердце, печени, мышцах и почках.

На сегодня установлено, что повышенный уровень активности фермента наблюдается при ряде заболеваний. Максимальные уровни ЛДГ регистрируются у больных с инфарктом миокарда, мегалобластической анемией, диссеминирующей карциномой, лейкемией, травмой и др.

Нейрон-специфическую эналазу (HCE) определяли электрохемилюминесцентным методом, с помощью тест – системы NSE Roche Diagnostics (Германия) на анализаторе Cobas e411. При этом референсные значения составляли от 0 до 16,3 нг/мл.

Нейронспецифическая эналаза (NSE) – одна из структурных разновидностей фермента эналазы, который необходима для процесса гликолиза и поэтому присутствует во всех клетках организма. Изоформы этого фермента тканеспецифичны. При этом NSE – изоформа, характерная для нейронов, отличается некоторыми структурными особенностями, необходимыми для нормального функционирования этого фермента при повышенной концентрации ионов хлора. Рассматривается как высокоинформативный онкомаркер, а также маркер, свидетельствующий о повреждении нервной ткани, в т.ч. ткани головного мозга.

Все биохимические исследования проводились в медицинской лаборатории «Новая диагностика», свидетельство № ВЛ-1592013.

2.5. Методы статистической обработки результатов исследования

Статистическая обработка результатов исследования проводилась на персональном компьютере IBM PC Pentium IV с применением общепринятых методов вариационной статистики, использованием пакетов программ статистического анализа Excel – 2000, Statistika for Windows. Version 5.0 "to SPSS for Windows. Release 8.0".

В частности, при статистической обработке использовали: t-критерий достоверности Стьюдента, u-критерий Уилкоксона-Манна-Уитни, коэффициент корреляции (r) Спирмана, а также корреляционный, дисперсный и факторный анализы. Сравнение дисперсий средних величин (δ^2) осуществляли с помощью критерия Фишера (ф). С целью достижения однородности в группах применен метод простой рандомизации с использованием таблиц случайных чисел.

При статистической обработке материала в работе использовали t-критерий достоверности Стьюдента, а также методику ранжирования степени отклонения значений t-критерия от нормативов ($t = 1,96$) для сопоставления влияния всех исследуемых факторов на патологический процесс и по отношению друг к другу независимо от характеристики параметра и его величины [57].

РАЗДЕЛ 3

ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕРИНАТАЛЬНОГО АНАМНЕЗА, НЕВРОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА И ЧАСТОТА РЕГИСТРАЦИИ АКТИВНОСТИ МАРКЕРА ПОВРЕЖДЕНИЯ МОЗГОВОЙ ТКАНИ ПРИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ С СОПУТСТВУЮЩИМ ПЕРИНАТАЛЬНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ЦНС И ПРИ ОСТРОМ БРОНХИТЕ

3.1. Особенности перинатального анамнеза, неврологического статуса и частота регистрации активности маркера повреждения мозговой ткани при внебольничной пневмонии у детей раннего возраста с сопутствующим перинатальным поражением ЦНС

Как следует из литературного обзора, среди причин, предрасполагающих к развитию и определяющих тяжесть течения ВП у детей раннего возраста рассматривают разнообразные перинатальные факторы [31; 32; 48; 61; 124; 143; 191]. Между тем, в публикациях, касающихся изучения особенностей течения пневмонии у детей раннего возраста, перинатальные поражения ЦНС (ПП ЦНС) описаны без уточнения при этом частоты регистрации и характеристики ведущих неврологических синдромов. В этой связи одной из составляющей, важного фрагмента настоящего исследования явилось изучение у детей с ВП частоты нарушений и характеристики неврологического и психомоторного статуса в зависимости от осложнённого и неосложнённого течения пневмонии.

Проблема перинатальных повреждений головного мозга у детей раннего возраста ввиду ее медико-социальной значимости для общества, приобретает чрезвычайную актуальность и постоянно находится в поле зрения работников практического здравоохранения и научных исследователей [47].

Достаточно заметить, что перинатальное, прежде всего, гипоксически-ишемического происхождения, поражение мозга продолжает оставаться одной из основных причин смертности новорождённых детей и развития у них тяжёлой патологии ЦНС с нередкой инвалидизацией. Установлено, что у 20–50 %

новорождённых, переносивших в пре- и натальном периодах гипоксию, развиваются те или иные морфофункциональные нарушения ЦНС, в виде формирования разнообразных клинически очерченных синдромов.

Материалы литературного обзора свидетельствуют о том, что среди многочисленных факторов, предрасполагающих к развитию и определяющих тяжесть течения ВП у детей раннего возраста, рассматривают разнообразные перинатальные факторы. Однако в публикациях, касающихся изучения особенностей течения пневмонии у детей раннего возраста, констатация перинатальных поражений ЦНС (ПП ЦНС) представлена без уточнения при этом частоты регистрации и характеристики ведущих неврологических синдромов, не изучены параллели между таковыми и тяжестью пневмонического процесса, а также не исследовались показатели, отражающие степень органического повреждения нервной ткани.

Между тем, в последние десятилетия, ввиду внедрения в работу практического здравоохранения современных, высоко информативных методов обследования, таких как нейросонография, магнитно-резонансная томография, доплерометрия, компьютерная томография, электроэнцефалография, метод вызванных потенциалов головного мозга, и др., представления о структуре и функции центральной нервной системы (ЦНС) у детей значительно углубились. Наряду с этим исследователи указывают на возможность выявления высокоинформативных маркеров патологии нервной системы, например, нейротрофического фактора, тромбосана В2, а также нейроспецифических белков (НСБ): нейроспецифической енолазы (НСЕ) и миелин-основного белка в сыворотке крови [34; 47; 55; 91; 115; 148; 173].

Среди названных НСБ особое место ввиду высокой диагностической информативности занимает нейроспецифическая енолаза (НСЕ). Установлено, что НСЕ рассматривается как фермент гликолитической цепи, который сосредоточен преимущественно в нейронах и нейроэндокринных клетках нервной системы [48; 115]. В случаях повреждения клеток нервной ткани, в т.ч. головного мозга отмечается повышение содержания НСЕ во внеклеточной среде, что позволяет

квалифицировать тяжесть структурно-функциональных нарушений биомембран ЦНС [48; 55; 115].

На сегодня НСЕ определена как маркер повреждения мозга при различных видах патологии и заболеваниях у взрослых и детей [47; 115; 148; 173].

Среди детей повышенный уровень НСЕ установлен у глубоко недоношенных детей с признаками органического поражения ЦНС [55], перинатальной асфиксии [256], в пуповинной крови доношенных новорождённых с задержкой внутриутробного развития [115], в остром периоде клещевых нейроинфекций у детей [34].

Все исследователи без исключения, с соответствующей доказательной базой, полагают, что определение уровня НСЕ в крови при названной патологии у детей целесообразно использовать в качестве биохимического маркера степени выраженности нейронального повреждения, а также в качестве прогностического маркера развития осложнений со стороны ЦНС.

Согласно ранее выполненным исследованиям [47] проникновение нейроспецифических белков через гематоэнцефалический барьер в ликвор и в кровь при ПП ЦНС у новорождённых позволяет объективно оценивать интенсивности структурно-функциональных и деструктивных нарушений цитомембран мозга. В этой связи особую значимость в виде решения одной из актуальных задач настоящего исследования приобретает определение частоты регистрации и характера сдвигов НСБ, в частности НСЕ, при внебольничной пневмонии (ВП) у детей раннего возраста с сопутствующим ПП ЦНС. Это позволит раскрыть новые аспекты в общей сложной схеме патогенеза, такого грозного заболевания как пневмония, для ранней диагностики и коррекции выявленных нарушений.

Целью данного подраздела исследования при изучении особенностей неврологического статуса у детей с осложнённой и неосложнённой внебольничной пневмонией, явилось также изучение перинатального анамнеза, сопутствующей патологии, оценка собственно неврологического и психомоторного статуса с определением ведущих клинических синдромов ПП ЦНС у детей в зависимости от

тяжести течения заболевания оценка информативности сывороточной НСЕ, как маркера повреждения цитомембран нервной ткани.

Изучение перинатального анамнеза (таблица 3.1.1), свидетельствует о более или менее существенном значении тех или иных основных интра-, ante- и постнатальных факторов, повышающих риск развития ВП у обследованных детей раннего возраста.

Подобное исследование, свидетельствует, как правило, о существенном значении тех или иных основных интра-, ante- и постнатальных факторов, повышающих риск развития ВП у обследованных детей раннего возраста. Как видно из Таблицы 3.1, у больных с осложнённым течением ВП достоверно чаще ($p < 0,05$) регистрируются указания на патологическое течение беременности (угроза прерывания, гестозы I и II половины, хроническая маточноплацентарная недостаточность, внутриутробная инфекция, анемия и др.), отмеченные суммарно в 77,3 % случаев, по сравнению с больными из группы сравнения (65,1 %) и, особенно, с детьми контрольной группы (52,1 %). Полученные данные практически во многом совпадают с результатами исследований подобного характера.

Следует согласиться с мнением ряда авторов о том, что суммарно перечисленные ante- и интранатальные факторы потенцируют расстройства фетоплацентарного метаболизма и нарушения формирования антиателектатического фактора – сурфактанта [80; 81].

Таким образом, рассмотрение и анализ основных пре- и натальных факторов представляется очень важным, т.к. возникающая в подобных условиях внутриутробная хроническая гипоксия плода во многом объясняет необходимость более частого использования первичной реанимации новорожденного и проведения оксигенотерапии [80].

Таблица 3.1 – Частота регистрации и характер патологии по данным перинатального анамнеза у обследованных детей с неосложнённой и осложнённой внебольничной пневмонией

№ п/п	Характер патологии	Контр. группа (n=23)	Дети с НВП (n=43)	Дети с ОВП (n=44)
		абс./%	абс./%	абс./%
1	Осложненное течение беременности (угроза прерывания, гестозы I и II половины, хроническая маточноплацентарная недостаточность, внутриутробная инфекция, анемия и др.	12/52,1	28/65,1 $p > 0,05$	34/77,3 $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$
2	Средний возраст беременной, лет ($M \pm m$)	26 $\pm$ 2,3	27 $\pm$ 2,7 $p > 0,05$	32 $\pm$ 1,8 $p > 0,05$ $p_1 > 0,05$
3	Патологическое течение родов (преждевременные роды, аномалии положения и предлежания плода, преждевременная отслойка плаценты, внутриутробная гипоксия и др.)	3/13,0	18/41,8 $p < 0,01$	26/59,1 $p < 0,001$ $p_1 > 0,05$
4	Недоношенность	2/8,6	5/5,7 $p > 0,05$	11/12,6 $p > 0,05$ $p_1 > 0,05$
5	Первичная реанимация новорожденных	1/4,3	7/16,2 $p > 0,05$	9/10,3 $p > 0,05$ $p_1 > 0,05$
6	Продолжительная искусственная вентиляция лёгких и оксигенотерапия	0/0	2/4,6 $p > 0,05$	3/6,8 $p > 0,05$ $p_1 > 0,05$
7	Бронхолёгочная дисплазия	0/0	2/4,6 $p > 0,05$	5/11,4 $p > 0,05$ $p_1 > 0,05$

Примечание: p – по отношению к контролю; p_1 – по отношению к соответствующему показателю детей с неосложнённой пневмонией

Обращает на себя внимание очевидный факт, связанный с возрастом беременных. В частности, наиболее высоким оказался средний возраст среди беременных ($32 \pm 1,8$ лет), дети которых переносили осложнённое течение ВП. При

этом изучаемый показатель в группе сравнения составил $27 \pm 2,7$ лет, а в контрольной группе – $26 \pm 2,3$.

Вполне естественно, что наличие подобной патологии плода в антенатальном периоде могло повлиять на увеличению числа новорожденных с низкой массой тела при рождении (18,3 %), с сопутствующими проявлениями респираторного дистресс-синдрома (11,4 %), необходимостью проведения ИВЛ и назначения сурфактанта.

Среди других вероятных причин, повышающих риск развития пневмонии у детей раннего возраста, следует отметить разнообразную сопутствующую патологию, которая наблюдалась до болезни и зарегистрирована у заболевших. При этом в Таблице 3.2 представлены наиболее значимые виды сопутствующей патологии.

Материалы Таблицы 3.2 свидетельствуют, что различной степени анемия, которую можно рассматривать в качестве преморбидного фона, констатирована примерно у половины детей (22–51,2 %) с неосложнённой пневмонией, и, особенно, среди больных, имевших осложнения основного заболевания (28–63,6 %).

Примерно с одинаковой частотой у обследованных детей обеих групп в качестве сопутствующего фона встречались проявления экссудативно-катаральной аномалии конституции: у 13 (30,2 %) – с НВП и у 14 – (31,8 %) – с осложнённой пневмонией. Наличие подобного «фона» во многом объясняет предрасположенность таких детей, прежде всего, к инфекционным заболеваниям. Это в полной мере подтверждается установленными нами данными, касающихся повышенной частоты регистрации перенесённых эпизодов инфекционно-воспалительных заболеваний респираторной системы (более 5 раз в году) у обследованных детей. Так, количество таких детей в группе с НВП оказалось равным 18, что соответствовало 41,8 %, а в основной группе (с ОВП) – 23 (52,3 %). В то же время в контрольной группе удельная значимость таких детей составила только 13,0 %.

Таблица 3.2 – Частота регистрации и характер сопутствующей патологии у обследованных детей с внебольничной пневмонией

№ п/п	Характер сопутствующей патологии	Контр. группа (n=23)	Дети с НВП (n=43)	Дети с ОВП (n=44)
		абс./%	абс./%	абс./%
1	Анемия	0/0	22/51,2 $p < 0,001$	27/61,4 $p < 0,001$ $p_1 > 0,05$
2	Экссудативно-катаральная аномалия конституции	4/17,4	13/30,2 $p > 0,05$	14/31,8 $p > 0,05$ $p_1 > 0,05$
3	Лимфатико-гипопластическая аномалия конституции	2/8,7	6/13,9 $p > 0,05$	7/15,9 $p > 0,05$ $p_1 > 0,05$
4	Перинатальная энцефалопатия	0/0	20/46,5 $p < 0,001$	28/63,6 $p < 0,001$ $p_1 > 0,05$
5	Гипотрофия	0/0	7/16,3 $p < 0,05$	9/20,4 $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$
6	Паратрофия	0/0	5/11,6 $p > 0,05$	5/11,3 $p > 0,05$ $p_1 > 0,05$
7	Задержка темпов психомоторного развития	0/0	2/4,6 $p > 0,05$	6/13,6 $p > 0,05$ $p > 0,05$
8	Переносимые эпизоды инфекционно-воспалительных заболеваний респираторно системы (> 5 раз за год)	3/13,0	18/41,8 $p < 0,01$	23/52,3 $p < 0,01$ $p_1 > 0,05$

Примечание: p – по отношению к контролю; p_1 – по отношению к неосложнённой пневмонии

В качестве сопутствующей патологии, предрасполагающих к развитию ВП, необходимо указать на наличие у обследованных обеих групп разнообразных проявлений хронических расстройств питания в виде гипотрофии и паратрофии. Первая, с дефицитом массы тела более 10 %, отмечена в 7 случаях (16,3 %) среди пациентов группы сравнения и в 9 случаях (20,4 %) – в группе больных с осложнённой пневмонией.

При выяснении частоты регистрации и характеристики основного синдрома ПП ЦНС среди 87 обследуемых детей с ВП, оказалось, что с наибольшей частотой (20–22,9 %) констатировали синдром двигательных нарушений (Таблица 3.3). Как правило, синдром характеризовался у пациентов длительным, разнообразным нарушением мышечного тонуса в виде гипотонуса, гипертонуса или мышечной дистонии, парезами, а в ряде случаев у больных наблюдались непроизвольные сокращения мышц лица, глаз, конечностей. При этом важно заметить, что признано негативное влияние подобных изменений на формирование нормальных двигательных функций и как на одну из причин задержки психомоторного развития [1]. Такие дети позднее начинали держать голову, сидеть, ползать, ходить. Среди обследуемых нами пациентов синдром задержки психомоторного развития диагностировали в 11 случаях (12,7 %). У двух детей (2,3 %) на основании, сниженного на первом году жизни интереса к игрушкам и предметам, позднего появления улыбки, задержки появления лепета, бедности мимики установлен синдром задержки психического развития.

Как свидетельствуют материалы таблицы 3.3, вторым, по частоте встречаемости оказался синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости. Проявления данного синдрома зарегистрированы у 14 обследуемых больных (16,1 %), преимущественно в возрасте от 6 месяцев до полутора лет. Выяснилось, что у этих детей в ответ на естественные звуковые и тактильные раздражители наблюдались вздрагивания, двигательное беспокойство, тремор подбородка, конечностей. У многих зафиксированы также нарушения сна, частые вздрагивания и просыпания, немотивированный плач. У единичных больных отмеченные изменения сочетались с повышенным мышечным тонусом.

Проявления синдрома вегето-висцеральных дисфункций отмечены у 10 пациентов (11,5 %). В подобных случаях у детей до поступления в клинику наблюдались характерные для синдрома нарушения микроциркуляции в виде бледности и мраморности кожных покровов, цианотичных, холодных на ощупь кистей и стоп, немотивированные расстройства терморегуляции, желудочно-кишечные дискинезии и др.

Один ребёнок годовалого возраста состоял на диспансерном учёте у детского невропатолога по поводу ПП ЦНС, гидроцефалии, компенсированная форма, с ведущим гипертензионно-гидроцефальным синдромом. Характерным в неврологическом статусе было увеличение окружности головы, увеличение и выбухание родничков, расширение венозной сети на висках и волосистой части головы, а также преобладанием размеров мозгового черепа над размерами лицевого. У данного пациента, а также ещё в трёх случаях (всего 4–4,6 %) констатировали судорожный синдром.

Таблица 3.3 – Частота регистрации синдромов перинатального поражения ЦНС у детей с осложнённой и неосложнённой внебольничной пневмонией

№ п/п	Ведущий синдром	НВП (n=43)		ОВП (n=44)	
		абс.	%	абс.	%
1	Двигательных нарушений	6	13,9	14	31,8*
2	Задержки психомоторного развития	4	9,3	7	15,9*
3	Задержки психического развития	1	2,32	1	2,27
4	Повышенной нервно-рефлекторной возбудимости	3	6,9	11	25,0*
5	Вегето-висцеральной дисфункции	3	6,9	7	15,9*
6	Судорожный	1	2,3	3	6,8
7	Гипертензионно-гидроцефальный	0	0	1	2,27

Примечание: * – по отношению к соответствующему показателю детей с неосложнённой пневмонией

Примерно у трети обследуемых пациентов (25–28,7 %) наблюдалось сочетание тех или иных синдромов ПП ЦНС. Следует заметить, что описанные у детей с ВП синдромы ПП ЦНС были характерными для раннего и, в меньшей степени, для восстановительного периода.

Особый научно-практический интерес для выяснения роли ведущих синдромов ПП ЦНС представляло отдельное рассмотрение в двух группах частоты встречаемости и характера того или иного синдрома (Таблица 3.4).

Анализ табличных материалов свидетельствуют об абсолютной (100 %) суммарной частоте встречаемости синдромов ПП ЦНС у детей с осложнённым течением воспаления лёгких. В то же время названные синдромы среди больных с НВП наблюдались только в 18 из 43 случаев (41,8 %), что оказалось статистически существенно ($p < 0,05$) по отношению к показателю больных основной группы.

Таблица 3.4 – Частота регистрации синдромов перинатального поражения ЦНС у детей с осложнённой и неосложнённой внебольничной пневмонией

№ п/п	Ведущий синдром	НВП (n=43)		ОВП (n=44)	
		абс.	%	абс.	%
1	Двигательных нарушений	6	13,9	14	31,8*
2	Задержки психомоторного развития	4	9,3	7	15,9*
3	Задержки психического развития	1	2,32	1	2,27
4	Повышенной нервно-рефлекторной возбудимости	3	6,9	11	25,0*
5	Вегето-висцеральной дисфункции	3	6,9	7	15,9*
6	Судорожный	1	2,3	3	6,8
7	Гипертензионно-гидроцефальный	0	0	1	2,27

Примечание: * – по отношению к соответствующему показателю детей с неосложнённой пневмонией

При этом у детей с ОВП статистически значимо чаще ($p < 0,05$), чем при неосложнённом течении заболевания и у здоровых сверстников (контрольная

группа), регистрировались синдромы двигательных нарушений (31,8 %, 13,9 % и 8,6 %, соответственно), задержки психомоторного развития (15,9 %, 9,3 % и 4,3 %) и повышенной нервно-рефлекторной возбудимости (25,0 %, 6,9 % и 0).

Таким образом, у детей с осложнённым течением ВП регистрируется абсолютная суммарная встречаемость основных синдромов ПП ЦНС, а в случаях неосложнённой пневмонии подобные синдромы наблюдаются только в 41,8 % случаев, что явилось статистически значимым ($p < 0,05$). Среди детей с ОВП достоверно чаще ($p < 0,05$), чем при неосложнённом течении заболевания и у здоровых сверстников (контрольная группа), регистрировались синдромы двигательных нарушений (31,8 %, 13,9 % и 8,6 %, соответственно), задержки психомоторного развития (15,9 %, 9,3 % и 4,3 %) и повышенной нервно-рефлекторной возбудимости (25,0 %, 6,9 % и 0). Примерно у трети обследуемых (28,7 %) отмечены сочетания нескольких синдромов ПП ЦНС. Полученные сведения убедительно показывает негативную роль патологически изменённого неврологического и психомоторного статуса на развитие ВП и тяжесть ее течения.

Ретроспективная оценка, сопутствующих основному заболеванию клинических синдромов ПП ЦНС, возвращает нас к ранее установленным данным анамнестического исследования. Согласно этому анализу было установлено, что осложнённое течение беременности суммарно зарегистрировано в 62 случаях из 87 (71,3 %); патологическое течение родов в 42 (48,3 %); недоношенность констатирована у 16 новорождённых (18,4 %); первичная реанимация новорождённых осуществлялась в 16 случаях (18,4 %); продолжительная искусственная вентиляция лёгких и оксигенотерапия использовалась у 5 новорождённых (5,7 %); бронхолёгочная дисплазия диагностирована у 7 новорождённых (8,0 %). Наряду с этим у детей с ОВП достоверно чаще ($p < 0,05$) регистрировались указания на патологическое течение беременности (угроза прерывания, гестозы, хроническая фетоплацентарная недостаточность, внутриутробная инфекция, анемия и др.), отмеченные суммарно в 77,3 % случаев, а среди пациентов с НВП изучаемый показатель составил 65,1 %. Важно также отметить, что у детей с ОВП достоверно чаще ($p < 0,05$) встречались указания

на патологическое течение родов у матери (преждевременные роды, внутриутробная гипоксия, преждевременная отслойка плаценты, аномалии положения и предлежания плода и др.), зарегистрированные суммарно в 26 случаях (59,1 %), в то время как у детей с НВП изучаемый показатель оказался равным в 18 случаях (41 %). В этой связи, приведенные материалы во многом объясняют причину происхождения, отмеченных у детей раннего возраста с ВП, тех или иных клинических неврологических синдромов.

Актуальной задачей исследования явилось изучение частоты регистрации активности маркера повреждения ткани мозга – нейрон-специфической энолазы (НСЕ) у детей раннего возраста с внебольничной пневмонией и сопутствующим перинатальным поражением ЦНС.

При изучении частоты обнаружения сывороточной НСЕ у обследуемых 87 детей с ВП установлено (Таблица 3.5), что она составила 56,3 %, т.е. зарегистрирована у 49 больных.

Таблица 3.5 – Частота обнаружения сывороточной нейрон-специфической энолазы у детей с внебольничной пневмонией и сопутствующим перинатальным поражением ЦНС

Контрольная группа НСЕ не обнаружена		Дети с пневмонией (n=87)					
		НСЕ не обнаружена		Нормальные значения НСЕ		Повышенные значения НСЕ	
Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
23	100	38	43,7	22	25,3	27	31,0

При этом в 27 случаях (31,0 %) содержание нейрон-специфического белка оказалось повышенным, у 22 пациентов (25,3 %) уровень НСЕ соответствовал нормальным значениям, а у остальных 38 (43,7%) она не определялась.

Главный вопрос, в соответствии с одной из задач исследования, касался установления повышенного содержания маркера повреждения мозговой ткани у

детей с пневмонией в зависимости от сопутствующего неврологического синдрома ПП ЦНС. На Рисунке 3.1 представлены соответствующие данные.

Выяснение распределения активности маркера повреждения мозговой ткани в зависимости от ведущего неврологического синдрома, связанного с ПП ЦНС показало, что не зависимо от характера течения ВП, абсолютное повышение СНЕ отмечено у больных с проявлениями судорожного синдрома (у 4 из 4, т.е. в 100 % случаев) и у одного пациента с осложнённым течением пневмонии и проявлениями гипертензионно-гидроцефального синдрома. На второй позиции оказались 20 детей с воспалением лёгких и наличием у них признаков синдрома двигательных нарушений. Среди них у 15 больных (75 %) содержание НСЕ превышало референсные значения: в 9 случаях с осложнённым течением и в 6 – с НВП. Далее у 14 больных с ВП и сопутствующими проявлениями синдрома повышенной нервно-рефлекторной возбудимости повышенное содержание НСЕ установлено в 6 случаях (42,8 %), причём у 4 детей с ОВП и 2 – с неосложнённым течением основного заболевания. Наименьшее число регистрации повышенного уровня нейрон-специфического белка констатировали у больных с сопутствующим синдромом вегето-висцеральной дисфункции (у 1 из 10, что составило 10 %), причём с ОВП (Рисунок 3.1).

В целом определение НСЭ показало, что ее наиболее высокое среднее значение зарегистрировано у детей с осложнённым течением пневмонии ($13,71 \pm 2,23$ нг/мл) и наиболее тяжёлыми проявлениями синдромами ПП ЦНС, такими как судорожный, гипертензионно-гидроцефальный, двигательных нарушений. Установленный у таких больных показатель статистически значимо ($p < 0,05$) отличался не только от соответствующего показателя детей контрольной группы ($2,64 \pm 1,16$ нг/мл), но и от такового в группе больных с неосложнённым течением заболевания ($6,25 \pm 0,08$ нг/мл).

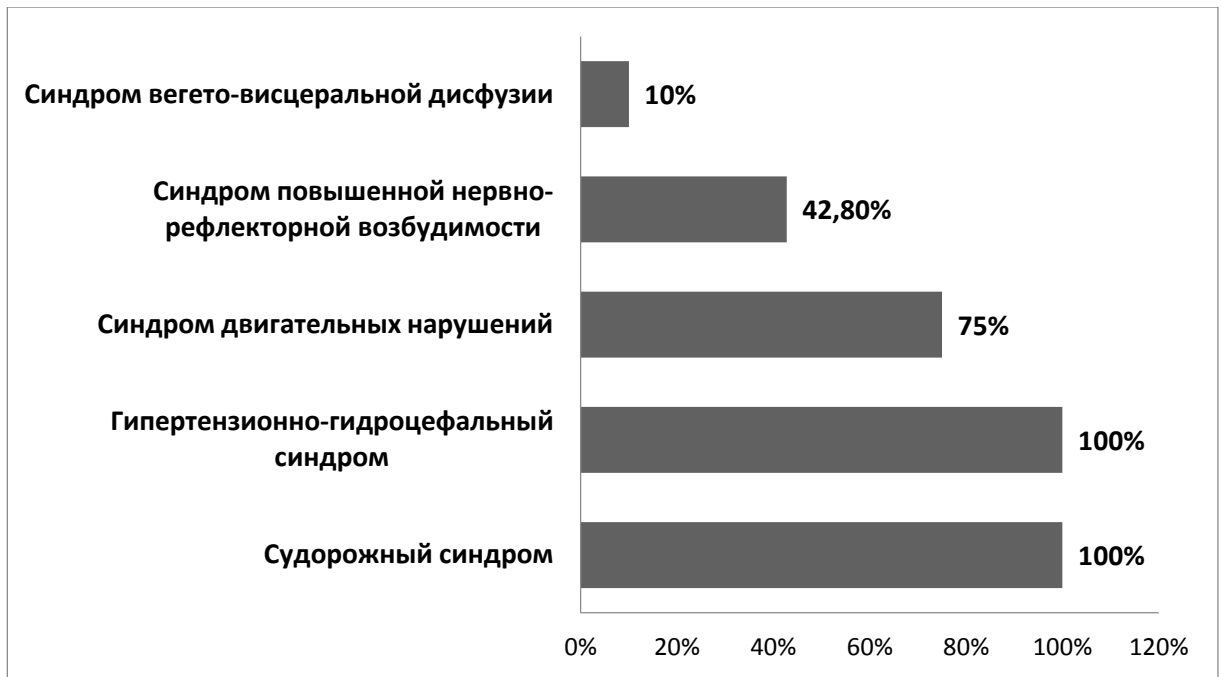


Рисунок 3.1 – Частота обнаружения нейрон-специфической энолазы в зависимости от синдрома перинатального поражения ЦНС при внебольничной пневмонии у детей раннего возраста

Подводя итоги настоящего раздела, необходимо констатировать, во-первых, – доказательно обоснованное, негативное влияние разнообразные перинатальных факторов и сопутствующей патологии на развитие и характер течения ВП; во-вторых, у детей с осложнённым течением ВП регистрируется абсолютная суммарная встречаемость основных синдромов ПП ЦНС, тогда как при НВП подобные синдромы наблюдаются только в 41,8 % случаев, что явилось статистически существенным ($p < 0,05$): среди детей с ОВП достоверно чаще ($p < 0,05$), чем при неосложнённом течении заболевания регистрируются синдромы двигательных нарушений (31,8 % и 13,9 %, соответственно), задержки психомоторного развития (15,9 % и 9,3 %) и повышенной нервно-рефлекторной возбудимости (25,0 % и 6,9 %); в-третьих, – примерно у трети обследуемых (28,7 %) установлено сочетание проявлений двух-трёх синдромов ПП ЦНС, наконец, – определение частоты обнаружения сывороточной СНЕ у обследуемых больных составила 56,8 %, причём в 31 % содержание нейрон-специфического белка

оказалось повышенным, а его наиболее высокое среднее значение ($p < 0,05$) зарегистрировано у детей с осложнённым течением пневмонии и наиболее тяжёлыми проявлениями синдромами ПП ЦНС, такими как судорожный, гипертензионно-гидроцефальный и двигательных нарушений.

3.2. Характеристика перинатального анамнеза, неврологического статуса и частота регистрации активности маркера повреждения мозговой ткани при остром бронхите у детей дошкольного и младшего школьного возраста

Выяснение характера патологии и частоты ее регистрации по данным перинатального анамнеза у обследованных детей с острым бронхитом свидетельствуют, что среди них те или иные указания на осложнённое течение беременности (угроза прерывания, гестозы I и II половины, хроническая фетоплацентарная недостаточность, внутриутробная инфекция, анемия и др.) отмечены в 17 случаях, что составило 58,7 %. В то же время среди детей контрольной группы рассматриваемый показатель составил 52,1 % ($p > 0,05$). Для сравнения значения показателя, установленного у детей с неосложнённым и осложнённым течением ВП составляли 65,1 % и 77,3 %, соответственно; $p > 0,05$.

Средний возраст беременной у обследуемых детей с острым бронхитом по данным изучения медицинской документации составил $26 \pm 2,5$ лет и, практически не отличался от показателя в группе контроля – $26 \pm 2,3$ лет ($p > 0,05$). Следует напомнить, что данный показатель у матерей обследованных детей с неосложнённым и осложнённым течением ВП составил $27 \pm 2,7$ лет и $32 \pm 1,8$ лет, соответственно ($p > 0,05$).

Патологическое течение родов (преждевременные роды, аномалии положения и предлежания плода, преждевременная отслойка плаценты, внутриутробная гипоксия и др.) установлено в 5 случаях (17,2 %). При этом обращает на себя внимание, что изучаемый показатель статистически существенно не отличался от такового, установленного у детей контрольной группы (13,0 %; $p > 0,05$). В то же время, сравнивая данный показатель с таковым, установленным у

детей с неосложнённым и осложнённым течением ВП, он равнялся 41,8 % ($p < 0,05$) и 59,1 % ($p < 0,01$), соответственно.

Недоношенность по данным анамнеза имела место у 2 из 29 обследуемых детей, что составило 6,8 %. Если обратиться к частоте встречаемости изучаемого показателя детей с неосложнённым и осложнённым течением ВП, то она составила, соответственно 5,7 % ($p > 0,05$) и 12,6 % ($p > 0,05$).

Примечательно, что первичная реанимация новорождённых среди детей дошкольного и младшего школьного возраста оказывалась в двух случаях (6,8 %), при среднем значении показателя детей контрольной группы – 4,3% ($p > 0,05$). Для сравнения данный показатель, установленный у больных с неосложнённым и осложнённым течением ВП равнялся – 16,2 % ($p < 0,05$) и 10,3 % ($p > 0,05$), соответственно.

Продолжительная искусственная вентиляция лёгких и оксигенотерапия также проводилась в двух случаях (6,8 %), тогда как среди детей контрольной группы – ни разу. В то же время среди детей с неосложнённым и осложнённым течением ВП данный показатель зарегистрирован как равный 4,6 % и 6,8 % ($p > 0,05$).

Таким образом, частота регистрации и характер патологии по данным перинатального анамнеза у обследованных детей с острым бронхитом, в отличие от пациентов с неосложнённой и осложнённой внебольничной пневмонией, ни по одному из исследуемых параметров статистически значимо ($p > 0,05$) не отличалась от таковых, установленных в контрольной группе.

Установленные результаты свидетельствуют о несущественном влиянии указаний на перинатальную патологию в анамнезе на развитие и характер течения простого бронхита у детей в дошкольном и младшем школьном возрасте.

Анализируя частоту встречаемости и характер сопутствующей патологии у обследованных детей дошкольного и младшего школьного возраста с острым бронхитом, необходимо обратить внимание на то, что, в отличие от детей раннего возраста с неосложнённым и осложнённым течением пневмонического процесса, она претерпела существенные изменения. Если, согласно анамнестическим

сведениям, такие изучаемые в раннем возрасте параметры, как «Анемия», «Экссудативно-катаральная аномалия конституции», «Лимфатико-гипопластическая аномалия конституции», «Перинатальная энцефалопатия», «Гипотрофия», «Паратрофия» и «Задержка темпов психомоторного развития», регистрировались у детей с острым бронхитом, примерно с одинаковой частотой (соответственно: 44,8 %, 31,0%, 17,24%, 37,9%, 13,8 %, 0%, 3,4%), как и у детей с неосложнённым течением пневмонии (соответственно: 51,2 %, 30,0 %, 13,9 %, 46,5 %, 16,3 %, 11,6 %, 4,6 %), то такой показатель, как «Переносимые эпизоды инфекционно-воспалительных заболеваний респираторной системы (> 5 раз за год)» в течение первых трёх лет жизни заметно превышал (58,6 %), хотя и не статистически значимо ($p > 0,05$), но характеризовался отчётливой тенденцией к повышению при сравнении с таковым показателем, установленным у больных с неосложнённым течением пневмонии (41,8 %).

Другой важный отличительный момент касается установления среди обследованных больных дошкольного и младшего школьного возраста с бронхитом тех или иных, уже сформировавшихся к этому возрасту, очагов хронической инфекции, таких как тонзиллит (13,8 %), фарингит (3,4 %), гайморит (3,4 %), средний отит (6,8 %), кариес зубов (17,2 %), что, оказалось, по ряду параметров заметно чаще, чем среди здоровых сверстников контрольной группы (4,3 %, 0%, 0%, 4,3 %, 13,0 %, соответственно).

Выяснилось также, что ещё одна особенность отмечена среди пациентов с острым бронхитом при выяснении анамнеза и анализа данных амбулаторной карты. Речь идёт о достаточно высоком показателе частоты регистрации тех или иных клинических проявлений атопии. По сути, у каждого пятого больного (6 обследуемых – 20,7 %) установили клинические признаки различных аллергических заболеваний и проявлений, таких как аллергический ринит, конъюнктивит, инсекталлергия, поствакцинальная реакция, лекарственная аллергия. Для сравнения в контрольной группе детей подобные отклонения наблюдались реже, суммарно в 13,0 % случаев.

Полученные сведения подчёркивают, что в развитии острого бронхита у обследуемых детей значительно большую негативную роль оказывают не причинно значимые факторы отягощённого перинатального анамнеза, что оказалось актуальным для детей раннего возраста с внебольничной, особенно осложнённой, пневмонией, а наличие сопутствующих очагов хронической инфекции и аллергически изменённого статуса.

Прежде чем приступить к описанию частоты встречаемости и к характеристике неврологических синдромов, установленных у группы пациентов с острым бронхитом, следует отметить, что на сегодня большинство исследователей [13], среди неблагоприятных вариантов исходов перинатального поражения ЦНС рассматривают органическое поражение ЦНС с тяжёлыми нарушениями моторики, которые могут сопровождаться дефектами интеллекта различной степени (в типичном случае – детский церебральный паралич), резидуальную церебральную органическую недостаточность и минимальную мозговую дисфункцию.

Резидуальная церебральная органическая недостаточность проявляется рассеянной очаговой и общей неврологической микросимптоматикой в виде стойкой умеренной внутричерепной гипертензии в стадии субкомпенсации, выраженных астено-вегетативных проявлений, психопато- и неврозоподобных состояний [13]. К данной группе относятся и отоневрологические нарушения у детей с перинатальным поражением ЦНС.

Минимальная мозговая дисфункция характеризуется различными клиническими проявлениями возрастной незрелости высших психических функций, обусловленными резидуальными состояниями после перенесённых мозговых нарушений [134]. Примечательно, что отмеченные симптомы становятся особенно явными в дошкольном и раннем школьном возрасте, проявляясь трудностями для детей в процессе обучения, снижением памяти и др.

В последующие возрастные периоды развития ребёнка, особенно в критические, под воздействием психоэмоциональных и физических нагрузок, выявляется отсроченная манифестация церебральных нарушений. Наиболее часто

у таких детей отмечается раннее формирование церебрастенического и астеновегетативного симптомокомплексов, лёгкая диффузная неврологическая симптоматика, умеренные сенсомоторные и речевые нарушения, расстройства восприятия, повышенная отвлекаемость, трудности поведения и обучения [134].

Следует также отметить, что дети, перенёсшие перинатальное поражение ЦНС, как в раннем, так и в дошкольном возрасте имеют значительно худшие показатели физического и психического развития, более высокий уровень соматической заболеваемости, чем их сверстники, родившиеся без отклонений в состоянии здоровья.

Среди основных вариантов последствий перинатального поражения ЦНС, наряду с полным выздоровлением, у детей отмечают возможную констатацию задержки психического, моторного или речевого развития, церебрастенического синдрома, развитие минимальной мозговой дисфункции в виде синдрома гиперактивности или дефицита внимания, невротических реакций, проявлений синдрома вегетативно-висцеральной дисфункции, а также диагностику эпилепсии, гидроцефалии, детского церебрального паралича [134].

С учётом анализа медицинской документации, свидетельствующих о ранее перенесённом у ряда детей дошкольного и младшего школьного возраста с острым бронхитом, перинатальном поражении ЦНС, изучения особенностей неврологического статуса и результатов дополнительных методов обследования установлено следующее.

У наблюдаемых нами пациентов с острым бронхитом, в т.ч., перенесших перинатальное поражение ЦНС, те или иные неврологические синдромы суммарно диагностированы в 10 случаях (34,5 %). Наиболее часто встречался церебрастенический синдром (у 4–13,7 %). Он проявлялся повышенной утомляемостью детей, снижением у них концентрации внимания, ухудшением памяти. Проявления церебрастенического синдрома негативно влияют на процессы обучения и воспитания таких детей. Интеллект у таких детей, как правило, сохранен, однако из-за сложностей в обучении заметно отставание в учёбе от сверстников, они недостаточно полно усваивают и запоминают учебный материал,

так как быстро утомляются. При консультировании детским неврологом были капризны, демонстрировали частые перепады настроения, были раздражительными, порой апатичными. У таких детей в карте истории развития ребёнка имелись указания на проведённые у них инструментальные методы исследования для исключения органических изменений в структурах мозга (МРТ, ЭЭГ). Практически все дети с установленным диагнозом церебрастенического синдрома периодически получали в амбулаторных условиях реабилитационную терапию (закаливающие мероприятия, массаж, рефлексотерапию, рекомендации по соблюдению ребёнком режима сна, отдыха, питания, ограничению использования компьютера и т.д.).

Ретроспективная оценка ситуации позволила связать наличие синдрома у больных с острым бронхитом с зарегистрированными у них отклонениями в перинатальном периоде. Имеется в виду патологическое течение беременности (угроза прерывания, гестозы I и II половины, хроническая фетоплацентарная недостаточность, внутриутробная инфекция, анемия и др., а также осложнённое течение родов, преждевременные роды, аномалии положения и предлежания плода, преждевременная отслойка плаценты, внутриутробная гипоксия и др.).

Перенесенные нейроинфекции, черепно-мозговые травмы, хирургическое вмешательство также могут негативно сказаться на формировании нервной системы ребёнка и созревании структур мозга.

Диагностика церебрастенического синдрома проводится детским неврологом, с консультацией психиатра или психолога. Прежде всего, необходимо установить причину развития синдрома, т.е. детально собрать анамнез ребёнка со слов матери.

Синдром вегетативно-висцеральной дисфункции диагностирован у 4 детей – 13,7 %, дефицита внимания с гиперактивностью - у 2–6,8 %. У одного пациента имело место минимально выраженное нарушение речевого развития (3,4 %). В трёх случаях констатировали проявления двух неврологических синдромов у одного больного.

Небезинтересным представлялось изучение у детей дошкольного и младшего школьного возраста с острым бронхитом, в т.ч. с указанием у ряда из них на перинатальное поражение ЦНС и имеющих функциональные нарушения неврологического статуса, определение маркера повреждения ткани головного мозга – нейронспецифической энолазы.

Выяснилось, что при исследовании содержания НСЕ среди детей с острым бронхитом, повышение, превышающее референсное значение активности фермента, обнаружено только у одного пациента с сопутствующим, по данным анамнеза, перинатальным поражением ЦНС, и не имеющего на момент обследования каких-либо отклонений в неврологическом статусе. Ещё в 20 случаях (68,9 %) маркер повреждения мозговой ткани не определялся, а 8 пациентов его значения соответствовали нормальным.

Подводя итоги, можно говорить о том, что у детей с острым бронхитом, в т.ч. с указанием у ряда из них на перинатальное поражение ЦНС, имеющиеся изменения неврологического статуса в виде проявлений церебрастенического синдрома, синдрома вегетативно-висцеральной дисфункции, дефицита внимания с гиперактивностью и минимально выраженного нарушения речевого развития не смогли оказать какого-либо, существенного негативного влияния на частоту возникновения основного заболевания и его осложнённого течения.

РАЗДЕЛ 4

ХАРАКТЕРИСТИКА МАРКЕРОВ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ПРИ НЕОСЛОЖНЕННОЙ И ОСЛОЖНЕННОЙ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ ПЕРВЫХ ЛЕТ ЖИЗНИ С ПЕРИНАТАЛЬНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ЦНС И ПРИ ОСТРОМ БРОНХИТЕ

4.1. Показатели эндогенной интоксикации при осложнённой и неосложнённой внебольничной пневмонии у детей раннего возраста с перинатальным поражением ЦНС

Интоксикация является одним из самых широко потребляемых в клинической практике терминов, которым пользуются в самых разнообразных отраслях медицинской практики. Прежде всего, это касается, наряду с токсикологией, хирургии, особенно гнойно-септической, различных заболеваний детского возраста, внутренней медицины, инфекционных заболеваний, интенсивной терапии [201].

Между тем, несмотря на очевидную сущность данного патологического процесса, до настоящего времени чёткое научное определение такого понятия исчерпывающе не сформулировано. Это обусловлено вполне объективными причинами, среди которых необходимо отметить чрезвычайное разнообразие токсических факторов, и, как следствие, большое разнообразие симптомов интоксикации, а также сложное взаимодействие между процессами токсинопродукции и детоксикации в условиях целостного организма. При этом немаловажное значение определяет преобладание неспецифических проявлений интоксикации в результате известной универсальности метаболических нарушений вследствие различных интоксикационных процессов [201].

Принимая во внимание цель настоящего исследования, направленную, прежде всего, на повышение качества диагностики и эффективности лечения

внебольничной пневмонии у детей раннего возраста с сопутствующим перинатальным поражением ЦНС и у детей с острым бронхитом, мы имели в виду непереносимое углубление знаний, касающихся отдельных, звеньев патогенеза заболеваний.

Одно из таких звеньев связано с закономерным развитием при инфекционно-воспалительном поражении лёгочной паренхимы и бронхов эндогенной интоксикации. В настоящее время рассматриваются веские аргументы, свидетельствующие о том, что, возникающий при этом синдром эндогенной интоксикации является отражением последствий нарушения иммунитета и противоинфекционной защиты, макро- и микроциркуляции, реологических свойств крови, газообмена и кислородного баланса, а также управления интеграцией этих процессов [201].

Известно, что токсическая агрессия сопровождается неспецифическим генерализованным ответом организма в виде синдрома эндогенной интоксикации и изменением нормального гомеостаза. В свою очередь эндогенная интоксикация оказывает выраженное негативное влияние на течение болезни и во многом определяет развитие полиорганной недостаточности [2; 3]. Примечательно, что наряду с учётом клинических проявлений эндогенная интоксикация характеризуется соответствующими биохимическими маркерами. Информация о состоянии метаболического гомеостаза не может считаться полной при отсутствии данных об уровне накопления в средах организма субстратов эндогенной интоксикации. Повреждающее действие, проникших во внутреннюю среду организма токсичных компонентов, в том числе продуктов естественного обмена в высоких концентрациях, нейтрализуют и регулируют, прежде всего, механизмы детоксикации. При этом детоксикация, по сути, – инаktivация и удаление повреждающих агентов из внутренней среды организма, может осуществляться различными путями. В частности, в виде экскреции в неизменённом виде через почки, желудочно-кишечный тракт, лёгкие; путём связывания с белками крови, а также посредством биотрансформации, которая эволюционно является более совершенным механизмом [4; 5].

Согласно современным воззрениям термин «синдром эндогенной интоксикации» широко используется в качестве одного из важных критериев, определяющих тяжесть больного ребёнка на основании учёта клинических и лабораторные проявлений патологического процесса, обусловленного воздействием на организм токсических веществ эндогенного и/или экзогенного происхождения [201].

В настоящее время синдром эндогенной интоксикации не без основания рассматривается с позиции процесса, протекающего в рамках синдрома системного (генерализованного) воспалительного ответа (systemic inflammatory response syndrome – SIRS).

Установлено, что перенапряжение адаптационных механизмов, срыв компенсации, несбалансированность реакций на биомолекулярном уровне ведут к структурно-метаболическим изменениям, служащим причиной развития нарушений гомеостаза в организме [201]. При этом многие вещества в условиях несбалансированной саморегуляции могут приобретать свойства эндотоксинов, не являясь таковыми при физиологической жизнедеятельности организма.

Показано, что эндотоксемия развивается при всех патологических состояниях, связанных с повышенным катаболизмом или блокадой детоксикационных систем организма.

Действие эндотоксинов на клеточные структуры разнообразно, а развивающаяся при этом разбалансировка иммунологических и различных метаболических процессов формирует условия для поддержания активности воспалительного процесса в паренхиме легкого и слизистой оболочке бронхов, с сопутствующими микроциркуляторными нарушениями.

Морфологическую основу интоксикации определяют субклеточные взаимодействия между токсином (лигандом) и рецептором, а также последующие изменения различных внутри- и внеклеточных регуляторных молекул. Следствием состоявшегося взаимодействия является изменение тех или иных биохимических процессов и нарушение функционального состояния тканей и органов. Естественно, что условием развития интоксикации, которую рассматривают как

динамический процесс, является доминирование процессов поступления токсинов извне или образования их внутри организма над возможностями систем детоксикации их элиминировать [4].

В настоящее время большинство исследователей полагает, что вещества низкой и средней молекулярной массы, представляющие собой вещества различной природы с молекулярной массой до 10 000 Да, рассматриваются как универсальные маркеры эндогенной интоксикации, а определение их концентрации в биологических средах организма является одним из наиболее информативных и доступных способов оценки выраженности эндогенной интоксикации [4].

В отечественной литературе обоснование констатации синдрома эндогенной интоксикации включает в себя проявления разнообразных по происхождению и степени выраженности патологических состояний, обусловленных избыточным накоплением в тканях и биологических жидкостях организма эндотоксических субстанций.

Среди компонентов эндогенной интоксикации, способных выступать в роли таких субстанций различают ряд категорий веществ. Прежде всего, это продукты нормального обмена веществ в высоких концентрациях (лактат, пируват, мочевины и др., вещества, избыточно образующиеся при грубых расстройствах метаболизма (кетоны, альдегиды, спирты, карбоновые кислоты и др., продукты распада клеток и тканей из очагов тканевой деструкции и/или из желудочно-кишечного тракта при нарушении барьерной функции мембран (липазы, лизосомальные ферменты, катионные белки, фенолы и др., активированные ферменты (лизосомальные, протеолитические, продукты активации калликреин-кининового каскада и ряд др.) [201].

Важной отличительной особенностью средне молекулярных пептидов исследователи считают их выраженную высокую биологическую активность. Накопление подобных пептидов является не только маркером эндоинтоксикации. В дальнейшем они усугубляют течение патологического процесса, приобретая роль вторичных токсинов, оказывая влияние на жизнедеятельность всех систем и

органов. При этом токсическое влияние на органы и ткани организма среднемолекулярных пептиды могут оказывать при накоплении в превышающих физиологических концентрациях [201].

Установлено, что отдельные компоненты среднемолекулярного пула веществ участвуют в развитии иммунодепрессии, обладают нейротоксической активностью, оказывают ингибирующее действие на эритропоэз, биосинтез белка, тканевое дыхание, изменяют проницаемость мембран, нарушают натрий-калиевый баланс, процессы транспорта аминокислот, выведения креатинина, усиливают перекисное окисление липидов в тканях, оказывают цитотоксическое действие, вызывают нарушение микроциркуляции [201].

Среди механизмов возникновения эндогенной интоксикации различают, во-первых, – продукционный, или обменный, что обусловлено избыточной продукцией эндогенных токсических субстанций. Названный механизм характерен для разлитого перитонита, острого пневмонического процесса и др. Во-вторых, – резорбционный, когда происходит резорбция токсических веществ из ограниченного очага инфекции, например, при распаде тканей, что может иметь место при абсцессах, в т.ч. легких, кишечной непроходимости, флегмоне мягких тканей и т.д. В-третьих, – реперфузионный, при котором в системный кровоток поступают вещества, накопившиеся в длительно ишемизированных тканях, а также выделившиеся из клеток этих тканей при их повреждении активным кислородом и избытком свободных радикалов на фоне несостоятельности антиоксидантной защиты. Подобный механизм наблюдается у больных с шоком, реперфузионным синдромом и др. В-четвертых, – ретенционный, когда накопление эндогенных токсических продуктов происходит в результате нарушения их выведения естественными органами детоксикации, например, при острой почечной и печёночной недостаточности. Наконец, – инфекционный, который возникает в результате поступления микроорганизмов, продуктов их обмена и распада из очага инвазивной инфекции или путём транслокации из извращённо контаминированного желудочно-кишечного тракта.

С современных позиций выделяют также фазы развития синдрома эндогенной интоксикации. К ним относят фазы, которые определяются как «компенсаторная», «накопления токсических продуктов», или неполной компенсации, «временной декомпенсации систем и органов детоксикации», «мембранной несостоятельности», «необратимой декомпенсации функции органов и систем» и «терминальная».

В последние годы пневмонию, наряду с сепсисом, перитонитом, сопровождающихся тканевой деструкцией, выраженной гипоксией тканей и др., не без оснований рассматривают как одно из проявлений синдрома системного (генерализованного) воспалительного ответа или синдрома эндогенной интоксикации [29; 108; 180; 201; 220].

Согласно современным воззрениям под синдром системного воспалительного ответа понимают патологическое состояние, в основе которого лежит поражение органов и систем организма, характеризующееся накоплением в тканях и биологических жидкостях продуктов нормального или нарушенного обмена веществ и эндогенных токсичных субстанций [8; 33; 68; 201]. При этом основными патологическими механизмами развития (СЭИ) являются токсемия, тканевая гипоксия, угнетение функции собственных детоксицирующих и защитных систем организма.

В случае декомпенсации защитных и регуляторных систем происходит накопление эндогенных токсинов в организме с параллельным проникновением токсичных продуктов в неизменённые клетки, с последовательным нарушением внутриклеточного обмена, повреждением биологических мембран и цитолизом. Подобные процессы обуславливают появление аутоантигенов и патологических метаболитов [33; 68; 108; 220].

Как отмечено в литературном обзоре (подраздел 1.3), при патологических процессах в организме, в качестве универсальных биохимических маркеров СЭИ, отражающих в стадии накопления токсинов, как уровень энергодефицита, так и недостатка кислорода, нами у детей с осложнённой и неосложнённой пневмонией

изучено содержание средне молекулярных пептидов (СМП) и молочной кислоты (МК).

Приступая к оценке средних величин, отражающих уровень СМП у обследованных больных, следует отметить рефератный интервал и параметры значений, соответствующие умеренной (1–2 г/л) и высокой (> 2 г/л) степени отклонения показателя.

Частота регистрации нарушенных показателей содержания СМП в плазме у детей в разгар осложнённой и неосложнённой внебольничной пневмонии представлен в Таблице 4.1.

Табличные материалы свидетельствуют, что умеренная степень нарушения показателя СМП преобладала (83,7 %) у детей с неосложнённой ВП. Только у 7 из 43 больных этой группы зарегистрированы показатели СМП, отражающие высокую степень нарушения, что составило 16,3 % ($p \leq 0,001$).

Таблица 4.1 – Исходная частота нарушенных показателей уровня средне молекулярных пептидов в плазме у обследованных детей

Группы обследованных детей	Умеренная степень нарушения		Высокая степень нарушения	
	абс.	%	абс.	%
Дети с осложнённой пневмонией (n=44)	16	36,4	28	63,6
Дети с неосложнённой пневмонией (n=43)	36	83,7 $p \leq 0,001$ $p_1 \leq 0,001$	7	16,3 $p \leq 0,05$ $p_1 \leq 0,001$
Дети здоровые (контрольная группа), n=23	0	0	0	0

Примечание: p – по отношению к нормативу; p1 - по отношению к показателю детей с осложнённой пневмонией

Напротив, среди пациентов, у которых пневмония характеризовалась тяжёлым, осложнённым течением установлены показатели, соответствующих параметрам высокой степени нарушения (> 2 г/л). Такие значения установлены у 28 из 44 детей основной группы (63,6 %; $p \leq 0,001$). В остальных 16 случаях (36,4 %) имели место показатели, соответствующие умеренной степени нарушения.

Конкретные средние значения исходного содержания средне молекулярных пептидов в плазме крови у детей с внебольничной пневмонией отражены в Таблице 4.2.

Как следует из Таблицы 4.2, у больных с неосложнённой пневмонией установлено увеличение содержания СМП в сравнении с нормативом в 3 раза ($p \leq 0,001$), а осложнённой пневмонией в 4,3 раза ($p \leq 0,001$).

Таблица 4.2 – Показатели исходного содержания средне молекулярных пептидов в плазме у детей с внебольничной пневмонией ($M \pm m$)

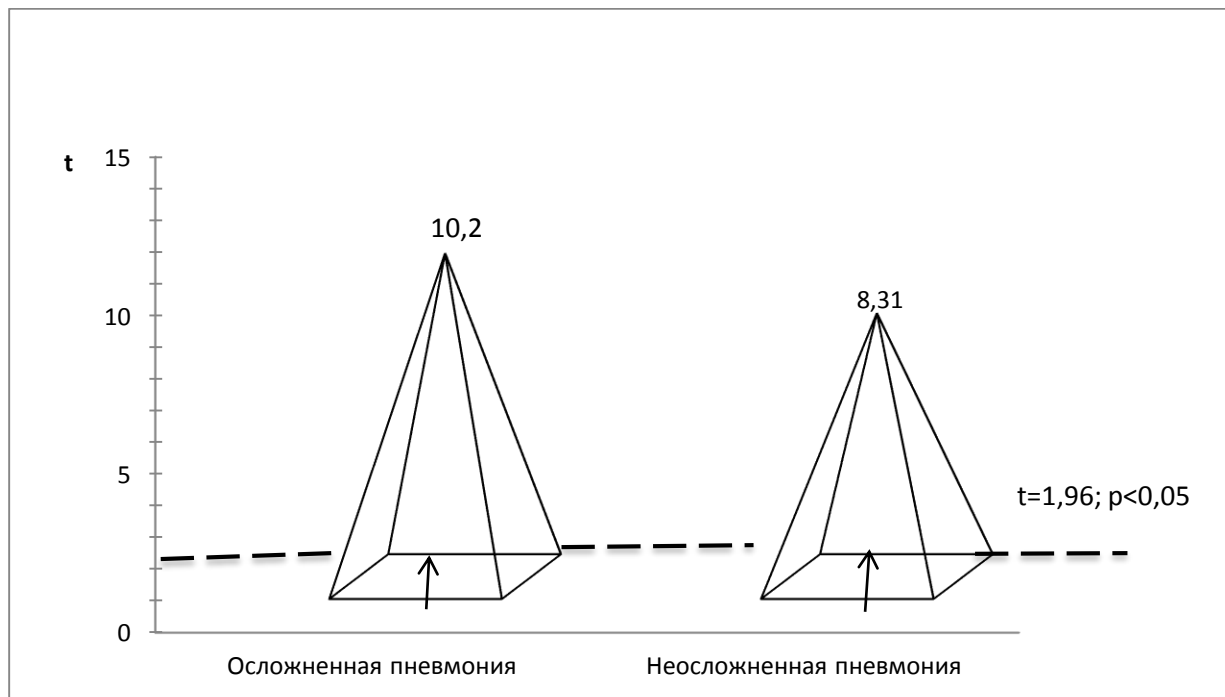
Группы обследованных детей	Средне молекулярные пептиды (г/л)
Дети с осложнённой пневмонией (n=44)	$2,34 \pm 0,17$ $p \leq 0,001$
Дети с неосложнённой пневмонией (n=43)	$1,62 \pm 0,12$ $p \leq 0,001$ $p_1 \leq 0,001$
Дети здоровые (контрольная группа), n=23	$0,54 \pm 0,05$

Примечание: p – по отношению к нормативу; p_1 – по отношению к показателю детей с осложнённой пневмонией

Для определения степени отклонения от норматива значений СМП в группах был использован нормированный показатель – t-критерий [57].

Как следует из Рисунка 4.1, у больных с осложнённой пневмонией установлено очень выраженное ($t \geq 10,0$) увеличение уровня СМП ($t \geq 10,2$; $p \leq 0,001$), а у больных неосложнённой пневмонией выраженное ($t \geq 6,0$) увеличение

их уровня ($t \geq 8,31$; $p \leq 0,001$). Из этого следует, что у больных осложнённой пневмонией отмечается более значимое (в 1,23 раза; $p < 0,001$) накопление токсинов по сравнению с детьми с неосложнённой пневмонией.



Примечание: ↑ – увеличение

Рисунок 4.1 – Степень отклонения от норматива содержания СМП в плазме больных внебольничной пневмонией

Исследование содержания лактата в крови у обследованных детей с ВП свидетельствовало об отчётливых нарушениях его допустимого содержания. При этом следует заметить, что референтный интервал, определяющий нормальное значение МК составляет от 0,50 ммоль/л до 2,20 ммоль/л.

Согласно данным таблицы 4.3, во всех случаях у больных обнаружены показатели, превышающие референтные значения, в том числе: с умеренной (от 2,21 ммоль/л до 2,70 ммоль/л) или с высокой (от 2,71 ммоль/л и $>$ ммоль/л) степенью нарушения содержания лактата.

Таблица 4.3 – Исходная частота регистрации нарушенных показателей содержания лактата в крови у обследованных детей

Группы обследованных детей	Умеренная степень нарушения		Высокая степень нарушения	
	абс.	%	абс.	%
Дети с осложнённой пневмонией (n=44)	12	27,2 $p \leq 0,001$	32	72,7 $p \leq 0,001$
Дети с неосложнённой пневмонией (n=43)	39	90,7 $p \leq 0,001$ $p_1 \leq 0,001$	4	9,3 $p \leq 0,05$ $p_1 \leq 0,001$
Дети здоровые (контрольная группа), n=23	0	0	0	0

Примечание: p – по отношению к контролю; p_1 – по отношению к осложнённой пневмонии

Важно заметить, что более высокие значения МК установлены среди детей основной группы, у которых наблюдалось преимущественно тяжёлое течение ВП с осложнениями, в т.ч. с гнойными, в виде плеврита, абсцессов. Так, из 44 больных этой группы высокая степень содержания лактата зарегистрирована примерно у 2/3, составив 72,7 %. В то же время из числа 43 пациентов с неосложнённой внебольничной пневмонией (НВП) высокие значения лактата имели место только в 4 случаях (9,3 %; $p \leq 0,001$), т.е. встречались у каждого 10 больного. Во всех остальных случаях (90,7 %) констатированы умеренные показатели содержания лактата со средним значением $2,38 \pm 0,66$ ммоль/л.

При конкретном рассмотрении значений содержания МК у детей с осложнённым и неосложнённым течением ВП (Таблица 4.4), выяснилось, что средний показатель содержания лактата в крови у детей I группы составил $2,78 \pm 0,26$ ммоль/л.

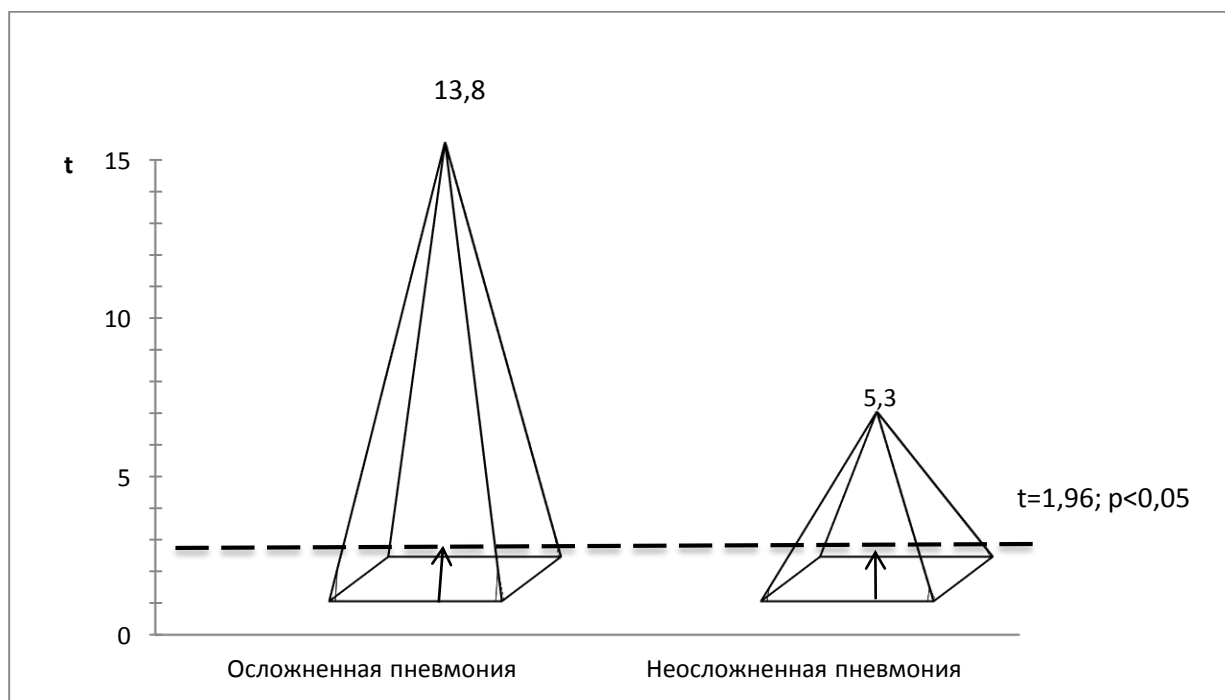
Данный показатель оказался статистически существенно выше ($p \leq 0,001$), не только по сравнению с соответствующим показателем детей контрольной группы ($0,65 \pm 0,06$ ммоль/л), но и по отношению к показателю, установленному у больных с неосложненной пневмонией ($1,46 \pm 0,14$ ммоль/л; $p \leq 0,001$).

Таблица 4.4 – Показатели исходного содержания молочной кислоты у детей с внебольничной пневмонией ($M \pm m$)

Группы обследованных детей	Молочная кислота(ммоль/л)
Дети с осложнённой пневмонией (n=44)	$2,78 \pm 0,26$ $p \leq 0,001$
Дети с неосложнённой пневмонией (n=43)	$1,46 \pm 0,14$ $p \leq 0,001$ $p_1 \leq 0,001$
Дети здоровые (контрольная группа), n=23	$0,65 \pm 0,06$

Что касается степени отклонения от норматива уровня лактата (Рисунок 4.2), то у больных осложненной пневмонией выявлено очень выраженное ($t \geq 13,8$; $p \leq 0,001$) увеличение уровня лактата, а у детей с неосложненной пневмонией – умеренное ($t \geq 5,3$; $p \leq 0,001$) его увеличение (Рисунок 4.2). При этом значимость увеличения лактата в плазме больных осложнённой пневмонией в 2,6 раза ($p \leq 0,001$) превышала данный показатель у детей с неосложнённым течением пневмонии.

Таким образом, между степенью тяжести пневмонического процесса, определяющегося наличием деструктивных гнойных осложнений, выраженностью основных клинических проявлений (дыхательная и сердечно-сосудистая недостаточность), с одной стороны, и содержанием СМП плазме и лактата в крови – с другой, определяется прямая связь. При этом более высокое содержание СМП и молочной кислоты отмечается у детей с осложнённым течением пневмонии и с большей частотой регистрации у них признаков перинатального поражения ЦНС.



Примечание: ↑ – увеличение

Рисунок 4.2 – Степень отклонения от норматива содержания лактата в крови больных внебольничной пневмонией

Полученные результаты исследования мы проанализировали с таковыми, установленными другими авторами по данному вопросу. В частности, Кузьмина Н.В. [59], изучая маркеры эндогенной интоксикации у детей также в возрасте до 3 лет с острой и хронической бронхолёгочной патологией, установила, что при острой пневмонии уровень веществ низкой и средней молекулярной массы, олигопептидов, а также индекс интоксикации находились в зависимости от объёма поражённой лёгочной ткани. Так, в остром периоде пневмонического процесса все показатели отличались от нормальных значений. В частности это касалось уровня веществ низкой и средней молекулярной массы в плазме ($14,4 \pm 0,54$ у.е., $p < 0,001$), катаболического пула ($5,9 \pm 0,55$ у.е., $p < 0,05$), а также уровня веществ низкой и средней молекулярной массы эритроцитов ($29,8 \pm 1,02$ у.е., $p < 0,01$), мочи ($37,5 \pm 2,36$ у.е., $p < 0,001$). При этом коэффициент, отражающий элиминацию веществ низкой и средней молекулярной массы почками равнялся $0,86 \pm 0,57$, что,

по мнению автора, свидетельствовало о максимально интенсивной элиминации этих веществ (норма – $0,57 \pm 0,03$). В период обострения концентрация олигопептидов по всем параметрам оценена автором как высокая (в плазме – $40,8 \pm 1,91$ мг / 100 мл; на эритроцитах – $71,6 \pm 1,73$ мг / 100 мл; в моче – $624 \pm 39,1$ мг / 100мл, $p < 0,001$). В период ремиссии уровень олигопептидов плазмы, эритроцитов и мочи снижался, причём с сохранением статистически значимого отличия от нормы ($36,4 \pm 1,63$; $68,1 \pm 1,56$; $628 \pm 62,4$ мг / 100 мл, соответственно, $p < 0,01$). Коэффициент, отражающий способность элиминации олигопептидов почками составил $5,65 \pm 0,46$, что соответствовало хорошей элиминационной функции, т.к. нормальные значения показателя равняются $4,16 \pm 0,1$.

При оценке индексов интоксикации, которые дают представление о комплексной оценке эндогенной интоксикации выяснилось, что в острый период все изучаемые индексы интоксикации статистически существенно отличаются от нормы. В частности это касалось среднего значения индекса интоксикации плазмы ($557 \pm 41,5$ у.е., $p < 0,001$), индекса эндогенной интоксикации (2704 ± 102 у.е., $p < 0,001$), а также индекса интоксикации эритроцитов (2186 ± 100 у.е., $p < 0,001$) и индекса интоксикации мочи (24627 ± 1255 у.е., $p < 0,001$). В то же время, в период ремиссии оставались высокими значения индекса интоксикации плазмы ($432 \pm 43,9$ у.е., $p < 0,01$), индекса интоксикации мочи (5340 ± 1260 у.е., $p < 0,01$) и индекс эндогенной интоксикации ($2072 \pm 95,9$ у.е., $p < 0,01$). Только средняя величина индекса интоксикации эритроцитов снизилась ($1635 \pm 69,0$ у.е.) и уже не отличалась от нормальных значений.

Представляются важным, что Кузьминой Н.В. [59], в группе больных, где очаги инфильтрации располагались в пределах 1 сегмента легкого, уровень веществ низкой и средней молекулярной массы плазмы оказался выше нормы в 1,4 раза, а в случаях, где воспалительной инфильтрацией было затронуто 2 и более сегментов – в 1,8 раза.

Автор делает вывод о том, что наиболее выраженные изменения показателей эндогенной интоксикации оказались характерными у детей при остром воспалении

лёгких и при бронхиальной астме в случае наличия лёгочных осложнений в виде пневмонии.

Кроме того, результаты нашего исследования в полной мере совпадают с выводами других выполненных научных работ, в которых также установлено повышение уровня лактата, в частности, при острой и хронической сердечной недостаточности, хронических бронхолёгочных заболеваниях, синдроме гипервентиляции, врождённых метаболических нарушениях, инфекциях, почечной недостаточности и др. [59; 60]. При этом особый научно-практический интерес представляют данные о значении уровня лактата в качестве прогностического признака неблагоприятного исхода при пневмонии у детей [234; 270; 288; 301]. Исследователями установлено, что, во-первых, – повышение уровня лактата происходит раньше, чем изменения других клинических и лабораторных показателей, а во-вторых, – определяется прямая корреляция между уровнем лактата крови у больных в критическом состоянии и показателем летальности.

В этом свете безусловный научно-практический интерес представляет исследование Ramakrishna B. et al. [301], выполненное у детей с пневмонией. Авторы определяли, является ли уровень лактата в крови, измеренный во время поступления в больницу, прогнозируемым исходом у детей, и оценить факторы, связанные с высокими концентрациями лактата в крови при пневмонии. Было установлено, что среди 233 детей с пневмонией средняя концентрация лактата в сыворотке крови составила 2,7 ммоль / л (IQR 1,8–4,4 ммоль / л). 77 детей (33 %) имели концентрацию лактата 2,1–4,0 ммоль / л, а 72 (31 %) имели концентрацию лактата > 4,0 ммоль / л. 92 % умерших детей (23 / 25) имели лактат > 2,0 ммоль / л на момент поступления в больницу. Констатировано 10 смертей (13 %) среди 77 детей с концентрацией лактата в сыворотке 2,1–4,0 ммоль / л; и 13 смертей (18 %) из 72 детей с лактатом > 4,0 ммоль / л. Относительный риск смерти, если уровень лактата был выше 2 ммоль / л, составлял 7,48 (1,72–32,6); чувствительность 0,92, специфичность 0,39, положительное прогностическое значение 0,15, отрицательное прогностическое значение 0,98. Многовариантный анализ показал,

что гипоксемия, гиперлактатемия и возраст ≤ 12 месяцев были независимыми факторами риска смерти от пневмонии. Таким образом, используемый в сочетании с клиническими факторами риска и пульсовой оксиметрией для измерения насыщения кислородом, показатель уровня лактата играет важную роль в выявлении наиболее тяжёлых детей с пневмонией.

В другом ретроспективном наблюдательном исследовании, выполненном при оценивании прогностической значимости исходного уровня лактата, определяемого в течение 24 часов после поступления в отделение интенсивной терапии у пациентов с тяжёлой пневмонией, выяснилось также, что подобная методика имеет значительную независимую прогностическую ценность [211].

Рассматривая итоги раздела с позиции патогенеза, выявленного, прежде всего, у обследованных детей с осложнённым течением пневмонии и сопутствующими проявлениями перинатального поражения ЦНС, синдрома эндогенной интоксикации, следует предположить, что первичные процессы повреждения в клетках связаны с изменением свойств ее мембран, с последовательным нарушением внутриклеточного гомеостаза. Именно этим, по мнению исследователей, обусловлен естественный, в подобных условиях, выход продуктов нарушенного метаболизма, по сути первичных токсинов и начало процесса местного повреждения [211]. Возникающие при этом нарушения физико-химического состояния межклеточного вещества ведут к расстройству процессов фильтрации и адсорбции, увеличение интерстициального пространства, гипоксии, нарушению гуморальной и нервной регуляции клетки [211].

Происходящие расстройства внутриклеточного гомеостаза, усугубляются сопутствующим выделением большого количества патологических метаболитов, причём с несоответствием между скоростью их накопления и скоростью элиминации. В итоге это приводит к накоплению в тканях и жидкостных секторах продуктов клеточного распада, пирогенов, нейромедиаторов, свободных радикалов, а также других биологически активных веществ различного типа [211].

В последующем происходит активный процесс гуморального перемещения токсических веществ из шокового органа с током крови и лимфы по всему

организму и дистанционное поражение органов и тканей. Развитие и прогрессирование ЭИ во многом обусловлено несоответствием между образованием токсических субстанций, и способностью органов (лёгкие, печень, почки, ЖКТ, кожа, система иммунологического надзора, входящих в функциональную систему детоксикации), их трансформировать, нейтрализовать и элиминировать. В момент чрезмерного накопления вторичных токсинов происходит декомпенсация, которая сопровождается структурно-метаболическими нарушениями в органах и системах организма и, таким образом процесс из местного переходит в общий. И, таким образом, процесс приобретает сложный и, независимо от причины интоксикации, системный характер.

В целом исследование показало, что определение уровня среднемолекулярных пептидов и содержания молочной кислоты целесообразно использовать в качестве важных диагностических критериев оценки тяжести течения и прогноза пневмонического процесса у детей.

4.2. Состояние эндогенной интоксикации при остром бронхите у детей дошкольного и раннего школьного возраста

Дети с острым бронхитом поступали, как правило, в среднетяжёлом состоянии (97,4 %), чаще в связи с предположением о пневмонии.

Изучение частоты регистрации нарушенных показателей содержания СМП в плазме у детей с острым бронхитом (Таблица 4.5) свидетельствует о том, что у них преобладала умеренная степень нарушения. Она зарегистрирована в 68,9 % случаев. Только у одного больного (3,4 %) с ОБ отмечена высокая степень нарушенного показателя СМП. Примерно у каждого третьего пациента (27,6 %) показатель уровня средне молекулярных пептидов в плазме крови имел нормальные значения.

**Таблица 4.5 – Исходная частота нарушенных показателей уровня
средне молекулярных пептидов в плазме обследованных детей с ОБ**

Группы обследованных детей	Нормальные значения		Умеренная степень нарушения		Высокая степень нарушения	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Дети с острым бронхитом (n = 29)	8	27,6	20	69,0	1	3,4
Дети здоровые (контрольная группа), n = 23	23	100	0	0	0	0

Анализ конкретных средних значений исходного содержания СМП в плазме крови у детей с ОБ в сопоставлении с показателем больных с ОВП и НВП (Таблица 4.6), показывает, что при остром бронхите меньше чем в 2 раза при неосложненном течении воспалении лёгких регистрируется повышенное содержание СМП в сравнении с нормативом ($p \leq 0,01$), а при осложнённой пневмонии в 3 раза ($p \leq 0,001$). При этом показатели СМП в группе больных с острым бронхитом статистически значимо не отличались от соответствующего показателя детей контрольной группы ($p \geq 0,05$).

Таким образом, у детей с острым бронхитом, в отличие от больных раннего возраста с внебольничной пневмонией, сколько-нибудь выраженные, прежде всего, биохимические критерии синдрома эндогенной интоксикации установлены не были. Полученные результаты, вероятно, объясняются мало нарушенным состоянием таких больных, отсутствием каких-либо осложнений, признаков дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности.

Таблица 4.6 – Показатели исходного содержания средне молекулярных пептидов в плазме у обследуемых больных ($M \pm m$)

Группы обследованных детей	Средне молекулярные пептиды (г/л)
Дети с острым бронхитом (n = 29)	$0,78 \pm 0,14$
Дети с осложнённой пневмонией (n = 44)	$2,34 \pm 0,17$ $p \leq 0,001$
Дети с неосложнённой пневмонией (n = 43)	$1,62 \pm 0,12$ $p \leq 0,001$ $p_1 \leq 0,001$
Дети здоровые (контрольная группа), n = 23	$0,54 \pm 0,05$

Примечание: p – по отношению к показателю контрольной группы и детей с острым бронхитом и с неосложнённой пневмонией;

p_1 – по отношению к показателю детей с осложнённой пневмонией

В целом, резюмируя результаты данного раздела собственных исследований, следует констатировать, что осложнённое и неосложнённое течение внебольничной пневмонии у детей раннего возраста, особенно с сопутствующим перинатальным поражением ЦНС, закономерно, статистически значимо, сопровождаются развитием эндогенной интоксикации, выраженность которой определяется тяжестью процесса, обусловленного наличием интоксикации и преимущественного гнойными осложнениями.

В свою очередь у детей с острым бронхитом, выраженные признаки, свидетельствующие о наличии синдрома эндогенной интоксикации не установлены. Полученные результаты, вероятно, объясняются мало нарушенным состоянием таких больных, отсутствием осложнений, проявлений дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности др.

Также необходимо отметить, что полученные результаты исследования позволяют рассматривать определение уровня СМП и молочной кислоты в

качестве важных критериев оценки тяжести течения и прогноза воспалительного процесса при пневмонии.

РАЗДЕЛ 5

СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА И ПРИ ОСТРОМ БРОНХИТЕ

5.1. Состояние сердечно-сосудистой системы при внебольничной пневмонии у детей первых лет жизни с перинатальным поражением ЦНС

На протяжении последних лет инфекционно-воспалительные заболевания органов дыхания (ИВЗ ОД) занимают одно из первых мест в структуре бронхолёгочной патологии детского возраста.

Несмотря на безусловные достижения современной педиатрии, связанные с использованием высокоэффективных, прежде всего, ингибитор-защищённых антибактериальных препаратов, ВП остаётся наиболее распространённым и жизнеугрожающим заболеванием [45; 94; 257; 273; 276; 277; 278; 279; 293; 316; 319; 293].

Общеизвестно что сердечно-сосудистая система является важным звеном в процессе адаптации детей раннего возраста и может служить индикатором функционального состояния регуляторных механизмов. При этом вегетативная нервная система обеспечивает регуляцию гомеостаза и адаптивных процессов организма. Анализ структуры сердечного ритма позволяет качественно и количественно оценить уровень этой регуляции. Ряд вопросов становления синусового ритма, функционального состояния кровообращения в постнатальном периоде и в периоде раннего детства остаются недостаточно изученными, особенно у детей с пневмонией и сопутствующим ПП ЦНС. Изучение кардиоритма привлекает все большее внимание исследователей и практических врачей из-за их высокой информативности и прогностической значимости. Более того, это тесно связано с функциональным состоянием организма, метаболическим и нейровегетативным обеспечением, с особенностями экзо- и эндогенных влияний

на энергетические процессы тканевого метаболизма [16]. Энергетическая компонента представляет совокупность элементов организма (структурная, функциональная), которая преобразует энергетическое вещество в энергию.

Принимая во внимание установленную тесную морфологическую и функциональную взаимосвязь респираторной системы с сердечно-сосудистой системой, рассмотрение вопросов патогенеза изучаемых нами пневмонии и острого бронхита нельзя считать полным без клинико-инструментальной характеристики сердечно-сосудистой системы при названных заболеваниях. При этом следует учитывать возможность самых разнообразных проявлений расстройств сердечно-сосудистой системы, а, значит, и определённые диагностические трудности при остром пневмоническом процессе, особенно у детей раннего возраста [6; 31; 54; 82; 83; 92]. В этой связи исследование сердечно-сосудистой системы и, в частности, функциональной способности миокарда при ВП и ОБ у детей с сопутствующим ПП ЦНС представляется чрезвычайно важным [6; 200].

Общеизвестно, что функциональное единство системы кровообращения и респираторной системы обеспечивает доставку кислорода к тканям и выведение избытка углекислоты. При этом упомянутое морфофункциональное сходство и тесная взаимосвязь органов дыхания и сердечно-сосудистой системы в условиях интоксикации, гипоксии, гипоксемии, метаболических нарушений объясняет возможность в кратчайшие сроки развития недостаточности кровообращения и, связанного с ней, крайне неблагоприятным исходом [82; 260; 293].

Поэтому функциональная диагностика ранних кардиальных нарушений, наряду с оценкой объективного статуса сердечно-сосудистой системы (осмотр, пальпация, перкуссия, аускультация), дополнительных методов исследования (рентгенисследование, ЭКГ, ЭхоКГ, ДЭхоКГ) при ВП и остром бронхите у детей рассматривается как актуальная задача практического врача [19; 48; 83; 197; 222; 264]. В первую очередь это необходимо для определения лечебной тактики и предупреждения возможных кардиальных осложнений и обеспечения успешного прогноза основного заболевания [222; 264]. В своём исследовании Ашурова Д.Т. [11], на основании выявленной корреляционной взаимосвязи клинических и

биохимических показателей, отметила, что у детей при острой пневмонии наличие респираторных и кардиологических симптомов подчёркивает высокий риск развития кардита.

В связи с этим целью нашего исследования было определение особенностей сердечной деятельности и нормальных возрастных диапазонов эхокардиографических показателей у здоровых детей первого года жизни для использования в практической педиатрии.

Установлено, что именно при тяжёлой форме ВП, протекающей с явлениями дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности в значительной мере проявляется морфофункциональная несостоятельность сердечно-сосудистой системы [82]. В этой связи совершенно очевидно, что современные подходы к терапии ВП не могут осуществляться без учёта сведений, отражающих функциональное состояние правых отделов сердца, сократимости миокарда, клапанной гемодинамики и др. [82].

Примечательно, что на сегодня характеристике изменений показателей лёгочного и системного кровообращения и их динамике при ВП у детей раннего возраста посвящены единичные исследования [82]. Более того в специальной литературе не встречаются работы подобного характера при пневмонии у детей первых лет жизни с перинатальным поражением ЦНС (ПП ЦНС). В этой связи, в данном разделе рассмотрены результаты исследования клинико-электрокардиографических и эхокардиографических особенностей сердечной деятельности при ВП у детей первых лет жизни, в т.ч. с признаками перинатального поражения ЦНС, а также у детей дошкольного и младшего школьного возраста с острым бронхитом.

С этой целью нами использованы упомянутые высоко информативные, неинвазивные методы исследования, позволяющие выполнить объективную оценку морфофункционального состояния сердечной деятельности у обследуемых больных [19; 28; 48; 197; 264]. В частности, морфометрические характеристики сердца, показатели центральной и периферической гемодинамики определяли с помощью одно – и двухмерной эхокардиографии (Эхо-КГ), импульсной ДЭхоКГ.

Патологическое воздействие на сердечно-сосудистую систему оказывают такие обстоятельства, как гипоксия, воспалительный процесс, а также факторы патогенности инфекционного агента. Чем длительней кислородная недостаточность, тем значительней снижение количества энергетических ресурсов кардиомиоцитов, в результате чего поддержка необходимого обмена энергии и веществ представляется для миокарда невозможной. Таким образом, гипоксическое повреждение клеток проводящей системы сердца может быть причиной нарушений сердечного ритма [76]. Перекисное окисление липидов (ПОЛ) всегда сопровождает воспалительный процесс, что приводит к дезорганизации функциональной активности всех клеток. Наряду с этим, конечные продукты ПОЛ характеризуются аритмогенным эффектом, что может быть причиной ненормальной реакции ССС, которая проявляется синусовой тахикардией [6]. Инфекционные агенты вызывают целый комплекс патоморфологических изменений в сердечно-сосудистой системе, имеющий очаговый характер.

При изучении патоморфологических характеристик сердца у детей, умерших от острой пневмонии Исраиловой Н.А. [62], проанализированы результаты 78 аутопсий детей, умерших от острой пневмонии. При этом, в работе использованы гистологический, бактериологический и иммунофлуоресцентный методы исследования. Гистологическому, вирусологическому и бактериологическому исследованиям подвергнуто 260 образцов внутренних органов умерших детей до 1 года жизни. Результаты и их обсуждение. Установлено, что при вирусной пневмонии поражение имело токсический и дисциркуляторный характер и проявлялось в основном поражением микрососудов в виде эндоартериита, эндотелиоза и тромбообразования. При присоединении бактериальной инфекции инфекционный процесс проявился формированием очагов лейкоцитарной инфильтрации с диффузным васкулитом, перилейкоцитарным некрозом и деструкцией кардиомиоцитов, которые преимущественно локализовались в субэпикардиальных зонах миокарда. Обнаруживались также в этой зоне септические очаги в интерстиции миокарда и в периваскулярной зоне. Подобного

характера септические очаги характеризуются поражением сосудов в виде острого васкулита и признаками тромбообразования.

Установлено, что на фоне острого воспалительного процесса лёгочной ткани в организме развиваются нарушения клеточного энергетического обмена [81]. Как известно, энергодефицитные состояния, сопутствующие ВП, в современных условиях являются одной из актуальных проблем педиатрии [80; 81; 82; 158; 159]. Развитие подобных нарушений вызывает дисфункцию ряда органов и систем, в первую очередь сердечно-сосудистой [256; 265; 282; 293]. В ряде исследовательских работ убедительно показано, что, чем более длительно и выражено проявляет себя кислородная недостаточность, тем значительнее происходит снижение количества энергетических ресурсов кардиомиоцитов с последовательной невозможностью полноценной поддержки необходимого обмена энергии [81]. В подобных условиях сочетанное, в первую очередь гипоксическое повреждение клеток проводящей системы сердца, может явиться причиной нарушений сердечного ритма [293].

При обследовании 87 детей в возрасте от 6 месяцев до 3 лет с внебольничной пневмонией (ВП) и сопутствующим ПП ЦНС. Все больные распределены на 2 группы. В состав I группы (основной) вошли 44 детей (56,6 %) с осложнённым течением ВП. II группа (сравнения) состояла из 43 больных (49,4 %) с неосложнённым течением пневмонии (Таблица 5.1).

Как отмечалось в подразделе «Общая характеристика больных» при объективном обследовании сердечно-сосудистой системы у всех детей с ВП установлены различной степени выраженности учащение числа сердечных сокращений и приглушённость сердечных тонов. Кроме того, у 11 пациентов из 87, что соответствовало 12,6 %, клинически, в подавляющем большинстве случаев (у 10 из 11 – 90,9 %) преимущественно среди больных с осложнённым течением основного заболевания клинически были зарегистрированы экстрасистолы, свидетельствующие о нарушениях процессов возбудимости.

Таблица 5.1 – Распределение детей с внебольничной пневмонией и острым бронхитом в зависимости от возраста

Возраст обследованных	Нозологическая форма		Итого
	Внебольничная пневмония (n=87)	Острый бронхит (n=29)	
6 мес. – 12 мес.	19	-	19
1 год – 2 года	35	-	35
2 года – 3 года	33	-	33
6 лет – 8 лет	-	6	6
8 лет – 10 лет	-	12	12
10 лет – 12 лет	-	11	11
Всего:	87	29	116

Однако локализация эктопического очага не была установлена ввиду невозможности в период обследования у детей первых лет жизни параллельного выполнения холтеровского мониторинга.

Анализ полученных данных показал, что наиболее частыми и стойкими изменениями на ЭКГ, у детей с ВП, являются нарушения ритма с явным преобладанием тахикардии, степень которой зависела от тяжести пневмонического процесса. Частота сердечных сокращений у обследуемых больных колебалась от умеренно выраженной (с увеличением пульса на 20–30 ударов в минуту по сравнению с возрастной нормой), до резко выраженной (учащением сердцебиений на 40–50 ударов в минуту). Установленные изменения, более вероятно, обусловлены дисфункцией автоматизма проводящей системы ввиду токсического влияния вирусной, вирусно-бактериальной флоры вызывающих острое воспаление лёгких, а также гипоксией, вызванной дыхательной недостаточностью [197].

Наряду с этим, другим, по частоте регистрации ЭКГ-признаком вовлечения в процесс сердца у детей с ВП явилась синусовая аритмия. Последняя в случаях I и II степени (разница в темпе сердечных сокращений от 10 до 30 ударов),

расценивалась как преходящая, физиологическая. Однако при регистрации значительной разницы частоты пульса в различные временные периоды синусовая аритмия оценивалась как патологическая.

Определение частоты встречаемости аритмии резко выраженной степени у обследуемой детей с ВП и сопутствующим ПП ЦНС соответствовало 55,2 процентам (у 16 из 29). Примечательно, что в научной работе Шайдеровой И.Г. [2003], изучаемый показатель составил 38,3 %, что автор связывает с отсутствием в когорте обследованных детей с тяжёлой формой пневмонии.

При раздельном рассмотрении частоты встречаемости и степени выраженности тахикардии у детей в зависимости от характера течения ВП (таблица 5.2), выяснилось, что нормальная частота сердечных сокращений не зарегистрирована ни в одном случае, независимо от тяжести пневмонического процесса. Умеренно выраженная тахикардия наблюдалась в 32 случаях из 44 при ОВП, что составило 72,7 %. В то же время соответствующий показатель у пациентов с неосложнённой пневмонией составил 90,7 % (у 39 из 43 обследуемых больных), что не оказалось статистически значимым ($p \geq 0,05$).

Обращает на себя внимание статистически значимая ($p < 0,05$) разница частоты встречаемости резко выраженной тахикардии у детей с осложнённым течением ВП (72,7 %) в сравнении с соответствующим показателем, установленным среди больных с НВП (9,3%).

Кроме того, при анализе записи ЭКГ отмечено, что, примерно у трети больных с пневмонией и сопутствующим ПП ЦНС (31 %) наблюдаются признаки, свидетельствующие в пользу обменно-дистрофических нарушений в миокарде, обусловленные, прежде всего, токсическим, ишемическим, а также воспалительным воздействием на миокард.

Таблица 5.2 – Частота регистрации и степень выраженности тахикардии у детей с осложнённым и неосложнённым течением внебольничной пневмонии

Степень тахикардии	Осложнённая пневмония (n = 44)		Неосложнённая пневмония (n = 43)	
	абс.	%	абс.	%
Умеренно выраженная (20 – 30 ударов в мин)	32	72,7	39	90,7
Резко выраженная (40 – 50 ударов в мин)	12*	72,7*	4	9,3
Нормальный темп сердечных сокращений	0	0	0	0

Примечание: * – отличие показателя «резко выраженной тахикардии» статистически значимое ($P < 0,05$) по отношению к показателю детей с неосложнённым течением заболевания

Подобные ЭКГ-нарушения в сердечной мышце констатировали по регистрации изменённого зубца Т в основных, однополюсных отведениях от конечностей и от левых грудных отведений, а также по изменению длительности электрической систолы желудочков (Q-T).

Наряду с этим у детей с ВП в 25,3 % случаев отмечались признаки нарушенных процессов реполяризации в виде сниженного зубца Т и удлинения интервала Q-T. В пользу ишемии миокарда свидетельствовал высокий, заострённый зубец Т, при нормальном или укороченном интервале Q-T.

Неполная блокада правой ножки пучка Гиса установлена у 14 из 87 обследованных детей с ВП, что составило 16,1 %), признаки синдрома наджелудочкового гребешка обнаружены у каждого десятого больного (у 9 из 87–10,3 %).

Оценивая полученные результаты ЭКГ у обследованных больных, следует отметить, что, в целом, близкие результаты получены и другими авторами [76, 128]. По данным Кожевниковой Т.Н и Шеляковой О.А. [76], достаточно часто у детей с диагнозом внебольничная пневмония наблюдались нарушения процессов реполяризации, неполная блокада правой ножки пучка Гиса и наджелудочковый гребешок. При этом нарушения при двусторонней пневмонии, возникали в 100% случаев, при левосторонней нижнедолевой – в 75 %, при правосторонней очаговой – в 62,6%, при правосторонней нижнедолевой – в 50%.

Показано также, что при внебольничной пневмонии у мальчиков в сравнении с девочками частота нарушений, зарегистрированных на ЭКГ оказалась выше: 28,2 % против 16,7 %. При этом преобладали такие изменения, как неполная блокада правой ножки пучка Гиса и нарушение процессов реполяризации.

Примечательно, что авторы выявили взаимосвязь между степенью активности воспалительного процесса и данными ЭКГ. Так, показатели, отражающие повышенную СОЭ и количество лейкоцитов коррелировали с изменениями (нарушение процессов реполяризации, неполная блокада правой ножки пучка Гиса), установленными на ЭКГ. Вместе с тем не удалось доказать значение изменений на ЭКГ, как маркера степени тяжести воспалительного процесса.

В то же время, исследования Бабаченко И.В и соавт. [76], с использованием скринингового метода дисперсионного картирования ЭКГ у 341 детей старше 3 лет, которые получали лечение по поводу острого инфекционного заболевания респираторного тракта, не состоящие ранее на учёте у кардиолога, позволили выявить признаки патологии со стороны сердца у 76 детей (22,3 %). Дальнейшее обследование детей проводилось с верификацией возбудителя путём использования иммуноферментного анализа, ПЦР, иммуноцитохимического метода и применения инструментальных (ЭКГ, ЭХО-КГ, суточное мониторирование ЭКГ) методов исследования для определения характера поражения сердца.

Выяснилось, что у 2,6 % пациентов диагностирован миокардит, у 21 % – нарушения процессов реполяризации, у 35 % – нарушения ритма сердца (из них 4 % – АВ-блокады). Наиболее часто признаки поражения сердца выявляли у детей с Эпштейна – Барр вирусной (32 %), стрептококковой (28 %), цитомегаловирусной (25 %), герпес-вирусной 6 типа инфекцией (24 %). Возбудители из группы ОРВИ определены у 28 %. Гораздо реже диагностировали энтеровирусную (10 %), гемофильную (10 %), микоплазменную (10 %), пневмококковую (9 %), хламидийную (9 %), парвовирусную (6 %) инфекции.

На основании выполненного исследования авторы отметили, что своевременная диагностика поражений сердца при инфекционных заболеваниях респираторной системы у детей позволяет скорректировать терапию на ранних этапах.

Примечательно, что по данным Коваленко Т.С. [76], чем продолжительнее у больных с заболеваниями органов дыхания выражена кислородная недостаточность, тем более значимо снижение количества энергетических ресурсов кардиомиоцитов и большая вероятность гипоксического повреждения клеток проводящей системы сердца с последовательным нарушением сердечного ритма.

Таким образом, электрокардиографический метод исследования является достаточно информативным в диагностике различных нарушений функций сердца при ИВЗ ОД.

Изучая особенности Эхо-ЭКГ в стандартных позициях у детей с внебольничной пневмонией, измеряли систолический и диастолический диаметры левого (ДЛЖ, см) и правого (ДПЖ, см) желудочков, левого предсердия; определяли диаметр аорты, диастолическую толщину и систолическую амплитуду (Ап, см) межжелудочковой перегородки, а также диастолическую толщину и систолическую амплитуду задней стенки левого желудочка. При этом морфометрические показатели сердца были нормализованы по отношению к площади тела.

Наряду с перечисленными параметрами высчитывали индексы соотношения структур сердца, показатели насосной (ФВ) и сократительной функции левого желудочка, ударный и сердечный индексы, а также долевое периферическое сопротивление (ДПС). В качестве нормативных использовали Эхо КГ-показатели здоровых детей [1].

При объективном обследовании сердечно-сосудистой системы у всех детей с ВП установлены различной степени выраженности учащение числа сердечных сокращений и приглушённость сердечных тонов. В 72,4 % случаев у обследованных больных определяли увеличенные размеры печени, у 28,7 % – селезёнки.

Выполненные эхокардиографические исследования показали, что основные изменения касались правого сердца. Так, в разгар заболевания (на 3–5 сутки) у 2/3 детей с ВП (62 больных – 71,3 %) ДПЖ, нормализованный по площади тела, оказался увеличенным в среднем более чем на треть (33,7 %). Примечательно, что углублённый анализ показал, что основные отклонения параметров, характеризующих морфофункциональное состояние сердечной деятельности (миокарда), установлены среди больных, у которых ВП протекала с грозными осложнениями в виде деструктивных форм (абсцессы, гнойный плеврит), клинически очерченными симптомами не только дыхательной, но и сердечно-сосудистой недостаточности, а также у детей с сопутствующими признаками перинатального поражения ЦНС.

Параллельно, в основном за счет показателей детей с осложнённым течением ВП, наблюдалось нарушение соотношения диаметров левого и правого желудочков. Так, данный показатель оказался менее нормального значения на 32 % у 72 больных, что составило 82,7 %. Кроме того, нарастание систолической амплитуды движения межжелудочковой перегородки (Ап на 44 %) у подавляющего большинства детей (79–90,8 %) подтверждало увеличение объёмной перегрузки правого желудочка.

В меньшей степени у детей с пневмонией оказалось вовлечённым в патологический процесс левое сердце – левый желудочек и левое предсердие. В

частности, диаметр левого желудочка (ДЛЖ), нормализованный по площади тела, определялся как увеличенный на четверть (среднее значение 23,8 %) практически в 40 % случаев (40,2 %) – у 35 пациентов. Несколько с большей частотой регистрировался увеличенный диаметр левого предсердия, нормализованный по площади тела, в среднем на 26,8 % почти у половины обследованных больных (43–49,4 %).

Изучение насосной функции левого желудочка по данным определения фракции выброса (ФВ) свидетельствовало, что в период разгара пневмонического процесса она не была существенно нарушена. В то же время, у 7 из 44 детей основной группы с осложнённым течением заболевания (15,9 %) имело место снижение контрактильной функции миокарда на 24,6 %.

Наряду с выявленными изменениями, у больных по данным ДЗЛК наблюдалось, как правило, умеренной степени выраженности, повышение давления в среднем на 68,7 % в системе лёгочного кровотока. Транзиторные гемодинамические изменения в поражённом участке лёгочной ткани (повышение показателей периферического сопротивления) свидетельствуют о временном повышении внутриорганного давления в остром периоде заболевания. Следует заметить, что повышение давления в лёгочной артерии в остром периоде пневмонии в 100 % случаев констатировали и другие исследователи [26; 82]. При этом Буваева Г.С. [26], у 11,8 % детей, имеющих нарушение систолической функции левого желудочка, установила достоверную обратную корреляционную связь между фракцией выброса и давлением в лёгочной артерии с коэффициентом корреляции $\% = 0,73$.

Необходимо также констатировать наличие объективных признаков, свидетельствующих об адаптации сердечно-сосудистой системы у обследованных больных. Так, при исследовании параметров системной гемодинамики в 100 % случаев установлено, увеличение сердечного индекса, в среднем на 38,4 %, что было обусловлено, сопутствующей пневмонией, компенсаторной тахикардией. Наряду с этим в 72,4 % случаев у обследуемых больных определяли увеличенные размеры печени, у 28,7 % – селезёнки.

Таким образом, разгар, особенно тяжёлого течения, пневмонии у 2/3 детей первых лет жизни с сопутствующими признаками ПП ЦНС, морфофункциональные изменения со стороны сердечно-сосудистой системы сопровождаются увеличением диаметра правого желудочка в среднем более чем на треть (33,7 %); нарушением соотношения диаметров левого и правого желудочков: показатель оказался менее нормального значения на 32 % в 82,7 % случаев; нарастанием систолической амплитуды движения межжелудочковой перегородки на 44 % у подавляющего большинства (90,8 %), что свидетельствует об увеличении объёмной перегрузки правого желудочка.

В меньшей степени (в 40,2 % случаев) в патологический процесс вовлекается левое сердце в виде нарастания (в среднем на 23,8 %), диаметра левого желудочка (увеличенного в среднем на 26,8 %) и диаметра левого предсердия у 49,4 % больных.

В 15,9 % случаев у детей с ВП установлено снижение контрактильной функции миокарда на 24,6 % и умеренное повышение давления в системе лёгочного кровотока (в среднем на 68,7 %).

Необходимо также констатировать наличие объективных признаков, свидетельствующих об адаптации сердечно-сосудистой системы у обследованных больных. Так, при исследовании параметров системной гемодинамики в 100 % случаев установлено, увеличение сердечного индекса, в среднем на 38,4 %, что было обусловлено, сопутствующей пневмонии, тахикардией. Обнаружение у большинства пациентов (89,6 %) снижения показателя долевого периферического сопротивления на четверть позволяет считать, что имеющиеся в ряде случаев признаки недостаточности кровообращения находятся в состоянии компенсации.

Немаловажным у обследуемых больных представлялись диагностика и исключение кардита, вероятность которого в условиях воздействия факторов патогенности инфекционного агента и его тропности к кардиомиоцитам на фоне текущего воспаления лёгких и сопутствующей гипоксии, очень велика [128; 129; 152; 153; 282]. В основу диагностики кардита легло определение важного критерия, связанного с определением кардио-торакального индекса (КТИ) [11; 62].

Используя нормативные значения КТИ для детей первых трёх лет жизни (до 1 года: 0,55–0,58, от 1 до 2 лет: 0,5–0,55, в возрасте 3 лет: 0,45–0,5), выяснилось, что признаков кардиомегалии с сопутствующим ей увеличением индекса, среди обследуемых нами больных не наблюдалось. Наряду с этим, другим классическим критерием поражения миокарда воспалительного генеза служат изменения на ЭКГ, встречающиеся у 79–100 % больных кардитом, даже при отсутствии или невыраженных симптомах заболевания [11; 62]. По данным исследователей достоверная разница в частоте встречаемости ЭКГ-признаков установлена для низкого вольтажа комплекса QRS, обменных нарушений в миокарде и наличия аритмий (синусовая, экстрасистолии); другие ЭКГ-признаки (синусовая тахи- и брадикардии, изменения зубца Т и интервала ST, блокады ножек пучка Гиса, гипертрофия желудочков) чаще встречаются при острой пневмонии, осложнившейся кардитом [11; 62; 152; 153]. Среди обследованных нами больных, как с осложнённой, так и с неосложнённой пневмонией подобной симптоматики (смещение границ относительной и абсолютной сердечной тупости, кардиомегалия, снижение вольтажа комплекса QRS, тяжёлые расстройства ритма сердца) не отмечено.

Таким образом, своевременная и обязательная оценка функционального состояния сердечно-сосудистой системы с использованием электрокардиографических и эхокардиографических методов исследования у детей с ВП позволяет определить показания для коррекции выявленных сердечно-сосудистых нарушений.

5.2. Состояние сердечно-сосудистой системы при остром бронхите у детей дошкольного и младшего школьного возраста

Оценка состояния сердечно-сосудистой системы у детей с ОБ, наряду с клиническим обследованием, оценивались только по результатам ЭКГ. Анализ результатов ЭКГ-исследований свидетельствует о том, что нормальные сокращения сердца зарегистрированы более чем у трети (37,9 %: у 11 из 29)

обследованных пациентов с ОБ в возрасте от 6 до 12 лет. Важно заметить, что согласно исследованию Шайдеровой И.Г. [197], изучаемая частота регистрации нормальной деятельности сердца среди детей первых трёх лет жизни с ОБ составила 15 %, т.е. в 2,5 раза меньше.

У остальных 18 пациентов с ОБ, что составило 62,1 %, наиболее частыми и стойкими изменениями на ЭКГ-плёнке у детей с ОБ, оказались нарушения ритма с преобладанием тахикардии. При этом частота сердечных сокращений у этих больных соответствовала умеренно выраженному увеличению пульса (на 20–30 ударов в минуту по сравнению с группой контроля. Установленные изменения, более вероятно, обусловлены нарушением функции автоматизма проводящей системы ввиду негативного влияния вирусной, вирусно-бактериальной интоксикации, связанной с острым воспалительным процессом лёгких, а также с гипоксией, обусловленной дыхательной недостаточностью [197].

Другим по частоте регистрации ЭКГ-признаком вовлечения в процесс сердца при ОБ явилась синусовая аритмия, которая в случаях первой и второй степени (разница в темпе сердечных сокращений от 10 до 30 ударов), трактовалась как преходящая, физиологическая. В случаях регистрации большей разницы в частоте пульса в различные временные отрезки синусовая аритмия оценивалась как патологическая, т.е. как один из видов аритмии сердца. Среди анализируемых больных аритмия выраженной степени отмечена у 15 % обследованных с острым бронхитом.

Изменения по ЭКГ у группы детей с острым бронхитом имело следующий характер: в 18 % случаев зарегистрирована неполная блокада правой ножки пучка Гиса, в 14 % случаев – нарушение процессов реполяризации.

Для сравнения, по данным Кожевниковой и Шеляковой [26], наиболее частые изменения по данным ЭКГ у группы детей с острым бронхитом – это также неполная блокада правой ножки пучка Гиса и нарушение процессов реполяризации. При этом авторы показали, что у мальчиков в сравнении с девочками частота нарушений, зарегистрированных на ЭКГ, оказалась выше: 32,7% против 20,9%.

Следует констатировать, что изменения на ЭКГ при ОБ значительно менее выражены, чем у детей раннего возраста с осложнённым и неосложнённым течением ВП.

РАЗДЕЛ 6

ХАРАКТЕР И ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ ЭНЕРГОМЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПРИ НЕОСЛОЖНЕННОЙ И ОСЛОЖНЕННОЙ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА С СОПУТСТВУЮЩИМ ПЕРИНАТАЛЬНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ЦНС

6.1. Особенности митохондриального транспорта метаболизма

Как отмечено в обзоре литературы, пневмония у детей, особенно осложнённая, сопровождается тканевой гипоксией. В условиях гипоксии альвеолярно-капиллярная мембрана проявляет высокую метаболическую активность по отношению к биологически активным веществам, белково-полисахаридным комплексам, липидам, углеводам и быстро испытывает значительные энергетические потребности и особую чувствительность к нарушениям энергетических процессов [81; 137].

В этой связи естественный научно-практический интерес вызывает изучение у детей с различным течением ВП особенностей митохондриального транспорта метаболизма путём определения содержания общего карнитина в крови.

Изучение содержания карнитина представляется чрезвычайно важным, т.к. общий карнитин рассматривают в качестве одного из основных биохимических маркеров клеточного энергодефицита [71; 72; 100; 172].

Согласно данным ряда исследований, у детей первого года жизни недостаточность карнитина развивается достаточно быстро, ввиду того, что в этот период становления ребёнка существенно возрастает значимость жиров как источника энергии, т.к. в их синтезе карнитин принимает важное участие. Необходимо также учитывать, что эндогенные запасы карнитина весьма ограничены и быстро истощаются, особенно в условиях стресса. В качестве последнего могут выступать присоединившиеся инфекционные заболевания, погрешности вскармливания, перинатальное поражение центральной нервной системы и др.

Результаты обследования детей, страдающих ВП, на содержание общего карнитина представлены в таблице 6.1.

Как показывают табличные материалы, у всех пациентов вне зависимости от тяжести течения пневмонического процесса наблюдалось снижение содержания общего карнитина в крови. При этом наиболее выраженные изменения касались детей с тяжёлым, осложнённым течением пневмонии. Так, из 44 больных I группы пониженное содержание карнитина высокой степени (≤ 30 и $<$ мкмоль/л) установлено в 81,8 % случаев. У остальных 8 пациентов этой группы (18,2 %) зарегистрированы показатели с умеренной степенью нарушения (от 31 мкмоль/л до 50 мкмоль/л).

Таблица 6.1 – Исходная частота нарушенных показателей содержания общего карнитина в крови у детей с пневмонией

Группы обследованных детей	Умеренная степень нарушения		Высокая степень нарушения	
	абс.	%	абс.	%
Дети с осложнённой пневмонией (n=44)	8	18,2 $p < 0,05$	36	81,8 $p < 0,001$
Дети с неосложнённой пневмонией (n=43)	29	67,4 $p < 0,001$	14	32,6 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$
Дети здоровые (контрольная группа), n=23	0	0	0	0

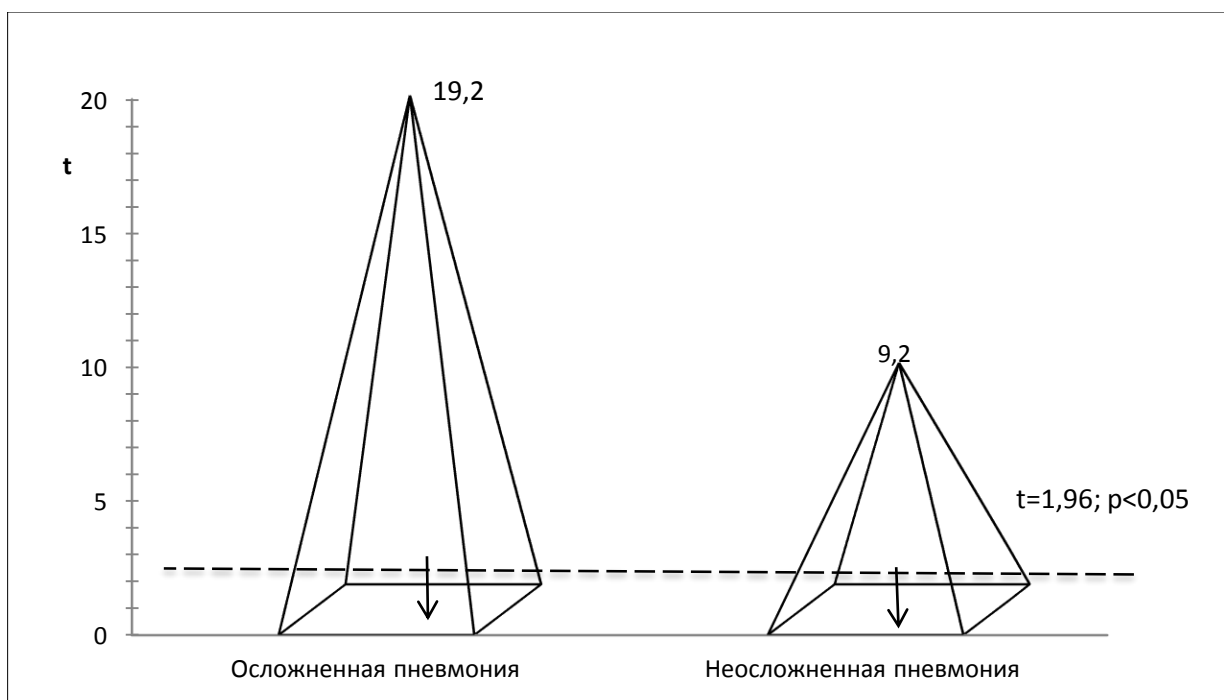
Примечание: p – по отношению к соответствующему показателю детей контрольной группы; p_1 – по отношению к соответствующему показателю детей с осложнённой пневмонией.

В II группе (с НВП) высокая степень снижения карнитина отмечена только у 14 из 43 больных, что составило 32,6 %. В остальных случаях у пациентов наблюдались умеренно сниженные показатели содержания общего карнитина (67,4 %).

Подсчёт средних величин содержания общего карнитина в крови у детей с ВП показал, что наиболее сниженное значение ($p < 0,05$) установлено в группе детей с тяжёлым, осложнённым течением ($23,9 \pm 1,7$ мкмоль/л ($p < 0,001$), с неосложнённым – $41,3 \pm 2,2$ мкмоль/л ($p < 0,001$), а среди детей контрольной группы – $60,4 \pm 3,8$ мкмоль/л.

При анализе степени отклонения уровня карнитина от норматива в группах больных определено (Рисунок 6.1), что у детей с осложнённой пневмонией выявлена очень выраженное ($t \geq 19,2$; $p \leq 0,001$) снижение содержания карнитина, а у пациентов с неосложнённой пневмонией выраженное ($t \geq 9,2$; $p \leq 0,001$) его снижение. При этом значимость снижения уровня карнитина в плазме больных осложнённой пневмонией в 2,1 раза ($p \leq 0,001$) превышала таковую больных неосложнённой пневмонией.

Таким образом, у детей вне зависимости от тяжести течения ВП закономерно обнаруживаются признаки нарушенного митохондриального транспорта метаболизма в виде снижения содержания общего карнитина в плазме крови. Примечательно, что в подавляющем большинстве случаев карнитиновая недостаточность сопутствовала детям, у которых пневмония характеризовалась тяжёлым, осложнённым течением и чаще имели место признаки перинатального поражения ЦНС.



Примечание: ↓ – снижение

Рисунок 6.1 – Степень отклонения от нормального значения уровня карнитина в крови детей с внебольничной пневмонией

В свете изучаемой проблемы следует отметить вероятность влияния на данную ситуацию ряда неблагоприятных факторов, повлёкших развитие осложнённого течения пневмонии. В частности, исследователи подчёркивают роль незрелости ферментов, например, γ -бутиробетаингидроксилазы, недостаточное поступление в организм ребёнка с пищевыми продуктами исходно необходимых компонентов, способных поддерживать достаточный уровень карнитина в крови и тканях, а также значение небольшой мышечной массы тела в этом возрасте. По мнению авторов, с этим во многом связывают тяжёлое течение острого периода пневмонии с развитием грозных осложнений, развитием синдрома системного воспалительного ответа у детей первых лет жизни. В свою очередь, в ряде работ показано, что при осложнённой пневмонии, особенно в случаях развитии синдрома системного воспалительного ответа, значительно возрастают энергетические затраты организма ребёнка ввиду сопутствующей выраженной дыхательной недостаточности.

В этой связи важным представляется то, что лабораторные показатели, указывающие на карнитиновую недостаточность, подтверждаются наличием примерно у трети обследованных больных таких клинических симптомов, как мышечная гипотония, слабость, изредка – периодическая рвота, диарея и др. Примечательно, что описанные признаки могут рассматриваться не только как проявления самого заболевания, но и быть клиническими симптомами дефицита карнитина.

Таким образом, у детей с перинатальным повреждением ЦНС вне зависимости от тяжести течения внебольничной пневмонии закономерно обнаруживаются признаки нарушенного митохондриального транспорта метаболизма в виде снижения содержания общего карнитина в крови. В подавляющем большинстве случаев недостаточность карнитина сопутствовала детям, у которых пневмония характеризовалась тяжёлым, осложнённым течением, с проявлениями интоксикационного синдрома, признаками дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности.

Признаки дефицита карнитина в большей степени сопутствуют случаям внебольничной пневмонии с тяжёлым, осложнённым течением, с выраженными признаками дыхательной недостаточности, что определяет целесообразность коррекции подобных изменений.

6.2. Функциональное состояние метаболического звена клеточного энергетического обмена

В свете решаемых задач исследования, актуальным следует считать также параллельное исследование у детей с ВП функционального состояния метаболического звена клеточного энергетического обмена (КЭО).

Частоту и характер нарушений метаболического звена КЭО оценивали по состоянию активности анаэробного гликолиза путём изучения содержания лактата (молочная кислота) и пирувата (пировиноградная кислота) в крови, а также по определению показателя их соотношения (лактат/пируват).

Нормальный уровень лактата в сыворотке крови составляет 2 мэкв/л и менее, но при больших физических нагрузках содержание молочной кислоты в крови может достигать 4 мэкв/л. Известно, что при достаточном поступлении кислорода пируват (пировиноградная кислота) подвергается метаболизму в митохондриях до воды и углекислоты. А в анаэробных условиях, при недостаточном поступлении кислорода, пируват преобразуется в лактат [21; 123].

Основное количество молочной кислоты поступает в кровь из скелетных мышц, мозга и эритроцитов. При достаточном поступлении кислорода пируват подвергается метаболизму в митохондриях до воды и углекислоты. В анаэробных условиях, при недостаточном поступлении кислорода, пируват преобразуется в лактат. Образование лактата в организме, как отмечено, тесно связано с образованием пирувата. Их количественное соотношение характеризует соотношение гликолитического и окислительного превращений углеводов.

Исчезновение лактата из крови (клиренс лактата) связан, главным образом, с метаболизмом его в печени и почках. Поглощение лактата печенью является насыщаемым процессом. Существует понятие «лактатного порога», при достижении которого плавный рост концентрации молочной кислоты при её повышенной продукции переходит в скачкообразный. Следует учитывать и то, что лактат является метаболическим продуктом пропиленгликоля, входящего в состав растворителя для многих внутривенных препаратов. У пациентов со сниженной функцией почек при продолжительных инфузиях таких растворов может накапливаться повышенное количество лактата [21; 123].

Представляют интерес данные о значении уровня лактата в качестве прогностического признака неблагоприятного исхода патологических процессов. Доказано, что повышение уровня лактата происходит раньше, чем изменения других показателей развивающегося шока (гипотония, олигурия, снижение рН и др.). Известно, что в анаэробных условиях, при недостаточном поступлении кислорода, пируват преобразуется в лактат. В условиях пневмонического процесса, на фоне гипоксии и вследствие уменьшения доставки кислорода к тканям можно ожидать развитие лактоацидоза.

Исследователи отмечают, что определение уровня лактата крови должно являться частью оценки состояния больного, особенно находящегося в критической ситуации. По данным авторов, содержание лактата крови в качестве маркера сложных метаболических нарушений, является высокоинформативным предиктором в интенсивной практике, в частности, у детей при пневмонии в случаях неврологических нарушений после перенесённой внутриродовой асфиксии и др. [21].

Согласно исследованиям, установлена значимость и сопряжённость измеренных у новорождённых на 30 минуте после рождения таких параметров, как уровень лактата и дефицит оснований, показали, что лактемия менее 5 ммоль/л и/или дефицит оснований менее 10 ммоль/л не приводили к неврологическим осложнениям. В то же время, концентрация лактата более 9 ммоль/л ассоциировалась с умеренными или тяжёлыми проявлениями гипоксически-ишемическими энцефалопатии с чувствительностью 84 % и специфичностью 67 %.

Выполненное нами исследование содержания лактата в крови в качестве одного из маркеров синдрома эндогенной интоксикации у детей с ВП, (раздел 4), свидетельствовало об отчётливом превышении его допустимого содержания.

Согласно полученным данным, во всех случаях у больных обнаружены показатели, превышающие референтные значения, в том числе: с умеренной (от 2,21 ммоль/л до 2,70 ммоль/л) или с высокой (от 2,71 ммоль/л и более ммоль/л) степенью нарушения содержания лактата. Выяснилось, что средний показатель содержания лактата в крови у детей с осложнённым течением ВП составил $2,78 \pm 0,26$ ммоль/л. Полученный показатель оказался статистически существенно выше ($p \leq 0,001$), не только по отношению к соответствующему показателю детей контрольной группы ($0,65 \pm 0,06$ ммоль/л), но и к показателю, установленному у детей с неосложнённой пневмонией ($1,46 \pm 0,14$ ммоль/л; $p \leq 0,001$). Оценивая степень отклонения от норматива уровня лактата, установлено, что у больных осложнённой пневмонией выявлено очень выраженное ($t \geq 13,8$; $p \leq 0,001$) увеличение содержания молочной кислоты, а у детей с неосложнённой пневмонией – только умеренное ($t \geq 5,3$; $p \leq 0,001$) его увеличение. В итоге оказалось, что

значимость увеличения содержания ($p \leq 0,001$) лактата в основной группе превышает таковую у больных с неосложнённым течением заболевания в 2,6 раза. Таким образом, полученные сведения объективно подтверждают развитие у детей, особенно с осложнённым течением пневмонии, состояния лактоацидоза.

Наряду с этим было установлено, что между степенью тяжести пневмонического процесса, обусловленного наличием деструктивных гнойных осложнений, выраженностью основных клинических проявлений, прежде всего, в виде дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности, с одной стороны, и содержанием СМП плазме и лактата в крови, – с другой, определяется прямая связь. При этом более высокое содержание СМП и молочной кислоты было зарегистрировано у детей с осложнённым течением пневмонии и с большей частотой регистрации у них признаков перинатального поражения ЦНС.

Прежде чем приступить к результатам определения пирувата, то применительно к настоящему исследованию, следует иметь в виду, что в случаях нарастающей кислородной недостаточности, что свойственно пневмоническому процессу, пировиноградная кислота подвергается анаэробному расщеплению с образованием молочной кислоты. При анаэробном дыхании в клетках пируват, полученный при гликолизе, преобразуется в лактат при помощи фермента лактатдегидрогеназы и NADP в процессе лактатной ферментации [21]. При этом важно напомнить, что в нормальных, физиологических условиях в крови величина отношения пируват / лактат в среднем равна 10 (9,3–14,3), а ее изменение свидетельствует о нарушении нормального метаболизма [21; 123]. Таким образом, гликолитические процессы исполняют роль внутриклеточного компенсаторного механизма образования энергии, активируясь при нарушении оксигенации.

В целом, пировиноградная кислота является «точкой пересечения» многих метаболических путей. Пируват может быть превращён обратно в глюкозу в процессе глюконеогенеза или в жирные кислоты или в энергию через ацетил-КоА в аминокислоту аланин или в этанол. Таким образом, пируват объединяет несколько ключевых метаболических процессов клетки и является универсальным механизмом поддержания жизнедеятельности клетки [21; 123].

Результаты изучения исходной частоты регистрации нарушенных показателей содержания пирувата у детей, страдающих ВП представлены в Таблице 6.2.

Анализируя табличные данные, можно говорить о сходной тенденции, связанной с определением повышенного содержания лактата преимущественно у детей с тяжелым, осложненным течением пневмонии. Так, более высокие и значимые показатели пирувата наблюдались среди больных у которых имело место: во-первых – двухстороннее поражение легких, во-вторых – деструктивные формы пневмонии, в-третьих – проявления системного воспалительного ответа и, наконец, – более выраженные признаки перинатального поражения ЦНС. Таких пациентов оказалось 31 из 44 (70,5 %). В остальных случаях (29,5 %) показатели повышенного содержания пирувата соответствовали умеренной степени нарушения. В группе детей с неосложненным течением пневмонии высокие показатели зарегистрированы только в каждом десятом (11,6 %; $p < 0,001$) случае, т.к. в подавляющем большинстве исследований преобладали значения пирувата в крови, соответствующие умеренной степени отклонения.

Приступая к изложению результатов исследования пирувата, необходимо ещё раз подчеркнуть, что в анаэробных условиях, при недостаточном поступлении кислорода, пируват преобразуется в лактат. В этой связи, в условиях пневмонического процесса, на фоне гипоксии и вследствие уменьшения доставки кислорода к тканям у больных можно ожидать развитие лактоацидоза.

Конкретные средние значения, отражающие содержание пирувата в крови распределились следующим образом. В I группе показатель оказался равным $0,14 \pm 0,007$ ммоль/л, а в группе детей с неосложненной пневмонией он составил $0,094 \pm 0,003$ ммоль/л. В то же время изучаемый показатель у здоровых детей контрольной группы соответствовал значению $0,05 \pm 0,001$ ммоль/л. При этом уровень пирувата оказался достоверно выше, как по сравнению с контролем ($p < 0,001$), так и с показателем детей с неосложненным течением пневмонии ($p < 0,001$).

Таблица 6.2 – Исходная частота регистрации нарушенных показателей содержания пирувата у обследованных детей

Группы обследованных	Умеренная степень нарушения		Высокая степень нарушения	
	абс.	%	абс.	%
Дети с осложнённой пневмонией (n=44)	13	29,5 $p < 0,01$	31	70,5 $p < 0,001$
Дети с неосложнённой пневмонией (n=43)	38	88,4 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	5	11,6 $P < 0,05^*$ $p_1 < 0,001$
Дети здоровые (контрольная группа) n = 23	0	0	0	0

Примечание: p – по отношению к показателю детей контрольной группы; p_1 – по отношению к показателю детей с осложненной пневмонией; * – односторонний критерий

Анализ степени отклонения от норматива содержания пирувата показал Рисунок 6.2, что у детей с осложненной пневмонией имело место очень выраженное ($t < 13,8$; $p < 0,001$), а у больных неосложненной пневмонией выраженное ($t < 8,1$; $p < 0,001$) увеличение пирувата. Выяснилось также, что значимость повышения уровня пирувата у больных осложненной пневмонией в 1,7 раза ($p < 0,001$) оказалась выше чем у пациентов с неосложненной пневмонией.

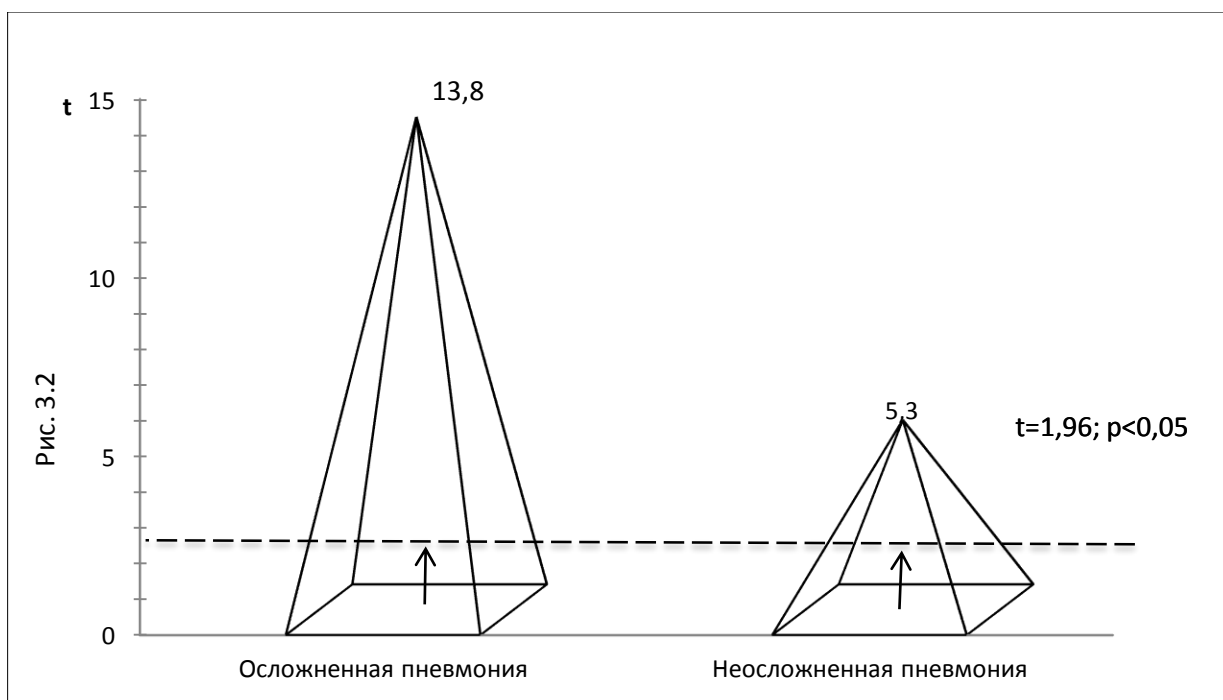


Рисунок 6.2 – Степень отклонения от норматива уровня пирувата в крови детей с внебольничной пневмонией

Располагая полученными средними значениями содержания лактата и пирувата в крови обследованных больных в обеих группах, определение коэффициента их соотношения показало в Таблице 6.3, что наибольшее значение ($20,4 \pm 0,72$) установлено среди детей с перинатальным поражением ЦНС, у которых пневмония характеризовалась тяжёлым, осложнённым течением. В группе пациентов с неосложнённым течением ВП, изучаемый показатель составил $16,2 \pm 0,49$ ($p < 0,001$), а в контрольной группе – $9,8 \pm 0,30$. При этом следует заметить, что в нормальных, физиологических условиях соотношение между лактатом и пируватом постоянное и выражается отношением 10:1 [123].

Резюмируя результаты исследования функционального состояния метаболического звена клеточного энергетического обмена путем определения содержания лактата и пирувата в крови у детей с ВП, следует констатировать их повышение во всех без исключения случаях. Преимущественно высокие значения показателя лактата и пирувата в крови наблюдаются у больных с тяжёлым, осложнённым течением ВП, особенно в случаях развития деструктивных форм и проявлений системного воспалительного ответа.

Таблица 6.3 – Показатели исходного содержания лактата, пирувата и их соотношения у детей с внебольничной пневмонией ($M \pm m$)

Группы детей	Лактат (ммоль/л)	Пируват (ммоль/л)	Лактат/Пируват
Дети с осложнённой пневмонией (n=44)	$2,86 \pm 0,11$ $p < 0,001$	$0,14 \pm 0,02$ $p < 0,001$	$20,4 \pm 0,72$
Дети с неосложнённой пневмонией (n=43)	$1,46 \pm 0,04$ $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	$0,09 \pm 0,003$ $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	$16,2 \pm 0,49$ $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$
Дети здоровые (контрольная группа), n=23	$0,67 \pm 0,03$	$0,05 \pm 0,001$	$9,8 \pm 0,30$

Примечание: p – по отношению к соответствующему показателю детей контрольной группы; p_1 – по отношению к соответствующему показателю детей с осложненной пневмонией

Однако учитывая, что у пациентов обеих групп отмечено повышение содержания, как пирувата, так и лактата, полученные значения коэффициента лактат / пируват не в состоянии адекватно отразить характер нарушений метаболического звена энергетического обмена организма больных детей. В этом плане более информативным может явиться показатель соотношения, степени увеличения пирувата и лактата, определяемый с помощью t-критерия (Рисунок 6.3). Как следует из Рисунка 6.3, у больных неосложненной пневмонией степень уровня пирувата ($t = 8,1$) выше чем увеличение содержания лактата ($t = 5,3$), вследствие чего показатель их соотношения имел значение ниже единицы (0,65). У уровня пирувата ($t = 13,9$) оказалась ниже чем лактата ($t = 17,6$), в связи с чем показатель приобрел значение больше единицы (1,78). Из этого следует, что при неосложненной пневмонии только часть пирувата превращается в лактат, а часть, по-видимому, превращается обратно в глюкозу в процессе глюконеогенеза. Последнее свидетельствует о явлениях компенсации в данной группе больных.

У пациентов с осложненной пневмонией не только весь пируват превращается в лактат, но и происходит накопление последнего за счет несбалансированности этих процессов. Установленный факт с одной стороны, – подчеркивает роль анаэробного гликолиза в качестве доминирующего процесса метаболизма, а с другой – свидетельствует о декомпенсации энергетического гомеостаза детского организма в разгар заболевания.

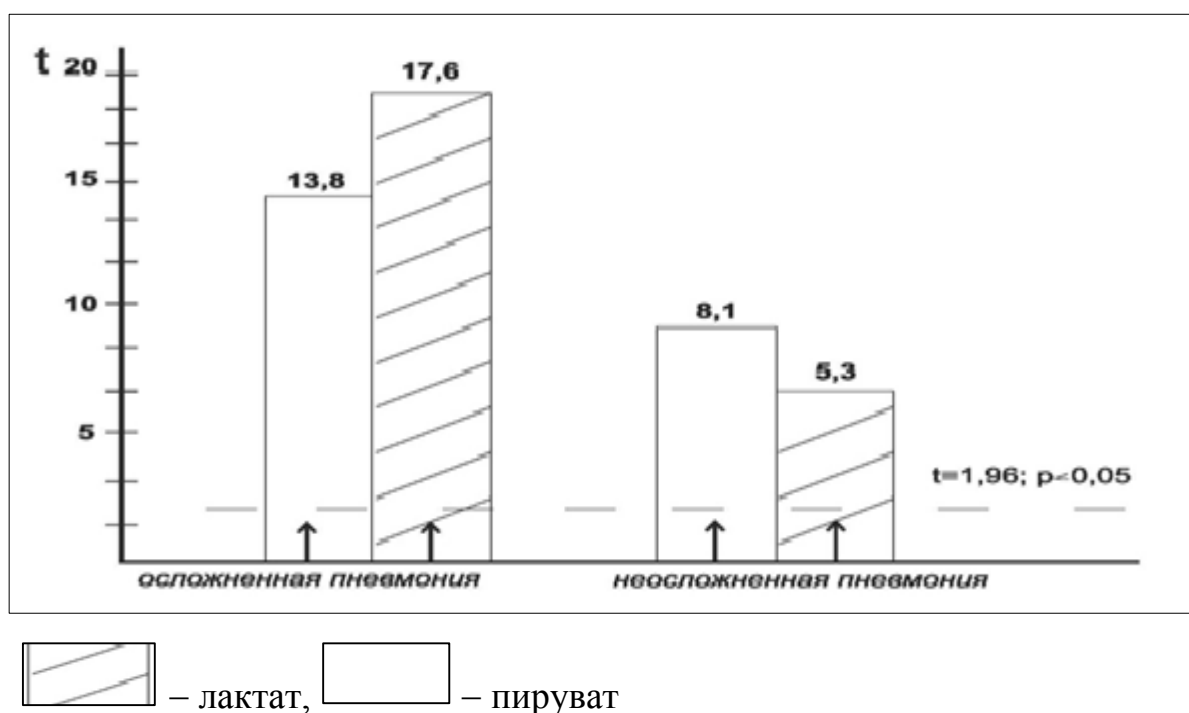


Рисунок 6.3 – Соотношение степени увеличения содержания пирувата и лактата у детей с внебольничной пневмонией

Таким образом, следует констатировать, что при воспалительном процессе в легких метаболизм углеводов в организме претерпевает очевидные изменения, выражающиеся в преобладании процессов гликолиза. В свою очередь активация процессов анаэробного гликолиза сопровождается накоплением в клетках и во внеклеточной жидкости избыточного содержания промежуточных продуктов этого процесса, в т. ч. лактата, что объясняет формирование метаболического ацидоза у детей раннего возраста, страдающих пневмонией.

Подводя итоги настоящего фрагмента исследования, необходимо констатировать также, что осложнённое течение пневмонии у больных детей, наряду с гипоксемией, гиперкапнией сопровождается выраженными метаболическими нарушениями в виде лактатацидоза.

6.3. Состояние ферментативного звена клеточного энергетического обмена

Изучение состояние ферментативного звена клеточного энергетического обмена у детей с неосложнённой и осложнённой внебольничной пневмонией осуществлялось путём определения энергометаболической активности митохондриального фермента лимфоцитов периферической крови – лактатдегидрогеназы (ЛДГ).

Известно, в частности, что ЛДГ относится к числу важнейших клеточных ферментов, участвующих в процессе гликолиза, которые катализируют обратимую реакцию восстановления пировиноградной кислоты (пирувата) в молочную (лактат).

На сегодня установлено пять форм (изоферментов) ЛДГ, которые отличаются молекулярной структурой и местонахождением в органах и тканях организма. В зависимости от преобладания активности той или иной формы фермента, зависит основной способ окисления глюкозы – или аэробный, – до углекислого газа и воды, либо, – анаэробный (до молочной кислоты).

Подобное различие обусловлено разной степенью родства того или иного изофермента ЛДГ и пировиноградной кислоты. Примечательно, что для миокарда и мозговой ткани основной формой является ЛДГ-1, для эритроцитов, тромбоцитов, почечной ткани – ЛДГ-1 и ЛДГ-2. В лёгких, селезёнке, щитовидной и поджелудочной железах, надпочечниках, лимфоцитах преобладает ЛДГ-3. ЛДГ-4 находится во всех тканях с ЛДГ-3, а также в гранулоцитах, плаценте и мужских половых клетках, в которых содержится и ЛДГ-5.

В норме в сыворотке крови все фракции данного фермента определяются с небольшой активностью в составе суммарного показателя – общей ЛДГ. При заболеваниях, сопровождающихся повреждением тканей и разрушением клеток, активность ЛДГ в крови повышается. В связи с этим лактатдегидрогеназа рассматривается как важный маркер тканевой деструкции. Несмотря на то, что увеличение активности фермента не является специфичным для определённого заболевания, тем не менее, по мнению исследователей, изучение его активности, наряду с другими биохимическими данными, существенно дополняют диагностику.

Примечательно, что повреждение миокардиоцитов, например, при инфаркте миокарда, сопровождается более стойким и длительным повышением уровня фермента по сравнению с другими, что особенно важно для поздней диагностики заболевания. При этом повышение активности ЛДГ отмечается спустя 8–10 часов после начала патологического процесса, достигая максимума активности через 48–72 часов на протяжении, как правило, 10 суток. Эти сроки могут варьировать в зависимости от величины.

В свете изучаемой проблемы, небезынтересно, что одной из причин увеличения активности ЛДГ может быть повреждение лёгочной ткани при различных заболеваниях, в т.ч. при пневмонии у детей [57].

Как было отмечено ранее в Разделе 1.2, пируват является конечным продуктом гликолиза. В аэробных условиях пируват, подвергаясь окислительному декарбоксилированию, превращается в ацетил-КоА и затем окисляется в цикле трикарбоновых кислот (цикле Кребса), высвобождая значительное количество энергии. В анаэробных условиях пируват восстанавливается до лактата (молочной кислоты). Именно эту, последнюю реакцию катализирует ЛДГ [21, 123]. При этом данная реакция обратима: в присутствии кислорода лактат вновь окисляется до пирувата [123].

Согласно выполненным исследованиям, любое повреждение клеток тканей, содержащих большое количество ЛДГ, в т.ч. повреждений, наблюдающихся при

воспалении лёгких, приводит к повышению активности ЛДГ и ее изоферментов в сыворотке крови.

Показатели исходной частоты встречаемости нарушенных показателей активности фермента ЛДГ в лимфоцитах периферической крови у обследованных детей представлены в Таблице 6.3.1. Однако, прежде чем обсудить полученные результаты, необходимо заметить, что у детей первых лет жизни референтный интервал содержания ЛДГ соответствовал значениям 100,00 – 200,00 Ед/л.

Как свидетельствуют материалы из Таблицы 6.4, исследование цитохимической активности ЛДГ показало не только различную частоту регистрации нарушенных показателей уровня, изучаемого митохондриального фермента, но и степень выраженности этих нарушений. Так, определение исходного значения фермента, которое проводилось у больных I группы на высоте осложнений основного заболевания (4–6 день от начала болезни), с выраженными проявлениями дыхательной недостаточности и, у трети пациентов, – с проявлениями системного воспалительного ответа, показало, что в 68,2 % случаев отмечалась превышение порога референтного интервала ($> 200,00$ Ед/л) содержания ЛДГ, а в остальных (31,8 %) – соответствовал нормальному значению.

Таблица 6.4 – Исходная частота нарушенных показателей активности фермента ЛДГ у обследованных детей

Группы обследованных детей	Референтный интервал		Превышение интервала	
	абс.	%	абс.	%
Дети с осложнённой пневмонией (n=44)	14	31,8 $p < 0,001$	30	68,2 $p < 0,001$
Дети с неосложнённой пневмонией (n=43)	29	67,4 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	14	32,6 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$
Дети здоровые (контрольная группа), n=23	23	100	0	0

Вычисление средних значений в группах больных с осложненным и неосложненным течением ВП показало наибольшую активность митохондриального фермента ЛДГ среди детей у которых наблюдались тяжелые, грозные осложнения (Таблица 6.5). В частности, в I группе больных средний показатель содержания ЛДГ составил $285,6 \pm 11,65$ Ед/л; во II группе, с неосложненным течением пневмонии – $214,9 \pm 10,73$ Ед/л. Среди здоровых детей группы контроля – $68,4 \pm 5,23$ Ед/л.

Таблица 6.5 – Показатели исходного содержания ЛДГ у детей с различным течением внебольничной пневмонией ($M \pm m$)

Группы обследованных детей	Лактатдегидрогеназа (Ед/л)
Дети с осложненной пневмонией (n=44)	$285,6 \pm 11,65$ $p < 0,001$
Дети с неосложненной пневмонией (n=43)	$214,9 \pm 10,73$ $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$
Дети здоровые (контрольная группа) n=23	$68,4 \pm 5,23$

Примечание: p – по отношению к нормативу; p_1 – по отношению к соответствующему показателю детей с осложненной пневмонией

При оценке степени отклонения от норматива уровня ЛДГ в группах установлено (Рисунок 6.4), что у больных обеих групп выявлено очень выраженное увеличение активности ЛДГ: при осложненной пневмонии – $t = 17,6$ ($p < 0,001$), неосложненной пневмонии – $t = 15,0$ ($p < 0,001$). Однако у больных осложненной пневмонией значимость повышения активности ЛДГ в 1,2 раза ($p < 0,001$) оказалась выше чем у детей с неосложненной пневмонией.

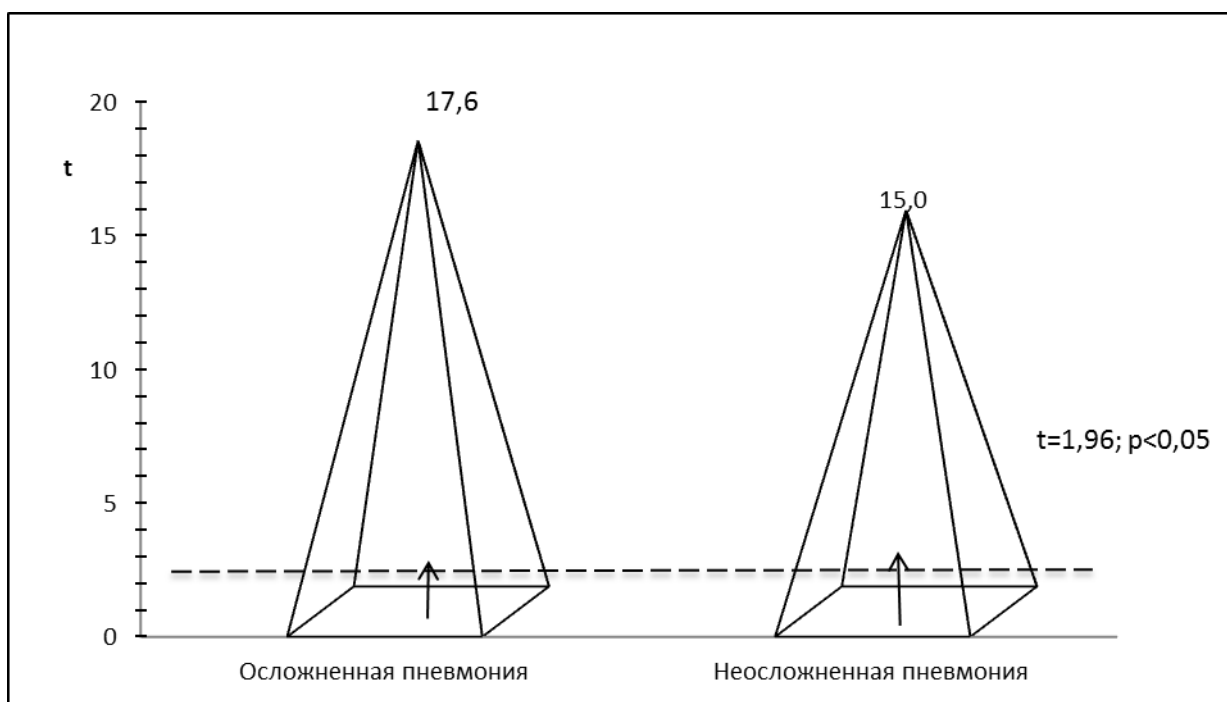


Рисунок 6.4 – Степень отклонения от норматива уровня ЛДГ у больных внебольничной пневмонией

Следует заметить, что в некоторых исследованиях подобного плана [80; 81; 159], показатели активности ЛДГ у детей раннего возраста с ВП оказались весьма переменными и, в значительной мере, находились в зависимости, как от периода заболевания (дебют, разгар – присоединение осложнений, выздоровление), так и особенностей течения отдельных форм пневмонии (торпидное, с вентиляционным типом бронхообструктивного синдрома), распространенности очага (одно- , двухсторонняя), степени дыхательной недостаточности. По мнению исследователей, подобные сдвиги показателя ЛДГ отражали, свойственное динамике пневмонического процесса, состояние аэробного или напряженности (в условиях гипоксии, лактоацидоза, гиперкапнии) анаэробного гликолиза.

Анализ ранговых структур степени отклонения от норматива значений всех показателей в группах больных показал Рисунок 6.5, что они отличаются друг от друга. Особенно это касается таких показателей, как СМП и лактат. Если у больных осложненной пневмонией увеличение содержания СМП занимает последний, пятый ранг, то у больных неосложненной пневмонией третью ранговую позицию. И, наоборот, увеличение уровня лактата у больных осложненной пневмонией

занимает третий ранг, а у больных неосложненной пневмонией последнее ранговое место.

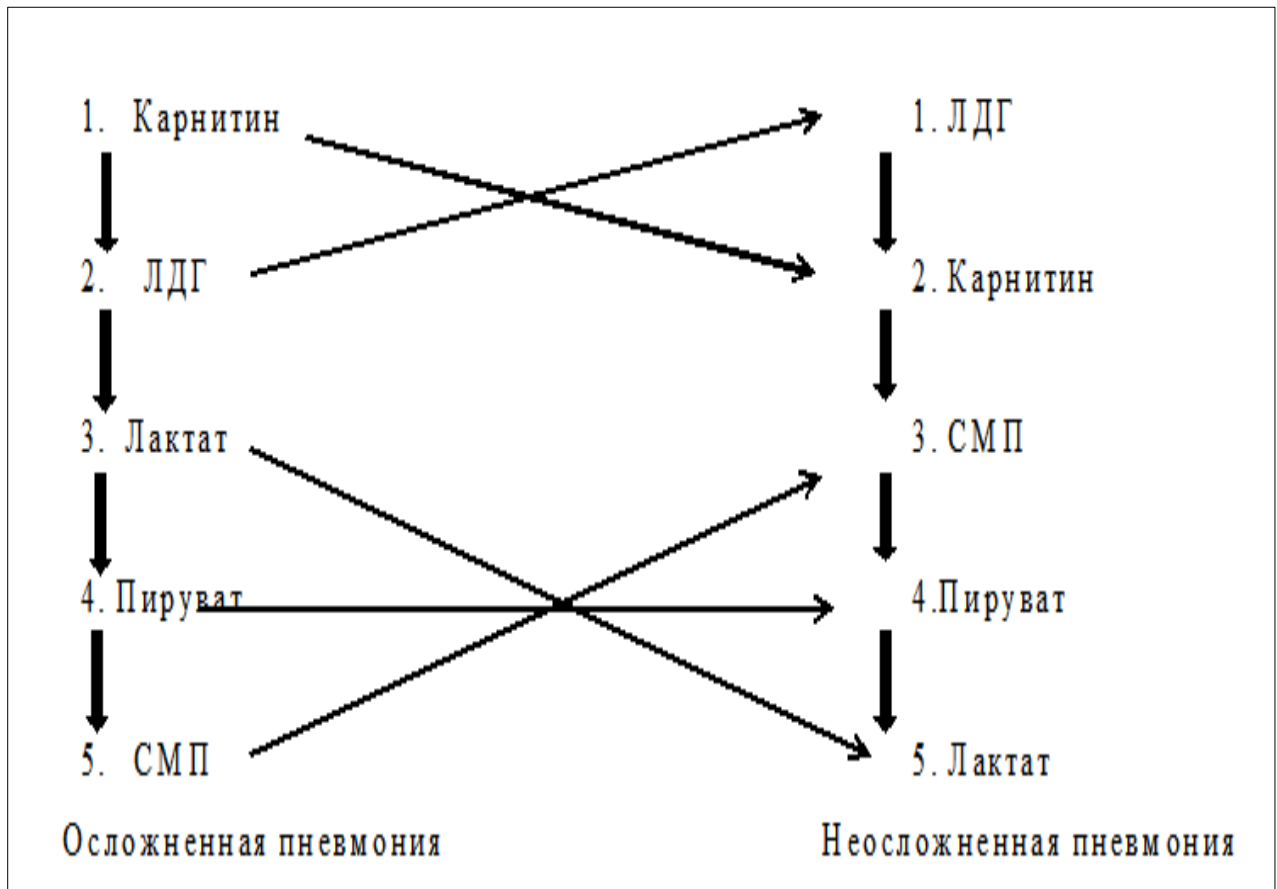


Рисунок 6.5 – Ранговая структура степени отклонения от норматива (t-критерий) значений показателей метаболизма организма больных внебольничной пневмонией

Кроме того, у больных осложнённой пневмонией снижение содержания карнитина занимает первое ранговое место, а у больных неосложнённой пневмонией – второе. Вместе с тем определение коэффициента ранговой корреляции в качестве математического выражения различий ранговых структур, который оказался равным $\epsilon_s = 0,50$; $p > 0,05$, свидетельствуют об отсутствии достоверной связи между структурами. Отсюда следует, что у детей с внебольничной пневмонией, в зависимости от фактора осложнённого ее течения,

формируются различные патогенетические детерминанты энергетического гомеостаза организма.

Относительно степени отклонения от норматива значений всего комплекса рассматриваемых показателей (Рисунок 6.6), следует обратить внимание на то, что площадь многолучевой фигуры, характеризующей пациентов с осложнённой пневмонией, значительно больше таковой, нежели у больных с неосложнённым течением заболевания, так как полностью заключает в своих границах последнюю. Это означает, что в целом больным с тяжёлым, осложнённым течением пневмонией сопутствуют более выраженные нарушения энергетического гомеостаза организма, по сравнению с детьми с неосложнённой пневмонией.

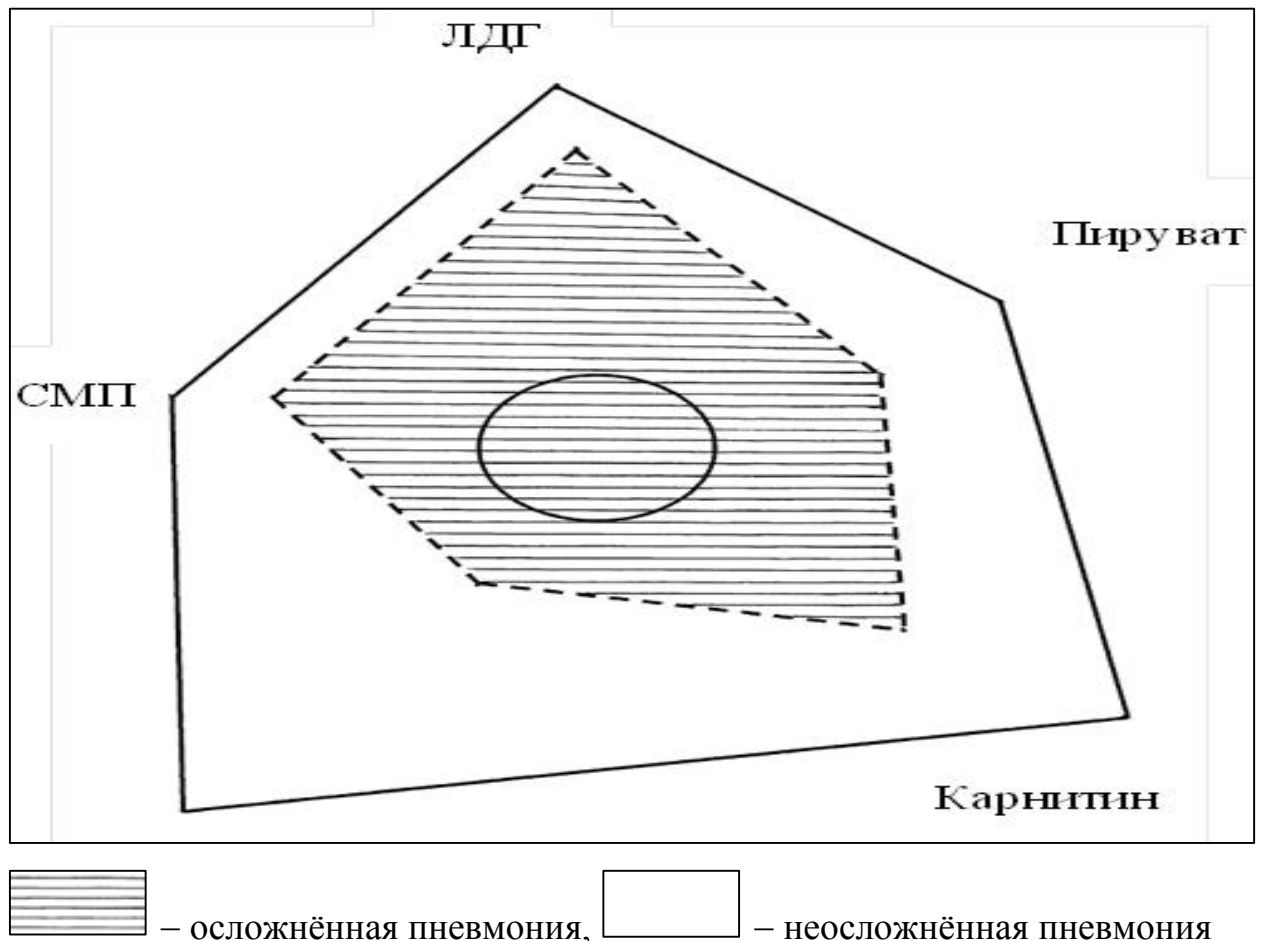


Рисунок 6.6 – Многолучевые фигуры степени отклонения от норматива (t-критерий) значений показателей энергетического гомеостаза у детей с внебольничной пневмонией.

Математическим выражением этих различий может служить среднее значение t-критерия (Рисунок 6.7). Из рисунка следует, что в целом у больных осложнённой пневмонией выявлено очень выраженное ($t = 11,1$; $p < 0,001$), а у больных неосложнённой пневмонией выраженное ($t = 9,6$; $p < 0,001$) нарушение энергетического гомеостаза. При этом значимость выявленных нарушений у детей с осложнённой пневмонией оказалась на 53,6 % выше, чем у больных неосложнённой пневмонией.

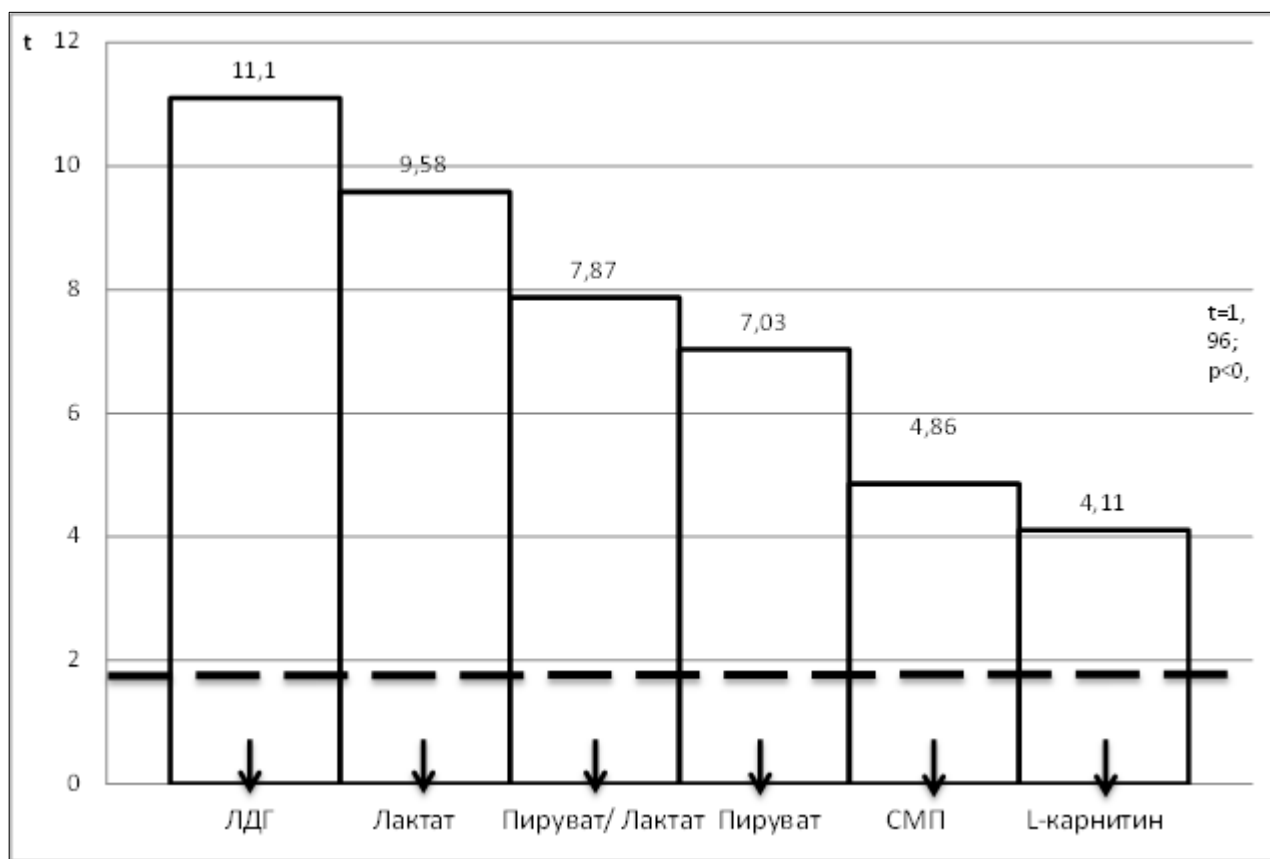


Рисунок 6.7 – Комплексная оценка степени отклонения от норматива значений показателей энергетического гомеостаза организма детей с осложнённой внебольничной пневмонией

Подводя итоги настоящего раздела, необходимо вернуться к данным, которые свидетельствуют о том, что дефицит карнитина занимает ведущее место в нарушении энергетического обмена рассматриваемых групп больных, что, вполне

обосновано, следует считать веским основанием для включения в терапевтический комплекс больных левокарнитинсодержащих препаратов.

РАЗДЕЛ 7

ХАРАКТЕР КОРРЕКЦИИ ЭНЕРГОМЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ МИОКАРДА И ЕЕ ЭФФЕКТИВНОСТЬ У ДЕТЕЙ С НЕОСЛОЖНЕННОЙ И ОСЛОЖНЕННОЙ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ

Результаты выполненных клиническо-лабораторных и инструментальных методов исследования, которые изложены в предыдущих разделах, свидетельствуют о том, что в разгар пневмонического процесса, особенно у детей с осложнённым течением заболевания, закономерно обнаруживаются признаки энергометаболической недостаточности миокарда. Последние, на фоне клинических проявлений, связанных с дыхательной недостаточностью, интоксикацией, преимущественной морфофункциональной несостоятельностью правых отделов сердца и снижением насосной функции миокарда, проявляют себя в виде дефицита карнитина, повышения уровня лактата и пирувата с дисбалансом их взаимоотношения, а также нарастания активности митохондриального фермента ЛДГ.

Естественно, в подобных условиях возникает необходимость проведения корригирующей терапии выявляемых нарушений с учётом определения ее характера, возраста пациента, а также оценки эффективности и безопасности того или иного препарата с позиций доказательной медицины.

Важно заметить, что, на начальном этапе исследования, во-первых, – в соответствии с Приказом МЗ Украины № 18 от 13.01. 2005 «Об утверждении протоколов предоставления медицинской помощи детям по специальности «Детская пульмонология», наряду с рекомендациями по использованию при пневмонии у детей раннего возраста антибиотиков, отхаркивающих препаратов, пробиотиков, общеукрепляющей терапии и др., подчёркнута возможность назначения сердечно-сосудистых препаратов по клиническим показаниям. Во-вторых, – в протоколе неотложной помощи при острой левожелудочковой

недостаточности у детей (Приказ МЗ Украины № 362 от 19.07.2005), наряду с другими, имеются рекомендации по применению кардиометаболитов, таких как панангин, фосфаден, кокарбоксилаза, рибоксин, L- карнитин, милдронат и другие.

Принимая во внимание характер выявленных энергометаболических нарушений миокарда у обследуемых детей с ВП, нами, наряду с традиционной терапией [63; 110; 163; 174 и др.], из предлагаемого перечня лекарственных средств, в качестве оптимального препарата с кардиометаболическим действием избран «Агвантар». Подобный выбор, наряду с терапевтической эффективностью, во многом был обусловлен, во-первых, – безопасностью, на что указывало возможность применения препарата у детей с рождения и, во-вторых, – отсутствие случаев, свидетельствующих о передозировке.

«Агвантар» как лекарственную форму выпускают в виде 20 % раствора для орального применения. Заявителем препарата является ООО «Эрсель Фарма Украина». Производитель Шанель Медикал (Ирландия). Препарат относится к фармакотерапевтической группе «Аминокислоты и их производные», Код АТС A16A A01. «Агвантар» зарегистрирован в Украине, № регистрационного свидетельства: UA/11554/01/01; срок действия свидетельства с 06.09.2011 по 06.09.2016 (Приказ МЗ Украины от 03.01.2012).

Действующим веществом «Агвантара» является левокарнитин. В 1 мл раствора содержит 200 мг левокарнитина. Вспомогательные вещества: метилпарабен (Е 218), пропилпарабен (Е 216), сахароза, сорбит (Е 420), ароматизатор «банан», вода очищенная.

Левокарнитин (L-карнитин) является витаминоподобным веществом, которое в природных условиях синтезируется в печени, почках и мозговой ткани из аминокислот лизина, и метионина при участии железа и аскорбиновой кислоты. В плазме крови находится в свободной форме и в форме ацилкарнитиновых эфиров [24; 73; 74; 212].

Левокарнитин на сегодня рассматривается как главный кофактор обмена жирных кислот в сердце, печени и скелетных мышцах. Участвует в качестве основного переносчика длинноцепочных жирных кислот в митохондрии, где

происходит их β -окисление до ацетил-КоА с последующим образованием АТФ [24; 73].

«Агвантар» (левокарнитин) способствует выведению из цитоплазмы метаболитов и токсических веществ, улучшает метаболические процессы, оптимизирует работу сердечной мышцы, способствует уменьшению ишемии миокарда, вызывает снижение количества жира в адипоцитах, оказывает нейро-, гепато- и кардиопротекторное действие, стимулирует клеточный иммунитет и др. [24; 71; 100; 280].

После приёма внутрь препарат быстро абсорбируется из желудочно-кишечного тракта. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 3 часа после приёма, терапевтическая концентрация сохраняется на протяжении 9 часов. Препарат метаболизируется с образованием ацильных эфиров, которые выводятся почками. Период полувыведения при приёме внутрь в зависимости от дозы составляет 3–6 часов.

Среди показаний к применению «Агвантар» значатся первичная (врождённая) и вторичная (приобретённая) недостаточность карнитина, кардиомиопатия. Более подробно терапевтическая эффективность и безопасность L-карнитина в педиатрической практике, прежде всего, при заболеваниях, сопровождающихся гипоксией и морфофункциональными нарушениями миокарда, изложены в аналитическом обзоре литературы (раздел 1.4).

Имея в виду решение задачи исследования, связанное с изучением эффективности коррекции энергометаболических нарушений миокарда у детей в зависимости от тяжести течения внебольничной пневмонии, обе группы («основная» – пациенты с ОВП и «сравнения» – больные с НВП) были разделены на две подгруппы. Основная группа: на подгруппу из 22 пациентов, получавших дополнительно коррекцию энергометаболических нарушений миокарда в виде приема «Агвантара» и, подгруппу в количестве 22 больных, которые получали традиционное лечение основного заболевания. По такому же принципу из группы сравнения (дети с неосложнённым течением ВП) были сформированы две подгруппы: первая, – в которой пациентам проводилась коррекция упомянутых

выше энергометаболических нарушений ($n = 22$) и вторая подгруппа – дети, которые находились на общепринятой терапии ($n = 21$).

Важно отметить, что больные, как в подгруппах основной группы, так и в подгруппах группы сравнения не отличались существенно друг от друга не только по исходной степени выраженности основных клинических проявлений (дыхательная недостаточность, интоксикация, физикальные изменения со стороны лёгких, сердечно-сосудистой системы и др.), но и по результатам изучаемых лабораторных показателей (средне молекулярные пептиды, лактат, карнитин, пируват, соотношение лактат/пируват, ЛДГ), сопутствующих пневмоническому процессу. Кроме того, обследованные пациенты в подгруппах обеих групп были сопоставимы по возрасту и полу.

Исходные показатели энергометаболического статуса у детей в подгруппах в зависимости от тяжести течения внебольничной пневмонии свидетельствуют, что показатели, характеризующие выраженность эндогенной интоксикации, митохондриальный транспорт метаболизма и функциональное состояние метаболического звена клеточного энергетического обмена в сравниваемых подгруппах оказались во многом близки по значениям. Существенным отличием в подгруппах детей с осложнённым течением пневмонии следует назвать исходно более выраженные изменения показателей, указывающим на недостаточную энергометаболическую состоятельность мышцы сердца.

«Агвантар» в соответствующих подгруппах назначали пациентам в виде раствора для приёма внутрь. При этом детям в возрасте от 6 месяцев до 1 года препарат назначали по 100–200 мг, что соответствовало 0,5–1 мл, в 2–3 приёма; в возрасте от 1 года до 3-х лет – по 200–400 мг (соответственно 1–2 мл) 3 раза в сутки. Препарат назначали за 30 минут до приёма пищи. Примечательно, что одним из преимуществ «Агвантара» следует считать удобство при расчёте дозы, т.к. он выпускается в контейнерах вместе с дозирующим шприцем и/или мерным стаканчиком.

«Агвантар» пациенты получали в составе общепринятой, в соответствии, как отмечалось выше, с клиническими рекомендациями. Осбое внимание ввиду ее

решающего влияния на прогноз заболевания уделялось антибактериальной терапии. Учитывая преимущественно тяжёлое течение ВП у наблюдаемых больных, развитие у многих осложнений и отсутствие эффекта от проводимой в первые дни антибактериальной терапии по месту жительства, где пациенты получали преимущественно антибиотики из группы цефалоспоринов 3 генерации, реже – 2 и макролиды, в клинике детям незамедлительно назначали ингибитор – защищённые аминопенициллины, используя принцип «ступенчатой терапии». В первые 1–3 дня – внутривенно, затем, при эффективности действия препарата (обратное развитие признаков интоксикационного синдрома, отчётливая тенденция к нормализации температуры, уменьшение одышки, положительные перкуторные и аускультативные феномены со стороны лёгких, позитивные сдвиги лабораторных показателей (лейкоцитоз, нейтрофилез, СОЭ) с последующим переходом на пероральное введение антибиотика.

Препаратом выбора являлся амоксициллин/клавуланат 40–50 мг/кг в сутки. Это, как отмечено ранее, ингибиторозащищённый β -лактамный антибиотик, который на протяжении последних 30 лет с успехом применяется в педиатрической практике. За это время представлены результаты более сотен рандомизированных клинических исследований, посвящённых эффективности и безопасности препарата. При этом самую большую долю составляют публикации, касающиеся применения препарата при инфекции респираторной системы у детей.

Если у больного имелся риск того, что пневмония может быть вызвана β -лактамазопродуцирующим штаммом *H. influenzae*, то оптимальным выбором было использование амоксициллина/клавуланата с высоким содержанием амоксициллина (препараты с соотношением амоксициллина и клавуланата 14:1), что предоставляло возможность использовать дозу амоксициллина 90 мг/кг/сут, не повышая дозу клавуланата. При этом известно, что суточная доза амоксициллина/клавуланата, разделённая на 3 приёма (каждые 8 часов), обеспечивает достоверно больший показатель $T > \text{МПК}$ для пневмококка), где T – время между приёмами препарата, когда его концентрация в крови выше МПК для возбудителя чем аналогичная суточная доза, разделённая на 2 приёма (каждые 12

ч). В этой связи у пациентов с тяжёлой ВП целесообразно разделение суточной дозы амоксициллина и ИЗАП на 3 приёма. Длительность терапии обычно составляла 7–10 дней.

Назначение подобной антибактериальной терапии основывалось с учётом наибольшей распространённости и агрессивности пневмококка, как наиболее вероятного пневмотропного возбудителя, природной активности препаратов в отношении данного возбудителя, его возможной приобретённой резистентности, а также тяжести заболевания.

Данный антибиотик обладает высокой стабильной активностью в отношении самого частого и опасного возбудителя – *Str. pneumoniae*, а также в большинстве случаев активен в отношении *H. influenzae* [144; 174].

Назначение антибиотика выбора подразумевало определение критериев эффективности лечения. Так, о полном эффекте говорили в случаях падения температуры тела менее 38° через 24–48 часов при неосложнённой и через 72 часа при осложнённой пневмонии на фоне улучшения состояния и аппетита, уменьшения одышки.

Частичный эффект констатировали в случаях сохранения температуры ниже 38° после отмеченных выше сроков в условиях снижения степени выраженности токсикоза, одышки, улучшения аппетита, при отсутствии отрицательной рентгенологической динамики. Подобный эффект наблюдали у детей с деструктивными формами пневмонии и/или при метапневмоническом плеврите.

Об отсутствие клинического эффекта свидетельствовало сохранение температуры тела выше 38°, ухудшение общего состояния и/или нарастании рентгенологических изменений. Развитие подобного состояния требовало смены антибиотика.

Наряду с этим важной составляющей лечения детей с ВП являлась респираторная поддержка. В условиях гипоксии главной задачей борьбы с острой дыхательной недостаточностью являлось обеспечение ребёнку нормальной оксигенации организма, т. к. выраженная гипоксия обладает потенциально летальным эффектом. Показаниями к проведению кислородотерапии считали PaO_2

менее 55 мм рт ст или SpO_2 менее 88 % (при дыхании воздухом). Оптимальным являлось поддержание SpO_2 в пределах 88–95 % или PaO_2 в пределах 55–80 мм рт. ст. Оксигенотерапию осуществляли в виде подачи кислорода интраназально или с использованием лицевой маской.

Важной составляющей традиционного лечения терапии ВП являлась муколитическая терапия. Чаще использовали муколитик амброксол, который усиливает проникновение в бронхиальный секрет и лёгочную ткань амоксициллина и эритромицина, и стимулирует синтез сурфактанта, повышая эффективность антибиотик. При появлении признаков гнойного эндобронхита с отхождением мокроты гнойного характера назначали N-ацетилцистеина, который обладает прямым муколитическим действием.

Больным с выраженным интоксикационным синдромом проводилась инфузионная терапия в объёме не более 40 мл/кг/сут под контролем диуреза, электролитов сыворотки крови, гематокрита. Принимая во внимание возможность задержки жидкости в результате выброса антидиуретического гормона инфузии у больных с признаками эксикоза, нарушения микроциркуляции проводили объёмами 20–30 мл/кг/сут., равномерно распределяя в течение суток. При этом коллоидные растворы составляли 1/3 общего объёма. Введение щелочных растворов выполнялось под контролем показателей кислотно-щелочного состояния.

Широко использовали оральную гидратацию. К растворам, в частности к «Регидрону», добавляли воду, чай, соки. Объём оральной гидратации, как правило, составлял менее полной суточной потребности, однако не менее 700–800 мл.

Примерно у каждого четвёртого больного с тяжёлым течением заболевания и развитием негнойных осложнений применяли преднизолон внутрь в виде короткого курса (3–5 дней). Назначение глюкокортикоидов улучшало результаты лечения, способствовало более быстрому наступлению терапевтического эффекта.

При фебрильной лихорадке использовали жаропонижающие средства в виде парацетамола в разовой дозе 10–15 мг/кг или ибупрофен в дозе 5–10 мг/кг массы тела, реже – нимесулид.

При развитии осложнений, в частности пневмотораксе, тактика определялась его объёмом. В случае малого объёма лечение осуществлялось консервативное (оксигенотерапия, наблюдение), при большом объёме детским хирургом проводился дренаж плевральной полости с активной аспирацией, последующим расправлением легкого. При абсцессе легкого выполняли трансторакальное дренирование катетером на протяжении 3–5 дней.

На фоне проводимой общепринятой, традиционной терапии с включением антибиотиков, симптоматических средств выздоровление констатировали во всех без исключения случаях. Выздоровлению детей сопутствовала полная обратная клиническая симптоматика пневмонии в виде нормализации температуры тела, устранения проявлений интоксикационного синдрома, признаков дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности.

С учётом одной из важных задач настоящего исследования, направленной на оценку эффективности коррекции нарушенного энергометаболического статуса миокарда у детей в разгар пневмонического процесса, особый научно-практический интерес представляло повторное биохимическое исследование маркеров митохондриального транспорта метаболизма и функционального состояния метаболического звена клеточного энергетического обмена, которое проводилось через 10–12 дней.

Как показали исследования, динамика показателей, отражающих энергометаболические нарушения миокарда у детей в группах с ОВП и НВП в зависимости от характера терапии, оказалась различной (Таблицы 7.1 и 7.2).

В частности, оценивая показатели эндогенной интоксикации (СМП и лактат) в группе детей с ВВП, следует отметить в целом положительную динамику, связанную, во-первых, – со снижением уровня СМП в обеих группах (традиционной терапии и лечения с дополнительной коррекцией агвантаром).

Таблица 7.1 – Динамика показателей энергометаболического обмена у детей с неосложнённым течением пневмонии в зависимости от характера терапии

Показатели, единицы измерения	Контрол. группа (n=23)	Традиционное лечение (n=21)		Лечение с дополнительной коррекцией (n=22)	
		До лечения	После Лечения	До лечения	После лечения
СМП (г/л)	0,54±0,05	1,61±0,28	0,89±0,09	1,63±0,51	0,58±0,05
Лактат (ммоль/л)	0,65±0,06	1,46±0,08	1,20±0,03	1,47±0,05	0,78±0,06
Карнитин (ммоль/л)	60,4±3,8	43,1±3,5	7,1±3,5	40,3±3,4	58,4±2,8
Пируват (мкмоль/л)	0,06±0,001	0,09±0,002	0,08±0,002	0,09±0,001	0,07±0,001
Пируват/ лактат	10,8	16,2	15,0	16,3	11,1
ЛДГ (Ед/л)	68,4 ± 5,23	216,9 ± 10,17	143,8±6,23	213,3 ± 10,62	86,8 ± 4,31

Однако, очевидно, что в 1 подгруппе снижение уровня оказалось менее выраженным (с $1,61 \pm 0,28$ г/л до $0,89 \pm 0,09$ г/л), нежели во 2-й подгруппе (с $1,63 \pm 0,51$ г/л до $0,58 \pm 0,05$ г/л, что уже практически не отличалось от нормального значения $0,54 \pm 0,05$ г/л; $p \leq 0,05$). Во- вторых, – с уменьшением содержания лактата, более выраженным в подгруппе больных, получавших коррекцию энергометаболических нарушений (с $1,47 \pm 0,05$ ммоль/л до значения $0,78 \pm 0,06$ ммоль/л, которое также приближалось к нормативу: $0,65 \pm 0,06$ ммоль/л). В то же время в 1-й подгруппе подобной нормализации показателя не наступало (с $1,46 \pm$

0,08 ммоль/л до $1,20 \pm 0,03$ ммоль/л; $p \geq 0,05$). Особый интерес представляло исследование в динамике у детей с НВП состояния митохондриального транспорта метаболизма путём повторного определения у них содержания общего карнитина в крови.

Выяснилось, что признаки карнитиновой недостаточности, обнаруживаемые у детей в разгар пневмонического процесса, имели различную динамику в зависимости от характера терапии. Менее позитивной она оказалась у больных, которые получали традиционное лечение заболевания ($47,1 \pm 3,5$ ммоль/л, при исходном значении $43,1 \pm 3,5$ ммоль/л). Более выраженные положительные сдвиги установлены в подгруппе детей с НВП, получавших коррекцию дефицита карнитина. Так, на фоне применения «Агвантара» содержание общего карнитина в крови увеличилось в 1,5 раза: с $40,3 \pm 3,4$ до $58,4 \pm 2,83$ ммоль/л. Данный показатель практически соответствовал среднему значению уровня общего карнитина в крови, установленного у детей контрольной группы ($60,4 \pm 3,8$ ммоль/л).

Научно-практический интерес представил и параллельный анализ динамики показателей функционального состояния метаболического звена клеточного энергетического обмена, который проводили по состоянию активности анаэробного гликолиза. Определение повышенных значений лактата у обследованных детей подтвердило, что на высоте пневмонии с сопутствующей гипоксией, вследствие уменьшения доставки кислорода к тканям, развивается лактоацидоз.

Принимая во внимание динамику показателей содержания лактата (молочная кислота), отражающих у обследованных больных, наряду со степенью эндогенной интоксикации, и выраженность лактоацидоза, важным моментом представилось установление характерных сдвигов, которые касались определения пирувата в крови и его соотношения к лактату.

Как показывают данные Таблицы 7.2, высокие значения пирувата в крови, установленные среди детей с НВП в обеих подгруппах в разгар пневмонии, на фоне проводимого лечения имели тенденцию к восстановлению. Однако показатели содержания пирувата в крови в большей степени приблизились к нормальным

значениям в подгруппе пациентов, которые на фоне общепринятой терапии, дополнительно получали коррекцию левокарнитином ($0,07 \pm 0,001$ мкмоль/л, при исходном значении $0,09 \pm 0,001$ мкмоль/л и контрольном – $0,06 \pm 0,001$ мкмоль/л).

Таблица 7.2 – Динамика показателей энергометаболического обмена у детей с неосложнённым течением пневмонии в зависимости от характера терапии

Показатели, единицы измерения	Контрол. группа (n=23)	Традиционное Лечение (n=21)		Лечение с дополнительной коррекцией (n=22)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
СМП (г/л)	$0,54 \pm 0,05$	$1,61 \pm 0,28$	$0,89 \pm 0,09$	$1,63 \pm 0,51$	$0,58 \pm 0,05$
Лактат (ммоль/л)	$0,65 \pm 0,06$	$1,46 \pm 0,08$	$1,20 \pm 0,03$	$1,47 \pm 0,05$	$0,78 \pm 0,06$
Карнитин ммоль/л	$60,4 \pm 3,8$	$43,1 \pm 3,5$	$47,1 \pm 3,5$	$40,3 \pm 3,4$	$58,4 \pm 2,83$
Пируват (мкмоль/л)	$0,06 \pm 0,001$	$0,09 \pm 0,002$	$0,08 \pm 0,002$	$0,09 \pm 0,001$	$0,07 \pm 0,001$
Пируват/ лактат	10,8	16,2	15,0	16,3	11,1
ЛДГ (Ед/л)	$68,4 \pm 5,23$	$216,9 \pm 10,17$	$143,8 \pm 6,23$	$213,3 \pm 10,62$	$86,8 \pm 4,31$

Коррекция энергометаболических нарушений миокарда, выполненная в подгруппе детей с НВП, сказалась и на соотношении пирувата к лактату. Так, если в подгруппах больных на высоте пневмонического процесса исходное соотношение составляло 16, 2 (1-я подгруппа) и 16,3 (2-я подгруппа), то следует

заметить, что приближение изучаемого коэффициента к нормальному значению (10,8), произошло только в подгруппе детей, получавших коррекции левокарнитином (11,1).

Изучение показателя митохондриального фермента ЛДГ, отражающего состояние ферментативного звена клеточного энергетического обмена, у детей в динамике НВП показало его различную активность в зависимости от характера терапии. Изначально высокая в разгар болезни активность фермента у больных обеих подгрупп на фоне проводимого лечения снижалась, однако, не в равной мере. В большей степени содержание ЛДГ уменьшилось среди пациентов подгруппы, которые получали коррекцию (с $213,3 \pm 10,62$ Ед/л до $86,8 \pm 4,31$ Ед/л, т.е. в 2,4 раза), при среднем показателе здоровых детей $68,4 \pm 5,23$ Ед/л. Что касается подгруппы пациентов, получавших традиционное лечение, то у них изучаемый показатель снизился только в 1,5 раза ($216,9 \pm 10,17$ Ед/л до $143,8 \pm 6,23$ Ед/л).

Рассматривая результаты повторного изучения показателей, отражающих энергометаболические нарушения миокарда в подгруппах детей с осложнённым течением пневмонии (Таблица 7.3), следует констатировать, в целом, менее выраженные позитивные сдвиги. Это касалось динамики, как маркеров, характеризующих степень эндогенной интоксикации, так и параметров, отражающих состояние митохондриального транспорта метаболизма и функционального статуса метаболического звена клеточного энергетического обмена.

Выяснилось, в частности, что, увеличенное в разгар ОВП в 4,3 раза содержание средне молекулярных пептидов (СМП) на фоне проводимой терапии характеризовалось у всех больных заметным снижением, подтверждая обратное развитие клинических проявлений интоксикационного синдрома.

Вместе с тем, важно заметить, что снижение уровня СМП более интенсивно происходило в подгруппе детей, которые дополнительно получали коррекцию с использованием левокарнитина (с $2,35 \pm 0,61$ г/л до $1,46 \pm 0,07$ г/л, т.е. в 1,6 раза). В то же время в подгруппе пациентов, которым проводили общепринятое лечение, данный показатель уменьшился только в 1,2 раза (с $2,32 \pm 0,44$ г/л до $1,86 \pm 0,73$

г/л). Примечательно, что, несмотря на клиническое улучшение, уровень СМП в обеих группах ещё не достигал границы статистической достоверности (в контрольной группе $0,54 \pm 0,05$ г/л).

Таблица 7.3 – Динамика показателей энергометаболического обмена у детей с осложнённым течением пневмонии в зависимости от характера терапии

Показатели, единицы измерения	Контрол. группа (n=23)	Традиционное лечение (n=22)		Лечение с дополнительной коррекцией (n=22)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
СМП (г/л)	$0,54 \pm 0,05$	$2,32 \pm 0,44$	$1,86 \pm 0,73$	$2,35 \pm 0,61$	$1,46 \pm 0,07$
Лактат (ммоль/л)	$0,65 \pm 0,06$	$2,87 \pm 0,25$	$1,65 \pm 0,23$	$2,85 \pm 0,19$	$1,35 \pm 0,06$
Карнитин (ммоль/л)	$60,4 \pm 3,8$	$24,3 \pm 3,6$	$27,6 \pm 3,6$	$22,9 \pm 3,7$	$48,1 \pm 4,5$
Пируват (мкмоль/л)	$0,06 \pm 0,001$	$0,15 \pm 0,01$	$0,09 \pm 0,001$	$0,13 \pm 0,01$	$0,07 \pm 0,002$
Пируват/ лактат	10,8	19,1	18,3	21,9	16,8
ЛДГ (Ед/л)	$68,4 \pm 5,23$	$282,4 \pm 11,63$	$176,3 \pm 6,23$	$289,6 \pm 10,21$	$109,8 \pm 7,45$

Подобная тенденция установлена при определении другого маркера, отражающего выраженность ЭИ. Так, снижение содержания лактата (молочной кислоты) в подгруппе больных, получавших коррекцию, произошло в 2,1 раза (с $2,85 \pm 0,19$ ммоль/л до $1,35 \pm 0,06$ ммоль/л), а в подгруппе детей, находившихся на

традиционном лечении, только в 1,7 раза (с $2,87 \pm 0,2519$ ммоль/л до $1,65 \pm 0,23$ ммоль/л). При этом результаты повторного изучения содержания лактата среди детей обеих подгрупп с ОВП также ещё не достигали пределов статистически существенной значимости.

Более выраженные позитивные результаты получены при определении у больных с ОВП уровня общего карнитина крови, особенно в подгруппе детей, получавших дополнительно коррекцию «Агвантаром». В частности, дефицит карнитина в крови, составлявший в разгар болезни $22,9 \pm 3,7$ ммоль/л, сократился более чем в 2 раза за счёт увеличения его уровня до $48,1 \pm 4,5$ ммоль/л. Примечательно, что данный показатель, не достигая уровня нормального значения, статистически существенно уже не отличался от показателя, установленного у здоровых детей контрольной группы. В то же время в подгруппе детей, не получавших коррекцию энергометаболических нарушений, нарастание общего карнитина в крови оказалось незначительным (с $24,3 \pm 3,6$ ммоль/л до $27,6 \pm 3,6$ ммоль/л) и по-прежнему достоверно отличалось от уровня здоровых детей группы контроля ($60,4 \pm 3,8$ ммоль/л; $p \geq 0,05$).

Установленные на высоте пневмонического процесса высокие значения пирувата крови у детей с ОВП, в результате проводимого лечения характеризовались тенденцией к снижению. При этом выяснилось, что в большей степени показатели содержания пирувата в крови приблизились к нормативу в подгруппе детей, получавших коррекцию (с $0,13 \pm 0,01$ мкмоль/л до $0,07 \pm 0,002$ мкмоль/л, т.е. в 1,8 раза). Параллельно, в подгруппе сравнения снижение зарегистрировано в 1,6 раза.

Естественно, полученные результаты в подгруппах детей с ОВП отразились на соотношении пирувата к лактату. В частности, в подгруппе больных, получавших коррекцию, изучаемый коэффициент уменьшился от резко нарушенного значения (21,9) до 16,8, т.е. в 1,3 раза. В то же время в подгруппе сравнения данный коэффициент изменился не существенно (с 19,1 до 18,3), что свидетельствовало о сохраняющихся энергометаболических нарушениях миокарда у этих больных.

Повторное определение фермента ЛДГ у детей с ОВП позволило установить снижение его активности, прежде всего, в подгруппе больных, получавших коррекцию (с $289,6 \pm 10,21$ Ед/л до $109,8 \pm 7,45$ Ед/л, т.е. в 2,6 раза, при среднем показателе здоровых детей $68,4 \pm 5,23$ Ед/л). Что касается подгруппы пациентов, получавших традиционное лечение, то у них изучаемый показатель снизился только в 1,6 раза (с $282,4 \pm 11,63$ Ед/л до $176,3 \pm 6,23$ Ед/л).

На Рисунках 7.1, 7.2, и 7.3 представлены многолучевые фигуры степени отклонения от контроля (t-критерий) значений всех показателей эндогенной интоксикации и энергометаболического статуса до и после традиционного лечения у больных с неосложнённой пневмонией (Рисунок 7.1)

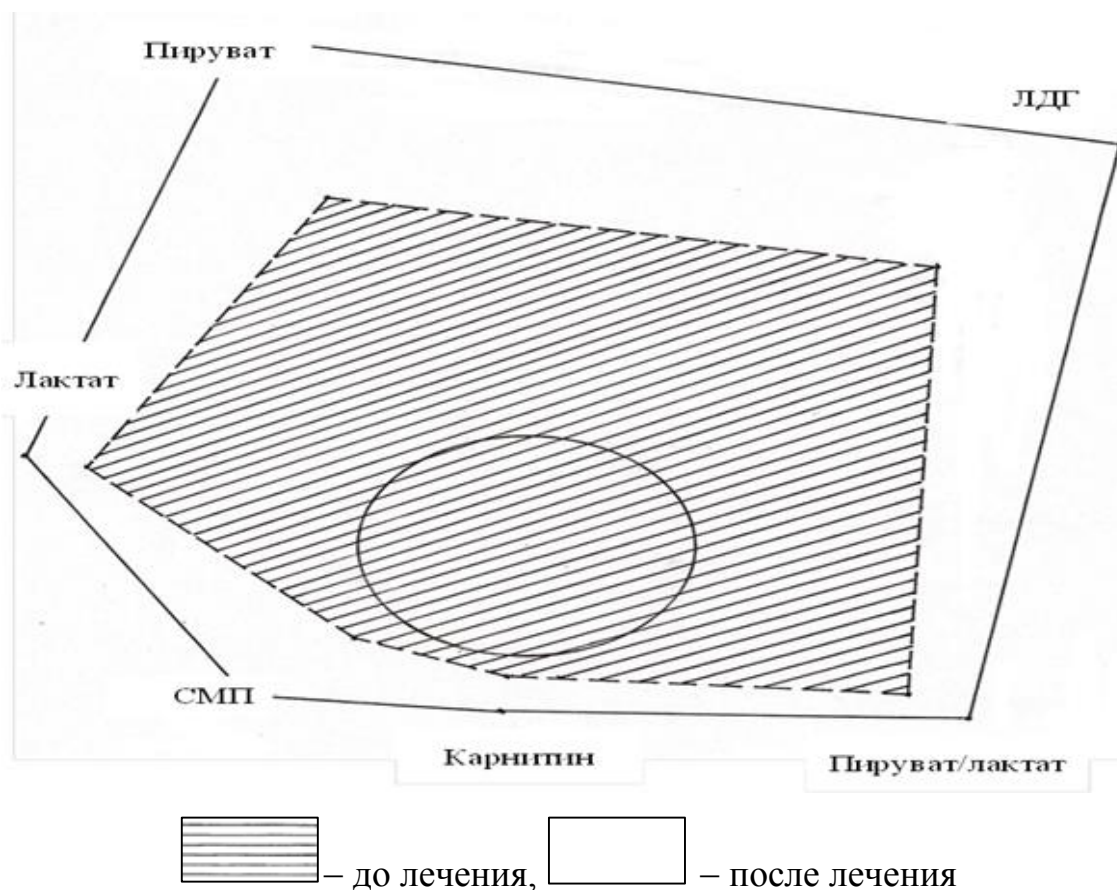


Рисунок 7.1. – Многолучевые фигуры степени отклонения от контроля (t-критерий) значений энергометаболических показателей до и после традиционного лечения у больных с неосложнённой пневмонией

Степень отклонения от контроля (t-критерий) значений энергометаболических показателей до и после традиционного лечения у детей с ОВП (Рисунок 7.2 и 7.3) – степень отклонения от норматива (t-критерий) энергометаболических показателей до и после лечения с дополнительной коррекцией у детей с осложнённой пневмонией.

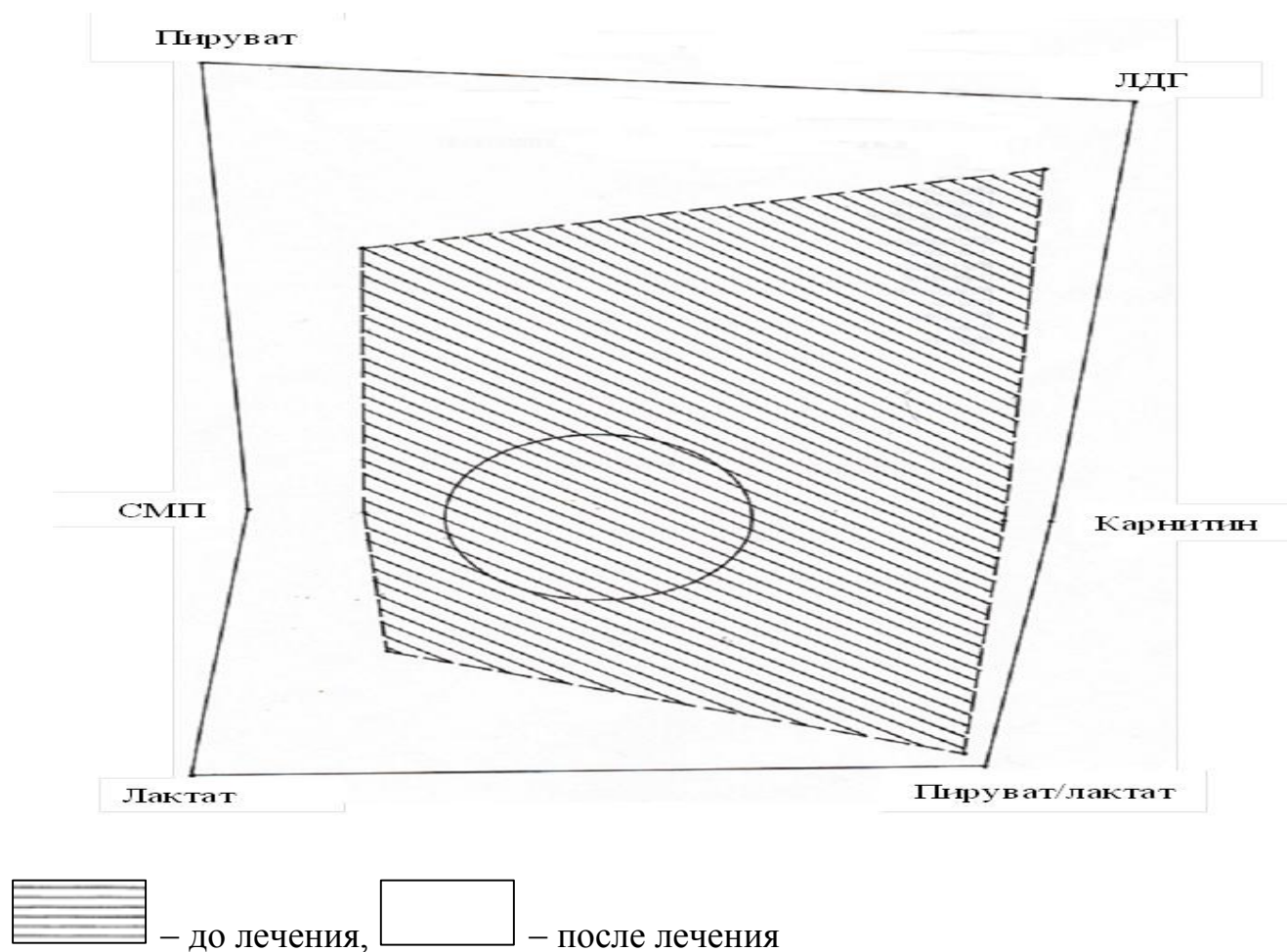


Рисунок 7.2 – Степень отклонения от контроля (t-критерий) значений энергометаболических показателей до и после традиционного лечения у детей с ОВП

Важно заметить, что отчётливой тенденции к восстановлению, нарушенного в разгар заболевания, энергометаболического статуса, сопутствовало и заметное улучшение клинических параметров, отражающих деятельность сердечно-сосудистой системы. В частности, у многих больных (72–82,7 %) констатирована

отчётливая тенденция к нормализации ритма сердечных сокращений и восстановлению звучности тонов сердца.

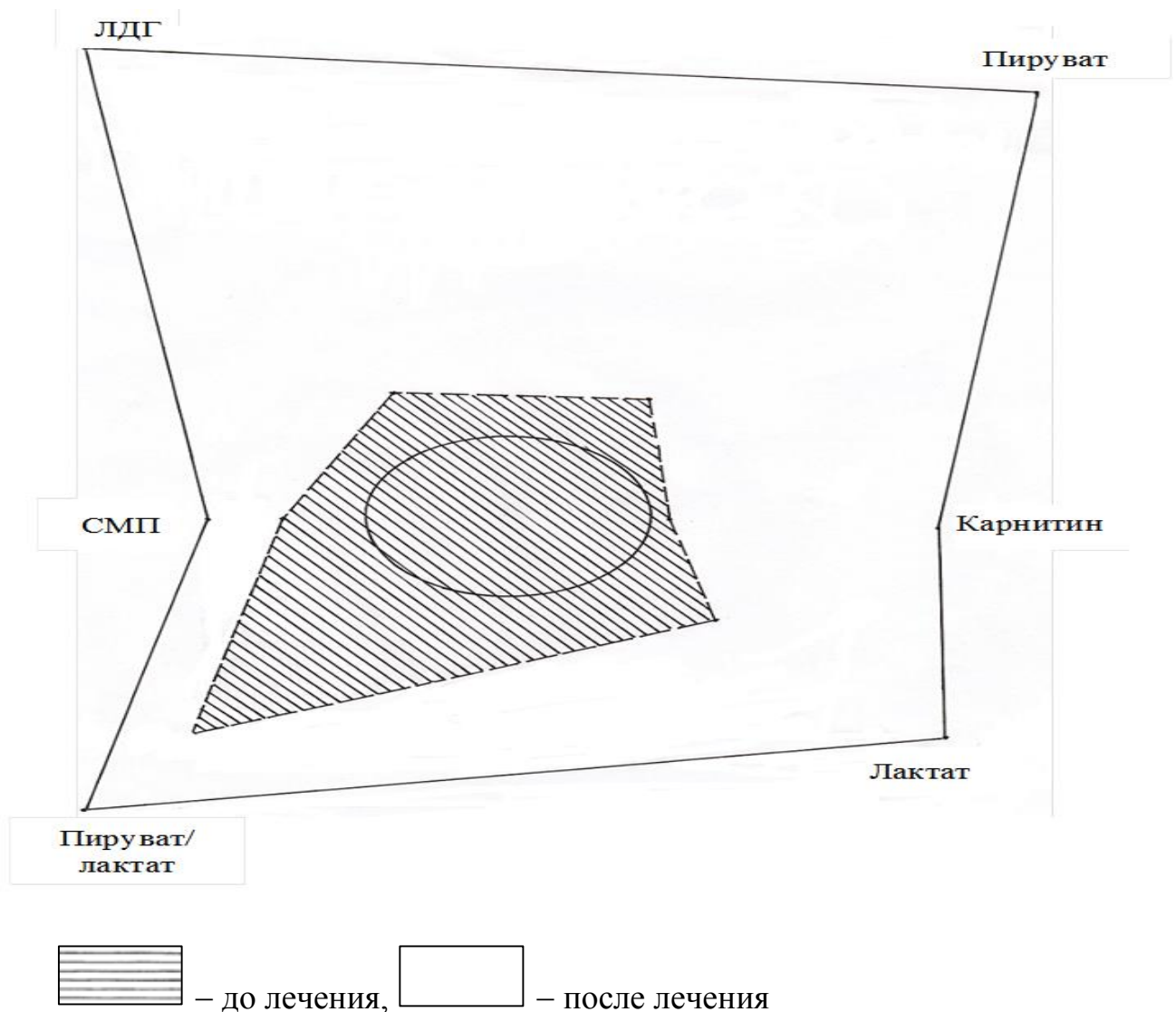


Рисунок 7.3. – Степень отклонения от норматива (t-критерий) энергометаболических показателей до и после лечения с дополнительной коррекцией у детей с осложненной пневмонией

Вместе с тем, у каждого пятого больного с ОВП (9 из 44, – 20,4 %) отчётливого восстановления, как по данным объективного обследования сердечно-сосудистой системы, так по результатам изучения морфофункциональных показателей, отражающих, прежде всего, деятельность миокарда, отмечено не было. В таких случаях сохранялись увеличенный в размере диаметр правого

желудочка (в среднем на 22 %), нарушенное соотношение диаметров левого и правого желудочков (менее нормального значения на 18 %), повышенная систолическая амплитуда движения межжелудочковой перегородки на 16 %, что свидетельствовало все ещё об увеличении объёмной перегрузки правого желудочка. Страдала также и насосная функция левого желудочка, однако выраженность ее нарушения определённо уменьшилась (в среднем на 14 % установлено снижение контрактильной функции миокарда).

Таким образом, выполненные клинико-инструментальные и биохимические исследования дают основание утверждать положение, связанное с настоящей необходимостью проведения коррекции, закономерно обнаруживаемых энергометаболических нарушений миокарда у детей первого года жизни с внебольничной пневмонией, особенно при осложнённом ее течении и в случаях сопутствующего перинатального поражения ЦНС.

Наиболее эффективна коррекция подобных нарушений в виде дополнительного к общепринятой терапии назначения препарата «Агвантар» (левокарнитин) у детей с неосложнённым течением пневмонии.

Применение коррекции у детей с ОВП также следует признать эффективным. Однако, учитывая исходную, более выраженную тяжесть состояния больных, выраженную у них интоксикацию, явления дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности, более глубокие изначальные нарушения и неполное восстановление параметров, характеризующих энергометаболический статус к моменту выздоровления, длительность коррекции путём использования левокарнитина нуждается в увеличении.

Каких-либо побочных реакций при использовании препарата «Агвантар» отмечено не было ни в одном случае.

Во всех случаях выздоровления детей от пневмонии рекомендованный курс коррекции по месту жительства (амбулаторное лечение) составлял не менее месяца, с последующим контролем (содержание общего карнитина в крови). В единичных случаях назначение препарата продлевали до 2-х месяцев.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Инфекционно-воспалительные заболевания органов дыхания (ИВЗ ОД) занимают ведущее место в структуре заболеваемости детского возраста. Данные заболевания остаются ведущей причиной смерти детей первого года жизни – 21,8 на 10 000 родившихся и от 1 года до 4 лет – 55,6 на 100 000 детей этого возраста. Для сравнения этот показатель в возрасте от 5 до 9 лет составляет всего 2,6 на 100 000 сверстников. В этой связи ИВЗ ОД являются одним из наиболее актуальных разделов педиатрии и имеют как медицинское, так и социальное значение (Н.Д. Сорока, 2013). Среди ИВЗ ОД, наряду с наиболее распространённым острым бронхитом (ОБ), ввиду частого развития осложнений, тяжести течения, нередкого неблагоприятного прогноза, особое место занимает пневмония (Таточенко В.К., 2012). В 2015 году внебольничная пневмония (ВП) явилась причиной 15 % смертей среди детей в возрасте до 5 лет. По данным Самсыгиной Г.А. (2009), смертность от пневмонии (вместе с гриппом) в Российской Федерации в среднем составляет 13,1 на 100 тыс. населения. Причём наивысшая смертность отмечается в первые четыре года жизни детей (30,4 на 100 тыс. населения). Особенно тяжело ВП протекает у детей раннего возраста, в связи с чем, изучение вопросов диагностики, ведущих патогенетических механизмов и более эффективного лечения представляет собой чрезвычайно важную медико-социальную проблему.

В развитии ВП, наряду с очевидной ролью современных агрессивных пневмотропных возбудителей, среди разнообразных патогенетических механизмов рассматривают роль иммунных нарушений, расстройств системы гемостаза, дисбаланса перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты, повреждения эндотелиоцитов, общей тканевой гипоксии, негативным влиянием социально-бытовых факторов и др., особое внимание в последние годы привлекают вопросы, связанные с изучением частоты регистрации и характера сопутствующих заболеванию энергометаболических нарушений детского организма (Сенаторова А.Г., 2009; Кондратова И.Ю., 2010; Давидчук Г.М., 2012).

Известно, что воспалительно изменённая при пневмонии альвеолярная ткань и альвеолярно-капиллярная мембрана проявляют высокую энергометаболическую

активность по отношению к разнообразным биологически активным веществам, белково-полисахаридным комплексам и др. (Сухоруков В.С., 2007; Иванусь С.Г., 2012 и др.). В подобных условиях следует ожидать что, возникающая в условиях пневмонии и сопутствующей гипоксии, энергометаболическая недостаточность может играть существенную роль в патогенезе заболевания и оказывать негативное влияние на тяжесть течения, частоту вовлечения в процесс различных органов и систем с развитием осложнений и неблагоприятным исходом заболевания в целом.

Одним из ведущих органов-мишеней при ВП у детей, где с высокой долей вероятности может реализоваться энергометаболическая недостаточность с соответствующими морфоструктурными и функциональными изменениями, является сердечно-сосудистая система, прежде всего, миокард.

Совершенно очевидно, что при пневмонии, закономерно сопровождающейся гипоксией, изучение частоты регистрации и характера энергометаболических нарушений, зарегистрированные, прежде всего, по данным морфофункциональных изменений мышцы сердца, позволит определить показания и осуществить дифференцированный подход к корригирующей медикаментозной терапии, что позволит улучшить прогноз заболевания.

Следует полагать, что выяснение вопросов, отражающих частоту регистрации и характер расстройств энергометаболического обеспечения кардиомиоцитов, а также своевременного проведения метаболической коррекции установленных нарушений позволит улучшить энергометаболические процессы миокарда, предупредить осложнения и прогрессирование заболевания, улучшить прогноз.

Безусловный научно-практический интерес представляют подобные исследования и у детей дошкольного и раннего школьного возраста, страдающих наиболее распространённым среди ИВЗ ОД – острым бронхитом (ОБ).

Таким образом, актуальность вышеперечисленных проблем явились побудительным мотивом и легли в основу выполнения данной научно-исследовательской работы.

Исследование проводилось в период с 2010 по 2019 гг. на клинической базе кафедры педиатрии № 1 Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный университет имени М. Горького» (областная детская клиническая больница г. Донецка; с 2014 года – Республиканская детская клиническая больница) и на клинической базе городской детской клинической больницы № 1 г. Донецка Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики.

Выполненное исследование характеризуется как когортное, проспективное, контролируемое с элементами ретроспективного анализа. Формирование групп и подгрупп с целью оценки эффективности лечения проводилось с соблюдением принципов рандомизации и простого слепого метода.

Обследование больных и установление диагноза «Внебольничная пневмония» проводились в соответствии с «Клиническими рекомендациями» Российского респираторного общества, Межрегионального педиатрического респираторного общества, Федерации педиатров стран СНГ, Московского общества детских врачей [31]. Во всех случаях диагноз «Пневмония» подтверждён рентгенологически.

При обследовании больных детей соблюдены деонтологические аспекты в соответствии с требованиями Европейской конвенции, принятой в г. Страсбурге (1986), директивами Совета Европейского экономического содружества в г. Страсбурге (1986), статусом Украинской ассоциации биоэтики и норм GLP (1992), норм ICH 138P (2002).

Диссертационная работа основана на материалах изучения историй болезни 831 пациентов с инфекционно-воспалительными заболеваниями дыхательных путей (ИВЗ ДП), находившихся на лечении в ОДКБ в течение 5 лет (с 2010 по 2014) и на результатах обследования и наблюдения 87 детей (41–мальчиков и 46 девочек) в возрасте от 6 месяцев до 3 лет с внебольничной пневмонией, а также 29 детей дошкольного (6–7 лет) и младшего школьного возраста (8–12 лет) с острым бронхитом. Контрольные группы для соответствующих возрастных категорий

больных: 25 условно здоровых детей в возрасте от 6 месяцев до 3 лет и 23 условно здоровых детей в возрасте от 6 до 12 лет.

Для достижения цели и решения поставленных задач была составлена программа исследования, включающая три последовательных этапа. На I этапе изучена частота регистрации инфекционно-воспалительных заболеваний дыхательных путей (острый бронхит, внебольничная пневмония, острый обструктивный бронхит, рецидивирующий бронхит) у 831 больных, находившихся на обследовании и лечении в областной детской клинической больнице (до 2014 года).

Всего на первом этапе проанализировано 831 история болезни детей с различными ИВЗ ДП. Выяснилось, что из числа ИВЗ ОД наибольшую удельную значимость занимают внебольничная пневмония (52,0%) и острый обструктивный бронхит (30,0 %), значительно меньшую – острый бронхит (10,8 %) и рецидивирующий бронхит (7,2 %).

Анализ полученных данных свидетельствует о наибольшей частоте регистрации детей, госпитализированных по поводу внебольничной пневмонии (432 пациента - 52,0 %). Исследование показало, что подобная, столь высокая частота госпитализации детей с ВП, направленных из больниц городов и районов Донецкой области (а с 2014 года – ДНР) была обусловлена, в основном, тяжестью состояния, неэффективностью выбора начальной антибактериальной терапии и, с этим связанной, высокой частотой развития тяжёлых осложнений (плеврит, абсцедирование, пневмоторакс и др.).

На втором, по частоте регистрации, месте оказались дети с острым обструктивным бронхитом. Их количество составило 249 (30,0%), по сути, треть из числа детей с ИВЗ ДП. Выяснилось, что данные больные с изменённым аллергологическим анамнезом, перенёсшие обструкцию дыхательных путей на фоне ОРВИ, поступали в пульмонологическое отделение для исключения диагноза бронхиальная астма.

Третью позицию по частоте встречаемости заняли дети с острым (простым) бронхитом (90–10,8%). Дети с ОБ в подавляющем большинстве случаев поступали в клинику для исключения пневмонии.

На четвёртом месте оказалась группа, состоявшая из 60 детей (7,2%), которые находились в клинике для обследования и лечения по поводу рецидивирующего бронхита.

На II этапе 87 детей с ВП были разделены на 2 группы. В I группу (основную) вошли 44 пациентов (средний возраст $1,83 \pm 0,61$ лет) с осложнённым течением внебольничной пневмонии (ОВП), что составило 50,6 %. II группа (сравнения) состояла из 43 больных (средний возраст $1,80 \pm 0,57$ лет) с неосложнённым течением внебольничной пневмонии (НВП), составив 49,4 %. Параллельно обследована группа детей с ОБ. На III этапе реализации программы дизайн исследования предполагал деление каждой из групп детей с ВП на две подгруппы. Две подгруппы I группы с осложнённым течением пневмонии, включавших по 21 и 23 больных, соответственно, состояли из тех, кто получал традиционную терапию (1-я подгруппа) и тех, кому в комплекс общепринятого лечения дополнительно включали коррекцию выявленных энергометаболических нарушений (2-я подгруппа). По такому же принципу разделена на две подгруппы II группа (сравнения) с неосложнённой пневмонией: 1-я – в составе 21 больных и 2-я – 22, соответственно. Контрольную группу составили 23 здоровых сверстников (средний возраст $1,62 \pm 0,72$).

При выполнении диссертационной работы использовались анамнестические, клинические, лабораторные, в т.ч. биохимические, а также инструментальные и статистические методы исследования

Морфометрические характеристики сердца, показатели центральной и периферической гемодинамики определяли с помощью одно и двухмерной ЭхоКГ, импульсной доплерэхокардиографии. Оценка основных параметров эхоморфологии сердца и сократительной функции миокарда осуществлялась аппаратом «SONOACE X 8 (Корея), фирма «Мэдисон» с использованием

доплерографической приставки и применением датчика с рабочей частотой 5 – 12 МГц.

В стандартных позициях у детей с пневмонией измеряли систолический (Дс, см) и диастолический (Дд, см) диаметры левого (ДЛЖ, см) и правого (ДПЖ, см) желудочков, левого (ДЛП, см) предсердия. Кроме того, определяли диаметр аорты (ДА, см), диастолическую толщину (Тп, см) и систолическую амплитуду (Ап, см) межжелудочковой перегородки, а также диастолическую толщину (Тм, см) и систолическую амплитуду (Ам, см) задней стенки левого желудочка. При этом морфометрические показатели сердца нормализованы по отношению к площади тела (Т).

Наряду с перечисленными параметрами высчитывали индексы соотношения структур сердца, показатели насосной (ФВ) и сократительной функции левого желудочка, ударный и сердечный индексы, а также долевое периферическое сопротивление (ДПС). При этом минутный объем сердца (МОС) – показатель функции сердца, отражающий величину выброса крови желудочком в одну минуту. Для сравнения сердечного выброса у больных разного возраста и веса его соотносят к единице площади тела, определяя СИ (сердечный индекс). Качественную оценку трансклапанного потоков и степени регургитации осуществляли по стандартной методике. В качестве нормативных использовали Эхо КГ-показатели здоровых детей [28].

Для оценки степени выраженности эндогенной интоксикации (ЭИ), использован спектрофотометрический метод определения уровня среднемолекулярных пептидов (СМП) на аппарате КФК 3-01 (Россия). Другим универсальным маркером ЭИ и, что очень важно, отражающим уровень энергодефицита и недостатка кислорода, является лактат (молочная кислота), содержание которого исследовали путём использования кассеты COBAS INTEGRA Лактат (LACT), предназначенной для количественного определения концентрации лактата в плазме (тесты LACT, 0–022). Определение содержания пировиноградной кислоты в крови осуществляли на спектрофотометре ПЭ-5300ВИ. Определение фермента лактатдегидрогеназы осуществлялось путём

использования кассеты COBAS INTEGRA 400/700/800 «Лактатдегидрогеназа», которая содержит диагностическую систему реагентов *in vitro*. Система предназначена для количественного определения каталитической активности ЛДГ. Определение концентрации общего карнитина производили методом tandemной хромато-масс-спектрометрии (LC/MS-MS). Нейрон-специфическую энолазу (NSE) определяли электрохемилюминесцентным методом, с помощью тест – системы NSE Roche Diagnostics (Германия) на анализаторе Cobas e411.

При математической обработке количественных признаков выполняли оценку вариационных рядов на нормальность распределения результатов с использованием χ^2 , а в случаях выборки небольшого объёма (менее 30) использовали тест Шапиро-Уилка. Принимая во внимание непараметрический характер распределения данных, в дальнейшем применяли непараметрические методы статистического анализа. Удельный вес различных показателей приведён в работе в виде относительной частоты P (в %) и стандартной ошибки. Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием статистической программы «MedStat», а также программного обеспечения «Microsoft Excel for Windows 2010». С целью сравнения двух связанных выборок использовался Т-критерий Вилкоксона. Для определения степени отклонения значений t-критерия от нормативов ($t = 1,96$) применяли методику ранжирования для сопоставления влияния всех исследуемых факторов на патологический процесс и по отношению друг к другу независимо от характеристики параметра и его величины.

Клинико-рентгенологическое обследование показало, что в большинстве случаев (71–81,6 %) у больных имело место одностороннее поражение лёгких, в остальных случаях (16–18,4 %) установлен двухсторонний характер воспалительного процесса. Примечательно, что в подавляющем большинстве случаев у обследованных пациентов констатировали полисегментарное поражение легкого с выраженными явлениями дыхательной недостаточности.

Среди гнойных и негнойных осложнений у обследованных больных наиболее часто диагностировали плеврит (26 больных – 59 %). При этом

экссудативный (реактивный) плеврит наблюдался в 19 случаях (73,1 %), у остальных – гнойный (7–26,9 %). Пневмоторакс развился у 5 больных, что составило 11,4 %. Единичные абсцессы констатировали в двух случаях (4,5 %). В 14 случаях гнойного поражения лёгких у обследованных пациентов зарегистрировано токсико-септическое состояние (31,8 %). У двух детей имели место признаки ДВС-синдрома (4,5 %) и ещё у 7 больных – симптомы гипоксической энцефалопатии (15,9 %).

Типичными проявлениями как НВП, так и ОВН у обследованных детей при поступлении оказалась интоксикация, признаки которой (бледность кожных покровов, снижение психомоторной и двигательной активности, снижение или отсутствие аппетита и др.) обнаружены в 100 % случаев.

Повышение температуры тела и различной степени выраженности одышка, преимущественно смешанного характера, зарегистрированы во всех случаях. Оксигенозависимость наблюдалась у всех больных. Показатель сатурации кислорода у обследованных детей колебался в пределах 80–88 %. На основании клинико-лабораторных критериев диагностики показано, что у обследованных больных отчётливо преобладали проявления дыхательной недостаточности II степени (55–63,2 %), у каждого четвёртого – III (22–25,3 %). Только у каждого десятого пациента (10–11,5 %) констатировали признаки, соответствующие I степени ДН.

Физикальное обследование во всех случаях показало наличие локального укорочения или притупления перкуторного звука в проекции инфильтрата – воспалительного очага поражения лёгких. При одностороннем поражении легкого отмечали асимметрию подобных изменений на стороне воспалительной инфильтрации легкого. Аускультативно над очагом /очагами воспаления определяли, в основном, большое количество влажных мелкопузырчатых влажных хрипов и крепитирующих хрипов, подтверждающих наличие экссудации в альвеолах.

Отдельного рассмотрения заслуживают наиболее часто наблюдаемые у обследованного больного осложнения. Оценка анамнестических сведений,

клинико-рентгенологических данных, сдвигов в общем анализе крови, как было отмечено ранее, среди гнойных и негнойных осложнений у обследованных больных позволила диагностировать плеврит у 26 больных (59 %). При этом экссудативный (реактивный) плеврит наблюдался в 19 случаях (73,1 %), у остальных – гнойный (7–26,9 %). При этом имевшие место плевриты в подавляющем большинстве случаев (23–88,5 %) расценены как синпневмонические, т.к. развивались они параллельно с ВП, остальные три случая возникновения плевритов (11,5 %) носили метапневмонический характер, ввиду того, что они возникли в период обратного развития пневмонического процесса.

Развитие синпневмонического плеврита характеризовалось у многих детей беспокойством, болями во время дыхания, стойкой высокой лихорадкой, нарастанием дыхательной недостаточности, усилением кашля, умеренным цианозом носогубного треугольника, отставанием поражённой половины грудной клетки в акте дыхания, ее набуханием, сглаживанием межрёберных промежутков. Перкуторно в месте проекции скопления экссудата определялся тупой звук, аускультативно здесь же дыхание не прослушивалось. Над скоплением экссудата определялся тимпанический оттенок перкуторного звука. Также констатировали ослабление голосового дрожания, тахикардию.

Данные перкуссии были подтверждены и уточнены результатами рентгенологического исследования органов грудной клетки в виде гомогенного затемнения лёгочной ткани с косым верхним уровнем жидкости.

Гематологические изменения характеризовались значительным лейкоцитозом, отчётливым сдвигом лейкоцитарной формулы влево, выраженным повышением СОЭ.

Как правило, обратное развитие синпневмонического плеврита на фоне адекватной терапии пневмонического процесса с пунктированием плевральной полости и извлечением экссудата происходило с параллельным выздоровлением ребёнка от внебольничной пневмонии. Только в одном случае полное рассасывание экссудата длилось до 3-х недель.

При объективном обследовании сердечно-сосудистой системы у всех детей с ВП установлены различной степени выраженности учащение числа сердечных сокращений и приглушённость сердечных тонов. Наиболее частыми и стойкими изменениями на ЭКГ явились нарушения ритма с преобладанием тахикардии, синусовая преходящая аритмия. Исследование функционального состояния сердечно-сосудистой системы свидетельствовало, что основные изменения Эхо КГ касались правого сердца. В разгар заболевания (на 4–6 сутки) у 2/3 детей с ВП (62–71,3 %) ДПЖ, нормализованный по площади тела, оказался увеличенным в среднем более чем на треть (33,7 %).

Параллельно, в основном за счёт показателей детей с осложнённым течением ВП, наблюдалось нарушение соотношения диаметров левого и правого желудочков. Так, данный показатель оказался менее нормального значения на 32 % у – 72 больных, что составило 82,7 %. Кроме того, нарастание систолической амплитуды движения межжелудочковой перегородки (Ап на 44 %) у подавляющего большинства детей (79–90,8 %) подтверждало увеличение объёмной перегрузки правого желудочка.

В меньшей степени у детей с пневмонией оказалось вовлечённым в патологический процесс левое сердце – левый желудочек и левое предсердие. В частности, диаметр левого желудочка (ДЛЖ), нормализованный по площади тела, определялся как увеличенный на четверть (среднее значение 23,8 %) практически в 40 % случаев (40,2 %) – у 35 пациентов. Несколько с большей частотой регистрировался увеличенный диаметр левого предсердия, нормализованный по площади тела, в среднем на 26,8 % почти у половины обследованных больных (43–49,4 %).

Изучение насосной функции левого желудочка по данным определения фракции выброса (ФВ) свидетельствовало, что в период разгара пневмонического процесса она не была существенно нарушена. В то же время, у 7 из 44 детей основной группы с осложнённым течением заболевания (15,9 %) имело место снижение контрактильной функции миокарда на 24,6 %.

Наряду с выявленными изменениями, среди пациентов обеих групп наблюдалось, как правило, умеренной степени выраженности повышение давления, в среднем на 68,7%, в системе лёгочного кровотока по данным показателя ДЗЛК.

Необходимо также констатировать наличие объективных признаков, свидетельствующих об адаптации сердечно-сосудистой системы у обследованных больных. Так, при исследовании параметров системной гемодинамики в 100 % случаев установлено, увеличение сердечного индекса, в среднем на 38,4 %, что было обусловлено, сопутствующей пневмонией, тахикардией. Параллельное обнаружение у подавляющего большинства детей с ВП (78–89,6 %) снижения показателя долевого периферического сопротивления (ДПС) не более чем 25%, позволило считать, что имеющиеся у ряда больных признаки недостаточности кровообращения находятся в состоянии компенсации. Примечательно, что основные отклонения параметров, характеризующих морфофункциональное состояние сердечной деятельности, установлены среди больных, у которых ВП протекала с грозными осложнениями в виде деструктивных форм (плеврит, абсцессы) с выраженным интоксикационным синдромом и явлениями дыхательной недостаточности.

В 72,4 % случаев у обследованных больных определяли увеличенные размеры печени, у 28,7 % – селезёнки.

Анализ периферической крови свидетельствовал о наличии у больных анемии (у 80 детей – 90,8 %); лейкоцитоза (78– 89,6 %) со средним значением 14,8 Г/л; нейтрофилеза (87–100 %) со средним показателем 70,7 %; повышенной СОЭ (83–95,4 %) со средним значением 15,4 мм/час.

Рентгенологическое исследование органов грудной клетки подтвердило клинический диагноз «пневмонии» у обследованных детей в 100 % случаев. При этом наиболее характерными изменениями явились односторонняя или двухсторонняя инфильтрация лёгочной ткани, признаки умеренной инфильтрации корня легкого на стороне поражения, а также усиление лёгочного рисунка в перифокальных зонах.

Изучение перинатального анамнеза, свидетельствовало, как правило, о существенном значении интра-, ante- и постнатальных факторов риска развития ВП у обследованных детей. Отмечено, что у больных с осложнённым течением пневмонии достоверно чаще ($p < 0,05$) регистрируются указания на патологическое течение беременности у матери (угроза прерывания, гестозы I и II половины, хроническая фетоплацентарная недостаточность, внутриутробная инфекция, анемия и др.), встречающиеся суммарно в 77,3 % случаев, по сравнению с детьми у которых наблюдался неосложнённый характер течения заболевания (65,1 %).

Среди других причин, повышающих риск развития пневмонии у обследованных детей, следует отметить разнообразную преморбидную патологию и состояния, которые констатированы примерно у половины детей (22–51,2 %) с неосложнённой пневмонией и, особенно, среди больных, имевших осложнения основного заболевания (28–63,6 %). Это касалось регистрации проявлений экссудативно-катаральной аномалии конституции: 30,2 % – с НВП и у 14 – (31,8 %) – с осложнённой пневмонией, повышенной частоты перенесённых ОРВИ и ее осложнений (41,8 % и 52,3 %, соответственно), гипотрофии (8,0 %), и (10,3 %), соответственно.

Рассматривая подобные особенности среди пациентов с ОБ, следует констатировать, прежде всего, значительно меньшую, как частоту регистрации перинатальных факторов, так и выраженность синдромов ПП ЦНС. Осложнённое течение беременности наблюдалось в 28 случаях (68,1 %), у детей контрольной группы – 52,1 %; патологическое течение родов: 41,8 % и 13,0 %, соответственно, недоношенность: 8,6 % и 5,7 %, первичная реанимация новорождённых: 16,2 % и 4,3 %; продолжительная искусственная вентиляция лёгких и оксигенотерапия 4,6 % и 0 %.

При выяснении частоты регистрации и характеристики основного синдрома ПП ЦНС среди 87 обследуемых детей с ВП, оказалось, что с наибольшей частотой (20–22,9 %) констатировали синдром двигательных нарушений. Как правило, синдром характеризовался у пациентов длительным, разнообразным нарушением мышечного тонуса в виде гипотонуса, гипертонуса или мышечной дистонии,

парезами, а в ряде случаев у больных наблюдались произвольные сокращения мышц лица, глаз, конечностей. При этом важно заметить, что признано негативное влияние подобных изменений на формирование нормальных двигательных функций и как на одну из причин задержки психомоторного развития. Такие дети позднее начинали держать голову, сидеть, ползать, ходить. Среди обследуемых нами пациентов синдром задержки психомоторного развития диагностировали в 11 случаях (12,7 %). У двух детей (2,3 %) на основании, сниженного на первом году жизни интереса к игрушкам и предметам, позднего появления улыбки, задержки появления лепета, бедности мимики установлен синдром задержки психического развития. Вторым, по частоте встречаемости оказался синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости. Проявления данного синдрома зарегистрированы у 14 обследуемых больных (16,1 %), преимущественно в возрасте от 6 месяцев до полутора лет. Выяснилось, что у этих детей в ответ на естественные звуковые и тактильные раздражители наблюдались вздрагивания, двигательное беспокойство, тремор подбородка, конечностей. У многих зафиксированы также нарушения сна, частые вздрагивания и просыпания, немотивированный плач. У единичных больных отмеченные изменения сочетались с повышенным мышечным тонусом.

Признаки синдрома вегето-висцеральных дисфункций отмечены у 10 пациентов (11,5 %). В подобных случаях у детей до поступления в клинику наблюдались характерные для синдрома нарушения микроциркуляции в виде бледности и мраморности кожных покровов, цианотичных, холодных на ощупь кистей и стоп, немотивированные расстройства терморегуляции, желудочно-кишечные дискинезии и др.

Один ребёнок годовалого возраста состоял на диспансерном учёте у детского невропатолога по поводу ПП ЦНС, гидроцефалии, компенсированная форма с ведущим гипертензионно-гидроцефальным синдромом. Характерным в неврологическом статусе было увеличение окружности головы, увеличение и выбухание родничков, расширение венозной сети на висках и волосистой части головы, а также преобладанием размеров мозгового черепа над размерами

лицевого. У данного пациента, а также ещё в трёх случаях (всего 4–4,6 %) констатировали судорожный синдром.

Примерно у трети обследуемых пациентов (25–28,7 %) наблюдалось сочетание тех или иных синдромов ПП ЦНС. Следует заметить, что описанные у детей с ВП синдромы ПП ЦНС были характерными для раннего и, в меньшей степени, для восстановительного периода.

Особый научно-практический интерес для выяснения роли ведущих синдромов ПП ЦНС представляло раздельное рассмотрение в двух группах частоты встречаемости и характера того или иного синдрома. Анализ показал абсолютную суммарную частоту встречаемости синдромов ПП ЦНС у детей с осложнённым течением воспаления лёгких. В то же время названные синдромы среди больных с НВП наблюдались только в 18 из 43 случаев (41,8 %), что оказалось статистически существенно ($p < 0,05$) по отношению к показателю больных основной группы. При этом у детей с ОВП достоверно чаще ($p < 0,05$), чем при неосложнённом течении заболевания и у здоровых сверстников (контрольная группа), регистрировались синдромы двигательных нарушений (31,8 %, 13,9 % и 8,6 %, соответственно), задержки психомоторного развития (15,9 %, 9,3 % и 4,3 %) и повышенной нервно-рефлекторной возбудимости (25,0 %, 6,9 % и 0).

Таким образом, у детей с осложнённым течением ВП регистрируется абсолютная суммарная встречаемость основных синдромов ПП ЦНС, а в случаях неосложнённой пневмонии подобные синдромы наблюдаются только в 41,8 % случаев, что явилось статистически существенным ($p < 0,05$). Среди детей с ОВП достоверно чаще ($p < 0,05$), чем при неосложнённом течении заболевания и у здоровых сверстников (контрольная группа), регистрировались синдромы двигательных нарушений (31,8 %, 13,9 % и 8,6 %, соответственно), задержки психомоторного развития (15,9 %, 9,3 % и 4,3 %) и повышенной нервно-рефлекторной возбудимости (25,0 %, 6,9 % и 0). Примерно у трети обследуемых (28,7 %) отмечены сочетания нескольких синдромов ПП ЦНС. Полученные сведения убедительно показывает негативную роль патологически изменённого неврологического и психомоторного статуса на развитие ВП и тяжесть ее течения.

Ретроспективная оценка, сопутствующих основному заболеванию клинических синдромов ПП ЦНС, возвращает нас к ранее установленным данным анамнестического исследования. Согласно этому анализу было установлено, что осложнённое течение беременности суммарно зарегистрировано в 62 случаях из 87 (71,3 %); патологическое течение родов в 42 (48,3 %); недоношенность констатирована у 16 новорождённых (18,4 %); первичная реанимация новорождённых осуществлялась в 16 случаях (18,4 %); продолжительная искусственная вентиляция лёгких и оксигенотерапия использовалась у 5 новорождённых (5,7 %); бронхолёгочная дисплазия диагностирована у 7 новорождённых (8,0 %). Наряду с этим у детей с ОВП достоверно чаще ($p < 0,05$) регистрировались указания на патологическое течение беременности (угроза прерывания, гестозы, хроническая фетоплацентарная недостаточность, внутриутробная инфекция, анемия и др.), отмеченные суммарно в 77,3 % случаев, а среди пациентов с НВП изучаемый показатель составил 65,1 %. Важно также отметить, что у детей с ОВП достоверно чаще ($p < 0,05$) встречались указания на патологическое течение родов у матери (преждевременные роды, внутриутробная гипоксия, преждевременная отслойка плаценты, аномалии положения и предлежания плода и др.), зарегистрированные суммарно в 26 случаях (59,1 %), в то время как у детей с НВП изучаемый показатель оказался равным в 18 случаях (41 %). В этой связи, приведённые материалы во многом объясняют причину происхождения, отмеченных у детей раннего возраста с ВП, тех или иных клинических неврологических синдромов.

Актуальной задачей исследования явилось изучение частоты регистрации активности маркера повреждения ткани мозга - НСЕ у детей раннего возраста с внебольничной пневмонией и сопутствующим перинатальным поражением ЦНС.

При изучении частоты обнаружения сывороточной СНЕ у обследуемых 87 детей с ВП установлено, что она составила 56,8 % (у 49 больных). При этом в 27 случаях (31 %) содержание нейрон-специфического белка оказалось повышенным, а у остальных 22 пациентов (25,3 %) уровень НСЕ соответствовал нормальным значениям.

Главный вопрос, в соответствии с одной из задач исследования, касался установления повышенного содержания маркера повреждения мозговой ткани у детей с пневмонией в зависимости от сопутствующего неврологического синдрома ПП ЦНС.

Выяснение распределения активности маркера повреждения мозговой ткани в зависимости от ведущего неврологического синдрома, связанного с ПП ЦНС показало, что не зависимо от характера течения ВП, абсолютное повышение СНЕ отмечено у больных с проявлениями судорожного синдрома (у 4 из 4, т.е. в 100 % случаев) и у одного пациента с осложнённым течением пневмонии и проявлениями гипертензионно-гидроцефального синдрома. На второй позиции оказались 20 детей с воспалением лёгких и наличием у них признаков синдрома двигательных нарушений. Среди них у 15 больных (75 %) содержание НСЕ превышало референсные значения: в 9 случаях с осложнённым течением и в 6 – с НВП. Далее у 14 больных с ВП и сопутствующими проявлениями синдрома повышенной нервно-рефлекторной возбудимости повышенное содержание НСЕ установлено в 6 случаях (42,8 %), причём у 4 детей с ОВП и 2 – с неосложнённым течением основного заболевания.

Наименьшее число регистрации повышенного уровня нейрон-специфического белка констатировали у больных с сопутствующим синдромом вегето-висцеральной дисфункции (у 1 из 10, что составило 10 %), причём с ОВП.

В целом определение НСЕ показало, что ее наиболее высокое среднее значение зарегистрировано у детей с осложнённым течением пневмонии ($13,71 \pm 2,23$ нг/мл) и наиболее тяжёлыми проявлениями синдромами ПП ЦНС, такими как судорожный, гипертензионно-гидроцефальный, двигательных нарушений. Установленный у таких больных показатель статистически значимо ($p < 0,05$) отличался не только от соответствующего показателя детей контрольной группы ($2,64 \pm 1,16$ нг/мл), но и от такового в группе больных с неосложнённым течением заболевания ($6,25 \pm 0,08$ нг/мл).

Подводя итоги данного раздела исследования, необходимо констатировать, во-первых, – доказательно обоснованное, негативное влияние разнообразные

перинатальных факторов и сопутствующей патологии на развитие и характер течения ВП; во-вторых у детей с осложнённым течением ВП регистрируется абсолютная суммарная встречаемость основных синдромов ПП ЦНС, тогда как при НВП подобные синдромы наблюдаются только в 41,8 % случаев, что явилось статистически существенным ($p < 0,05$): среди детей с ОВП достоверно чаще ($p < 0,05$), чем при неосложнённом течении заболевания регистрируются синдромы двигательных нарушений (31,8 % и 13,9 %, соответственно), задержки психомоторного развития (15,9 % и 9,3 %) и повышенной нервно-рефлекторной возбудимости (25,0 % и 6,9 %); в-третьих – примерно у трети обследуемых (28,7 %) установлено сочетание проявлений двух-трёх синдромов ПП ЦНС, наконец – определение частоты обнаружения сывороточной СНЕ у обследуемых больных составила 56,8 %, причём в 31 % содержание нейрон-специфического белка оказалось повышенным, а его наиболее высокое среднее значение ($p < 0,05$) зарегистрировано у детей с осложнённым течением пневмонии и наиболее тяжёлыми проявлениями синдромами ПП ЦНС, такими как судорожный, гипертензионно-гидроцефальный и двигательных нарушений.

Обсуждая клиническую симптоматику и течение ОБ у обследуемых больных, следует отметить, что каких-либо особенностей зарегистрировано не было. Во всех случаях заболевание протекало типично, явилось осложнением ОРВИ. Свойственным для ОБ оказалось острое начало, высокая температура тела, интоксикация, кашель и характерные перкуторные и аускультативные признаки. Диагноз подтверждался наличием у всех кашля, отделением мокроты, появлением хрипов. В дебюте бронхита наблюдался абсолютный лимфоцитоз, а к концу 1-й – началу 2-й недели – абсолютный нейтрофилез со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, что свидетельствовало о присоединении гнойного эндобронхита. На рентгенограмме у больных отмечалось усиление и насыщенность лёгочного рисунка особенно в прикорневых и нижнемедиальных отделах; перибронхиальная, периваскулярная инфильтрация в виде нечёткости контуров лёгочного рисунка.

В случаях регистрации большей разницы в частоте пульса в различные временные отрезки синусовая аритмия оценивалась как патологическая, т.е. как

один из видов аритмии сердца. Среди анализируемых больных аритмия выраженной степени отмечена у 15 % обследованных с острым бронхитом.

Изучение влияния частоты регистрации и характера патологии перинатального периода на развитие и особенности течения ОБ показало, что у обследованных детей преобладала (83,7 %) умеренная степень нарушенного показателя СМП у детей с неосложнённой ВП. Только у 7 из 43 больных этой группы зарегистрированы показатели СМП, отражающие высокую степень нарушения, что составило 16,3 % ($p \leq 0,001$). Напротив, среди пациентов, у которых пневмония характеризовалась тяжёлым, осложнённым течением установлены показатели, соответствующие высокой степени нарушения (> 2 г/л), они установлены у 28 из 44 детей основной группы (63,6 %; $p \leq 0,001$); в остальных 16 случаях (36,4 %) имели место показатели, соответствующие умеренной степени нарушения. При этом у больных с неосложнённой пневмонией установлено увеличение содержания СМП в сравнении с нормативом в 3 раза ($p \leq 0,001$), а в случаях с осложнённой пневмонией – в 4,3 раза ($p \leq 0,001$).

Определение степени отклонения показало, что у детей с ОБП установлено очень выраженное ($t \geq 10,0$) увеличение уровня СМП ($t \geq 10,2$; $p \leq 0,001$), а при неосложнённой пневмонии - выраженное ($t \geq 6,0$) увеличение их уровня ($t \geq 8,31$; $p \leq 0,001$). Из этого следует, что у больных осложнённой пневмонией отмечается более значимое (в 1,23 раза; $p < 0,001$) накопление токсинов по сравнению с детьми с неосложнённой пневмонией.

Изучение состояния митохондриального транспорта метаболизма путём определения содержания общего карнитина (ОК) в плазме крови, как одного из основных биохимических маркеров клеточного энергодефицита (Сухоруков В.С., 2000), показало, что из 44 больных с ОБП его пониженное содержание высокой степени (≤ 30 и $<$ мкмоль/л) установлено в 81,8 % случаев. У остальных 8 пациентов этой группы (18,2 %) зарегистрированы показатели с умеренной степенью нарушения (от 31 мкмоль/л до 50 мкмоль/л). Среди детей с неосложнённой пневмонией высокая степень снижения ОК отмечена только у 14 из 43 больных, что составило 32,6 %; в остальных случаях у пациентов наблюдались умеренно

сниженные показатели (67,4 %). Подсчёт средних величин содержания общего карнитина в крови у детей с ВП показал, что наиболее сниженное значение ($p < 0,05$) установлено в группе детей с тяжёлым, осложнённым течением ($23,9 \pm 1,7$ мкмоль/л) ($p < 0,001$), с неосложнённым – $41,3 \pm 2,2$ мкмоль/л ($p < 0,001$), а среди детей контрольной группы – $60,4 \pm 3,8$ мкмоль/л.

При анализе степени отклонения уровня карнитина от норматива в группах больных определено (рисунок 7.1), что у детей с осложнённой пневмонией выявлена очень выраженное ($t \geq 19,2$; $p \leq 0,001$) снижение содержания карнитина, а у пациентов с неосложнённой пневмонией выраженное ($t \geq 9,2$; $p \leq 0,001$) его снижение. При этом значимость снижения уровня карнитина в плазме больных осложнённой пневмонией в 2,1 раза ($p \leq 0,001$) превышала таковую больных неосложнённой пневмонией.

Таким образом, у детей вне зависимости от тяжести течения ВП закономерно обнаруживаются признаки нарушенного митохондриального транспорта метаболизма в виде снижения содержания ОК в плазме крови. В подавляющем большинстве случаев карнитиновая недостаточность сопутствовала детям, у которых пневмония характеризовалась тяжёлым, осложнённым течением и чаще имели место признаки перинатального поражения ЦНС.

Исследование состояния активности анаэробного гликолиза с помощью изучения содержания лактата (молочная кислота), пирувата (пировиноградная кислота) в крови и по определению показателя их соотношения (лактат / пируват), отражающее нарушения метаболического звена КЭО показало, прежде всего, отчётливое превышение допустимого содержания лактата. Средний показатель содержания лактата в крови у детей с ОВП составил $2,78 \pm 0,26$ ммоль/л, что оказалось статистически существенно выше ($p \leq 0,001$), не только по отношению к соответствующему показателю детей контрольной группы ($0,65 \pm 0,06$ ммоль/л), но и к показателю, установленному у детей с НВП ($1,46 \pm 0,14$ ммоль/л; $p \leq 0,001$). Оценивая степень отклонения от норматива уровня лактата, установлено, что у больных осложнённой пневмонией выявлено очень выраженное ($t \geq 13,8$; $p \leq 0,001$) увеличение содержания молочной кислоты, а у детей с НВП – только умеренное (t

$\geq 5,3$; $p \leq 0,001$) его увеличение. В итоге оказалось, что значимость увеличения содержания ($p \leq 0,001$) лактата в основной группе превышает таковую у больных с неосложнённым течением заболевания в 2,6 раза. Полученные сведения объективно подтверждают развитие у детей, особенно с ОВП, состояния лактоацидоза.

Анализируя результаты изучения исходной частоты регистрации нарушенных показателей содержания пирувата у детей, страдающих пневмонией, позволяют констатировать сходную тенденцию, связанную с определением повышенного содержания лактата преимущественно у детей с тяжёлым, осложнённым течением пневмонии. Так, более высокие и значимые показатели пирувата наблюдались среди больных, у которых имело место: во-первых – двухстороннее воспаление лёгких, во-вторых – деструктивные формы пневмонии, в-третьих - проявления системного воспалительного ответа и, наконец, – более выраженные признаки ПП ЦНС. Таких пациентов оказалось 31 из 44 (70,5 %). В остальных случаях (29,5 %) показатели повышенного содержания пирувата соответствовали умеренной степени нарушения. В группе детей с НВП высокие показатели зарегистрированы только в каждом десятом (11,6 %; $p < 0,001$) случае, т.к. в подавляющем большинстве исследований преобладали значения пирувата в крови, соответствующие умеренной степени отклонения. Среди больных с ОВП среднее содержание пирувата оказалось равным $0,14 \pm 0,007$ ммоль/л, а в группе детей с неосложнённой пневмонией оно составило $0,094 \pm 0,003$ ммоль/л; у здоровых детей контрольной группы изучаемый показатель соответствовал значению $0,05 \pm 0,001$ ммоль/л. При этом уровень пирувата оказался достоверно выше, как по сравнению с контролем ($p < 0,001$), так и с показателем детей с НВП ($p < 0,001$).

Анализ степени отклонения от норматива содержания пирувата показал (рисунок 7.2), что у детей с осложнённой пневмонией имело место очень выраженное ($t < 13,8$; $p < 0,001$), а у больных неосложнённой пневмонией выраженное ($t < 8,1$; $p < 0,001$) увеличение пирувата. Выяснилось также, что

значимость повышения уровня пирувата у больных осложнённой пневмонией в 1,7 раза ($p < 0,001$) оказалась выше чем у пациентов с неосложнённой пневмонией.

Располагая данными средних значений содержания лактата и пирувата в крови обследованных больных в обеих группах, определение коэффициента их соотношения показало, что наибольшее значение ($20,4 \pm 0,72$) установлено среди детей с ПП ЦНС, у которых пневмония характеризовалась тяжёлым, осложнённым течением. В группе пациентов с НВП, изучаемый показатель составил $16,2 \pm 0,49$ ($p < 0,001$), а в контрольной группе – $9,8 \pm 0,30$. При этом в нормальных, физиологических условиях соотношение между лактатом и пируватом постоянное и выражается отношением 10:1.

Использование более информативного показателя соотношения степени увеличения пирувата и лактата, определяемый с помощью t-критерия, показало, что у детей с НВП степень уровня пирувата ($t = 8,1$) выше, чем увеличение содержания лактата ($t = 5,3$), вследствие чего показатель их соотношения имел значение ниже единицы (0,65). У пирувата ($t = 13,9$) степень уровня оказалась ниже чем лактата ($t = 17,6$), в связи с чем показатель приобрел значение больше единицы (1,78). Следует полагать, что при НВП только часть пирувата превращается в лактат, а часть, по-видимому, превращается обратно в глюкозу в процессе глюконеогенеза и свидетельствует о явлениях компенсации в данной группе больных.

Следует полагать, что у пациентов с ОВП не только весь пируват превращается в лактат, но и происходит накопление последнего за счет несбалансированности этих процессов. Установленный факт с одной стороны, – подчеркивает роль анаэробного гликолиза в качестве доминирующего процесса метаболизма, а с другой, – свидетельствует о декомпенсации энергетического гомеостаза детского организма в разгар пневмонического процесса.

Таким образом, необходимо констатировать, что в очаге пневмонического воспаления метаболизм углеводов претерпевает очевидные изменения, выражающиеся в преобладании процессов гликолиза. Наряду с этим активация процессов анаэробного гликолиза сопровождается накоплением в клетках и во

внеклеточной жидкости избыточного содержания промежуточных продуктов этого процесса, в т. ч. лактата, что объясняет формирование метаболического ацидоза у детей раннего возраста, страдающих пневмонией.

Определение исходного значения фермента, которое проводилось у больных ОВП с выраженными проявлениями дыхательной недостаточности показало, что у трети пациентов в 68,2 % случаев отмечалась превышение порога референтного интервала ($> 200,00$ Ед/л) содержания ЛДГ, а в остальных (31,8 %) – соответствовал нормальному значению. В группе детей с НВП обнаруживались, в основном, показатели, соответствующие пределам референтного интервала (67,4 %; $p < 0,001$). Только у 7 из 43 пациентов этой группы (32,6 %; $p < 0,001$) установлены показатели, превышающие верхнюю границу референтного интервала. Вычисление средних значений в группах больных с осложнённым и неосложнённым течением ВП показало наибольшую активность митохондриального фермента ЛДГ среди детей, у которых наблюдались тяжёлые, грозные осложнения. В частности, в группе детей с ОВП средний показатель содержания ЛДГ составил $285,6 \pm 11,65$ Ед/л; в группе с неосложнённым течением пневмонии - $214,9 \pm 10,73$ Ед/л, контрольной – $68,4 \pm 5,23$ Ед/л.

При оценке степени отклонения от норматива уровня ЛДГ в группах установлено, что у больных обеих групп выявлено очень выраженное увеличение активности ЛДГ: при ОВП – $t = 17,6$ ($p < 0,001$), НВП – $t = 15,0$ ($p < 0,001$). Однако у детей с осложненной пневмонией значимость повышения активности ЛДГ в 1,2 раза ($p < 0,001$) оказалась выше чем у детей с НВП.

Анализ ранговых структур степени отклонения от норматива значений всех показателей в группах больных показал, что они отличаются друг от друга. Особенно это касается таких показателей, как СМП и лактат. Если у больных осложнённой пневмонией увеличение содержания СМП занимает последний, пятый ранг, то у больных неосложнённой пневмонией третью ранговую позицию. И, наоборот, увеличение уровня лактата у детей с ОВП занимает третий ранг, а у больных неосложнённой пневмонией последнее ранговое место. Кроме того, у больных осложнённой пневмонией снижение содержания карнитина занимает

первое ранговое место, а у больных неосложнённой пневмонией – второе. Вместе с тем определение коэффициента ранговой корреляции в качестве математического выражения различий ранговых структур, который оказался равным $\epsilon s = 0,50$; $p > 0,05$, свидетельствуют об отсутствии достоверной связи между структурами. Отсюда следует, что у детей с внебольничной пневмонией, в зависимости от фактора осложнённого ее течения, формируются различные патогенетические детерминанты энергетического гомеостаза организма.

Относительно степени отклонения от норматива значений всего комплекса рассматриваемых показателей, следует обратить внимание на то, что площадь многолучевой фигуры, характеризующей пациентов с ОВП, значительно больше таковой, нежели у детей с неосложнённым течением пневмонии, так как полностью заключает в своих границах последнюю. Это означает, что в целом детям с тяжёлым, осложнённым течением пневмонией сопутствуют более выраженные нарушения энергетического гомеостаза организма, чем при НВП.

Математическим выражением установленных различий может служить среднее значение t-критерия. Оказалось, что в целом при ОВП выявлено очень выраженное ($t = 14,6$; $p < 0,001$), а у больных неосложнённой пневмонией выраженное ($t = 9,5$; $p < 0,001$) нарушение энергетического гомеостаза. При этом значимость выявленных нарушений у детей с осложнённой пневмонией оказалась на 53,6% выше, чем у больных неосложнённой пневмонией.

Таким образом, результаты выполненных клиническо-лабораторных и инструментальных методов исследования свидетельствуют о том, что в разгар пневмонического процесса, особенно у детей с ОВП, закономерно обнаруживаются признаки энергометаболической недостаточности. Последние, на фоне дыхательной недостаточности, интоксикации, преимущественно морфофункциональной несостоятельностью правых отделов сердца и снижении насосной функции миокарда, проявляют себя в виде дефицита карнитина, повышения уровня лактата и пирувата с дисбалансом их взаимоотношения, а также нарастания активности митохондриального фермента ЛДГ. В подобных условиях возникает необходимость проведения корригирующей терапии выявляемых

нарушений с учётом определения ее характера, а также оценки эффективности и безопасности того или иного препарата с позиций доказательной медицины.

Подводя итоги, необходимо вернуться к результатам исследования, согласно которым именно дефицит карнитина занимает ведущее место в нарушении энергетического обмена рассматриваемых групп больных. Поэтому следует считать обоснованными показания для включения в терапевтический комплекс больных с ВП левокарнитинсодержащего препарата.

Принимая во внимание характер выявленных энергометаболических нарушений миокарда у обследуемых детей с ВП, нами в качестве оптимального препарата с кардиометаболическим действием избран «Агвантар». Выбор, наряду с терапевтической эффективностью, во многом был обусловлен, во-первых, – безопасностью, на что указывало возможность применения препарата у детей с рождения и, во-вторых, – отсутствие случаев, свидетельствующих о передозировке. «Агвантар» как лекарственную форму выпускают в виде 20 % раствора для орального применения. Заявителем препарата является ООО «Эрсель Фарма Украина». Производитель Шанель Медикал (Ирландия). Препарат относится к фармакотерапевтической группе «Аминокислоты и их производные», Код АТС A16A A01. «Агвантар» зарегистрирован в Украине, № регистрационного свидетельства: UA/11554/01/01; срок действия свидетельства с 06. 09. 2011 по 06. 09. 2016 (Приказ МЗ Украины от 03.01. 2012). Действующим веществом «Агвантара» является левокарнитин. В 1 мл раствора содержит 200 мг левокарнитина. Левокарнитин (L-карнитин) является витаминоподобным веществом, которое в природных условиях синтезируется в печени, почках и мозговой ткани из аминокислот лизина, и метионина при участии железа и аскорбиновой кислоты. Левокарнитин на сегодня рассматривается как главный кофактор обмена жирных кислот в сердце, печени и скелетных мышцах. Участвует в качестве основного переносчика длинноцепочных жирных кислот в митохондрии, где происходит их β -окисление до ацетил-КоА с последующим образованием АТФ.

Имея в виду решение задачи исследования, связанное с изучением эффективности коррекции энергометаболических нарушений миокарда у детей в зависимости от тяжести течения внебольничной пневмонии, обе группы («основная» – пациенты с ОВП и «сравнения» – больные с НВП) были разделены на две подгруппы. Основная группа: на подгруппу из 22 пациентов, получавших дополнительно коррекцию энергометаболических нарушений миокарда в виде приема «Агвантара» и, подгруппу в количестве 22 больных, которые получали традиционное лечение основного заболевания. По такому же принципу из группы сравнения (дети с неосложнённым течением ВП) были сформированы две подгруппы: первая, – в которой пациентам проводилась коррекция упомянутых выше энергометаболических нарушений ($n = 22$) и вторая подгруппа – дети, которые находились на общепринятой терапии ($n = 21$).

«Агвантар» в соответствующих подгруппах назначали пациентам в виде раствора для приёма внутрь. При этом детям в возрасте от 6 месяцев до 1 года препарат назначали по 100–200 мг, что соответствовало 0,5–1 мл, в 2–3 приёма; в возрасте от 1 года до 3-х лет – по 200–400 мг (соответственно 1–2 мл) 3 раза в сутки. Препарат назначали за 30 минут до приёма пищи. Примечательно, что одним из преимуществ «Агвантара» следует считать удобство при расчете дозы, т.к. он выпускается в контейнерах вместе с дозирующим шприцем и/или мерным стаканчиком.

На фоне проводимой общепринятой, традиционной терапии с включением антибиотиков, симптоматических средств выздоровление констатировали во всех без исключения случаях. Выздоровлению детей сопутствовала полная обратная клиническая симптоматика пневмонии в виде нормализации температуры тела, устранения проявлений интоксикационного синдрома, признаков дыхательной и сердечнососудистой недостаточности. Повторное исследование маркеров митохондриального транспорта метаболизма и функционального состояния метаболического звена клеточного энергетического обмена и ферментного звена, которое проводилось через 10–12 дней показало, что динамика показателей, у детей в группах с ОВП и НВП в зависимости от характера терапии, оказалась различной.

В частности, оценивая показатели эндогенной интоксикации (СМП и лактат) в группе детей с НВП, следует отметить в целом положительную динамику, связанную, во-первых, – со снижением уровня СМП в обеих группах (традиционной терапии и лечения с дополнительной коррекцией агвантаром). Однако, в подгруппе детей с ОВП снижение уровня оказалось менее выраженным (с $1,61 \pm 0,28$ г/л до $0,89 \pm 0,09$ г/л), нежели во 2-й (с $1,63 \pm 0,51$ г/л до $0,58 \pm 0,05$ г/л, что уже практически не отличалось от нормального значения $0,54 \pm 0,05$ г/л; $p \leq 0,05$). Во-вторых, – с уменьшением содержания лактата, более выраженным в подгруппе больных, получавших коррекцию энергометаболических нарушений (с $1,47 \pm 0,05$ ммоль/л до значения $0,78 \pm 0,06$ ммоль/л, которое также приближалось к нормативу: $0,65 \pm 0,06$ ммоль/л). В то же время в 1-й подгруппе подобной нормализации показателя не наступало (с $1,46 \pm 0,08$ ммоль/л до $1,20 \pm 0,03$ ммоль/л; $p \geq 0,05$). Особый интерес представляло исследование в динамике у детей с НВП состояния митохондриального транспорта метаболизма путём повторного определения у них содержания общего карнитина в крови. Выяснилось, что признаки карнитиновой недостаточности, обнаруживаемые у детей в разгар пневмонического процесса, имели различную динамику в зависимости от характера терапии. Менее позитивной она оказалась у больных, которые получали традиционное лечение заболевания ($47,1 \pm 3,5$ ммоль/л, при исходном значении $43,1 \pm 3,5$ ммоль/л). Более выраженные положительные сдвиги установлены в подгруппе детей с НВП, получавших коррекцию дефицита карнитина. Так, на фоне применения «Агвантара» содержание общего карнитина в крови увеличилось в 1,5 раза: с $40,3 \pm 3,4$ до $58,4 \pm 2,83$ ммоль/л. Данный показатель практически соответствовал среднему значению уровня общего карнитина в крови, установленного у детей контрольной группы ($60,4 \pm 3,8$ ммоль/л).

Параллельный анализ динамики показателей функционального состояния метаболического звена клеточного энергетического обмена, который проводили по состоянию активности анаэробного гликолиза. Определение повышенных значений лактата у обследованных детей подтвердило, что на высоте пневмонии с

сопутствующей гипоксией, вследствие уменьшения доставки кислорода к тканям, развивается лактоацидоз.

Принимая во внимание динамику показателей содержания лактата (молочная кислота), отражающих у обследованных больных, наряду со степенью эндогенной интоксикации, и выраженность лактоацидоза, важным моментом представилось установление характерных сдвигов, которые касались определения пирувата в крови и его соотношения к лактату.

Как показывают данные, ранее приведенной, Таблицы 6.2, высокие значения пирувата в крови, установленные среди детей с НВП в обеих подгруппах в разгар пневмонии, на фоне проводимого лечения имели тенденцию к восстановлению. Однако показатели содержания пирувата в крови в большей степени приблизились к нормальным значениям в подгруппе пациентов, которые на фоне общепринятой терапии, дополнительно получали коррекцию левокарнитином ($0,07 \pm 0,001$ мкмоль/л, при исходном значении $0,09 \pm 0,001$ мкмоль/л и контрольном – $0,06 \pm 0,001$ мкмоль/л).

Коррекция энергометаболических нарушений миокарда, выполненная в подгруппе детей с НВП, сказалась и на соотношении пирувата к лактату. Так, если в подгруппах больных на высоте пневмонического процесса исходное соотношение составляло 16,2 (1-я подгруппа) и 16,3 (2-я подгруппа), то следует заметить, что приближение изучаемого коэффициента к нормальному значению (10,8), произошло только в подгруппе детей, получавших коррекцию левокарнитином (11,1).

Изучение показателя митохондриального фермента ЛДГ, отражающего состояние ферментативного звена клеточного энергетического обмена, у детей в динамике НВП также показало его различную активность в зависимости от характера терапии. В большей степени содержание ЛДГ уменьшилось среди пациентов подгруппы, которые получали коррекцию (с $213,3 \pm 10,62$ Ед/л до $86,8 \pm 4,31$ Ед/л, т.е. в 2,4 раза), при среднем показателе здоровых детей $68,4 \pm 5,23$ Ед/л. Что касается подгруппы пациентов, получавших традиционное лечение, то у них

изучаемый показатель снизился только в 1,5 раза ($216,9 \pm 10,17$ Ед/л до $143,8 \pm 6,23$ Ед/л).

Рассматривая результаты повторного изучения показателей, отражающих энергометаболические нарушения миокарда в подгруппах детей с осложнённым течением пневмонии, следует констатировать, в целом, менее выраженные позитивные сдвиги. Это касалось динамики, как маркеров, характеризующих степень эндогенной интоксикации, так и параметров, отражающих состояние митохондриального транспорта метаболизма и функционального статуса метаболического звена клеточного энергетического обмена. Выяснилось, в частности, что, увеличенное в разгар ОВП в 4,3 раза содержание среднемолекулярных пептидов (СМП) на фоне проводимой терапии характеризовалось у всех больных заметным снижением, подтверждая обратное развитие клинических проявлений интоксикационного синдрома. Важно заметить, что снижение уровня СМП более интенсивно происходило в подгруппе детей, которые дополнительно получали коррекцию с использованием левокарнитина (с $2,35 \pm 0,61$ г/л до $1,46 \pm 0,07$ г/л, т.е. в 1,6 раза). В то же время в подгруппе пациентов, которым проводили общепринятое лечение, данный показатель уменьшился только в 1,2 раза (с $2,32 \pm 0,44$ г/л до $1,86 \pm 0,73$ г/л). Примечательно, что, несмотря на клиническое улучшение, уровень СМП в обеих группах ещё не достигал границы статистической достоверности (в контрольной группе $0,54 \pm 0,05$ г/л). Подобная тенденция установлена при определении другого маркера, отражающего выраженность ЭИ. Так, снижение содержания лактата (молочной кислоты) в подгруппе больных, получавших коррекцию, произошло в 2,1 раза (с $2,85 \pm 0,19$ ммоль/л до $1,35 \pm 0,06$ ммоль/л), а в подгруппе детей, находившихся на традиционном лечении, только в 1,7 раза (с $2,87 \pm 0,2519$ ммоль/л до $1,65 \pm 0,23$ ммоль/л). При этом результаты повторного изучения содержания лактата среди детей обеих подгрупп с ОВП также ещё не достигали пределов статистически существенной значимости.

Более выраженные позитивные результаты получены при определении у больных с ОВП уровня общего карнитина крови, особенно в подгруппе детей,

получавших дополнительно коррекцию «Агвантаром». В частности, дефицит карнитина в крови, составлявший в разгар болезни $22,9 \pm 3,7$ ммоль/л, сократился более чем в 2 раза за счёт увеличения его уровня до $48,1 \pm 4,5$ ммоль/л. Примечательно, что данный показатель, не достигая уровня нормального значения, статистически существенно уже не отличался от показателя, установленного у здоровых детей контрольной группы. В то же время в подгруппе детей, не получавших коррекцию энергометаболических нарушений, нарастание общего карнитина в крови оказалось незначительным (с $24,3 \pm 3,6$ ммоль/л до $27,6 \pm 3,6$ ммоль/л) и по-прежнему достоверно отличалось от уровня здоровых детей группы контроля ($60,4 \pm 3,8$ ммоль/л; $p \geq 0,05$). Установленные на высоте пневмонического процесса высокие значения пирувата крови у детей с ОВП, в результате проводимого лечения характеризовались тенденцией к снижению. При этом выяснилось, что в большей степени показатели содержания пирувата в крови приблизились к нормативу в подгруппе детей, получавших коррекцию (с $0,13 \pm 0,01$ мкмоль/л до $0,07 \pm 0,002$ мкмоль/л, т.е. в 1,8 раза). Параллельно, в подгруппе детей с НВП снижение зарегистрировано в 1,6 раза.

Естественно, полученные результаты в подгруппах детей с ОВП отразились на соотношении пирувата к лактату. В частности, в подгруппе больных, получавших коррекцию, изучаемый коэффициент уменьшился от резко нарушенного значения (21,9) до 16,8, т.е. в 1,3 раза. В то же время в подгруппе сравнения данный коэффициент изменился не существенно (с 19,1 до 18,3), что свидетельствовало о сохраняющихся энергометаболических нарушениях миокарда у этих больных.

Повторное определение фермента ЛДГ у детей с ОВП позволило установить снижение его активности, прежде всего, в подгруппе больных, получавших коррекцию с $289,6 \pm 10,21$ Ед/л до $109,8 \pm 7,45$ Ед/л, т.е. в 2,6 раза, при среднем показателе здоровых детей $68,4 \pm 5,23$ Ед/л. Что касается подгруппы пациентов, получавших традиционное лечение, то у них изучаемый показатель снизился только в 1,6 раза (с $282,4 \pm 11,63$ Ед/л до $176,3 \pm 6,23$ Ед/л).

Важно заметить, что отчётливой тенденции к восстановлению, нарушенного в разгар заболевания, энергометаболического статуса, сопутствовало и заметное улучшение клинических параметров, отражающих деятельность сердечно-сосудистой системы. В частности, у многих больных (72–82,7 %) констатирована отчётливая тенденция к нормализации ритма сердечных сокращений и восстановлению звучности тонов сердца.

Вместе с тем, у каждого пятого больного с ОВП (9 из 44, – 20,4 %) отчётливого восстановления, как по данным объективного обследования сердечно-сосудистой системы, так по результатам изучения морфофункциональных показателей, отражающих, прежде всего, деятельность миокарда, отмечено не было. В подобных случаях сохранялись увеличенный в размере диаметр правого желудочка (в среднем на 22 %), нарушенное соотношение диаметров левого и правого желудочков (менее нормального значения на 18 %), повышенная систолическая амплитуда движения межжелудочковой перегородки на 16 %, что свидетельствовало все ещё об увеличении объёмной перегрузки правого желудочка. Страдала также и насосная функция левого желудочка, однако выраженность ее нарушения определённо уменьшилась (в среднем на 14 % установлено снижение контрактильной функции миокарда).

Таким образом, выполненные клинико-инструментальные и биохимические исследования дают основание утверждать положение, связанное с настоящей необходимостью проведения коррекции, закономерно обнаруживаемых энергометаболических нарушений миокарда у детей первого года жизни с внебольничной пневмонией, особенно при осложнённом ее течении. Каких-либо побочных реакций при использовании препарата «Агвантар» отмечено не было ни в одном случае.

Наиболее эффективна коррекция подобных нарушений в виде дополнительного к общепринятой терапии назначения препарата «Агвантар» (левокарнитин) у детей с неосложнённым течением пневмонии.

Применение коррекции у детей с ОВП также следует признать эффективным. Однако, учитывая исходную, более выраженную тяжесть состояния больных,

выраженную у них интоксикацию, явления дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности, более глубокие изначальные нарушения и неполное восстановление параметров, характеризующих энергометаболический статус к моменту выздоровления, длительность коррекции путём использования левокарнитина нуждается в увеличении.

Выводы. В диссертационной работе представлены теоретическое обоснование и новое решение актуальной научной проблемы современной медицины, которая заключается в разработке дифференцированного подхода к коррекции, закономерно обнаруживаемых энергометаболических нарушений при социально значимой патологии, – осложнённом и неосложнённом течении внебольничной пневмонии у детей раннего возраста с сопутствующим перинатальным поражением ЦНС. Результаты исследования позволили повысить качество диагностики и эффективность лечения внебольничной пневмонии у детей раннего возраста с перинатальным поражением ЦНС.

1. Из числа инфекционно-воспалительных заболеваний дыхательных путей среди больных, находившихся на лечении в ОДКБ, наибольшую удельную значимость занимают внебольничная пневмония (51,74 %) и острый обструктивный бронхит (34,53 %), значительно меньшую – острый бронхит (7,94 %) и рецидивирующий бронхит (5,77 %).

2. У детей раннего возраста с осложнённым течением внебольничной пневмонии достоверно чаще регистрируются указания на патологическое течение беременности у матери (угроза прерывания, гестоз I и II половины, хроническая фетоплацентарная недостаточность, внутриутробная инфекция, анемия и др.), отмеченные суммарно в 77,3 % случаев.

3. При осложнённом течении пневмонии у детей раннего возраста наблюдается абсолютная суммарная встречаемость основных синдромов ПП ЦНС, что статистически значимо отличается от соответствующего показателя регистрации подобных синдромов при неосложнённом течении заболевания (41,8 %; $p < 0,05$). Среди детей с осложнённой пневмонией достоверно чаще ($p < 0,05$), чем при неосложнённом течении болезни и детей контрольной группы

диагностируют синдромы двигательных нарушений (31,8 %, 13,9 % и 8,6 %, соответственно), задержки психомоторного развития (15,9 %, 9,3 % и 4,3 %) и повышенной нервно-рефлекторной возбудимости (25,0 %, 6,9 % и 0). Примерно у трети обследуемых (28,7 %) зарегистрированы проявления двух, реже, – трёх синдромов ПП ЦНС.

4. Наиболее высокие значения уровня нейрон-специфической эналазы, в качестве маркера повреждения мозговой ткани, установлены среди больных с осложнённым течением пневмонии и сопутствующим перинатальным поражением ЦНС ($13,71 \pm 2,23$ нг/мл) в сравнении с неосложнённой пневмонией ($6,25 \pm 0,08$ нг/мл; $p < 0,05$) и детьми контрольной группы ($2,64 \pm 1,16$ нг/мл; $p < 0,05$).

5. В разгар ВП, особенно у детей с осложнённым течением заболевания, основные морфофункциональные нарушения касаются правых отделов сердца. У 71,3 % больных диаметр правого желудочка увеличен в среднем 33,7 %. Показатель нарушенного соотношения диаметров левого и правого желудочков составил на 32 % и 82,7 %, менее нормального значения, соответственно. Нарастание систолической амплитуды движения межжелудочковой перегородки на 44 % установлено в подавляющем количестве наблюдений (90,8 %), что свидетельствовало об увеличении объёмной перегрузки правого желудочка. В 15,9 % случаев у детей с осложнённым течением ВП зарегистрировано снижение контрактильной функции миокарда на 24,6 %.

6. У детей раннего возраста вне зависимости от тяжести течения ВП закономерно обнаруживаются признаки нарушенного митохондриального транспорта метаболизма в виде снижения содержания общего карнитина в плазме крови. В подавляющем большинстве случаев карнитиновая недостаточность сопутствует тяжёлому, осложнённому течению пневмонии и, чаще, – у больных с признаками перинатального поражения ЦНС.

7. В разгар пневмонического процесса метаболизм углеводов претерпевает изменения, выражающиеся в активации и преобладании процессов гликолиза с последовательным накоплением в клетках и во внеклеточной жидкости избыточного содержания промежуточных продуктов (лактата), что объясняет

формирование метаболического ацидоза у детей раннего возраста, страдающих внебольничной пневмонией.

8. Детям первых лет жизни вне зависимости от тяжести течения ВП сопутствует не только различная частота регистрации нарушенного уровня митохондриального фермента ЛДГ, но и степень выраженности этих нарушений. Наибольшая степень активности ЛДГ зарегистрирована среди детей с тяжёлым течением пневмонии и сопутствующими признаками ПП ЦНС, что вероятно, отражает свойственное динамике пневмонического процесса состояние аэробного или напряжённости (в условиях гипоксии, лактоацидоза, гиперкапнии) анаэробного гликолиза.

9. Осложнённому течению пневмонии сопутствуют более выраженные нарушения энергетического гомеостаза организма ($t = 14,6$; $p < 0,001$), по сравнению с детьми с неосложнённым воспалением лёгких ($t = 9,5$; $p < 0,001$). Значимость выявленных нарушений в случаях осложнённой пневмонии оказалась на 53,6 % выше, чем у детей с неосложнённой пневмонией.

10. Анализ ранговых структур степени отклонения от норматива значений изучаемых показателей в группах больных свидетельствует о ведущем значении дефицита карнитина в нарушении энергетического обмена, что следует считать основополагающим критерием для дополнительного включения в комплекс лечения внебольничной пневмонии левокарнитинсодержащего препарата.

11. Использование с целью коррекции энергометаболических нарушений препарата «Агвантар» (левокарнитин) вне зависимости от тяжести течения внебольничной пневмонии является доказательно эффективным, в большей степени у детей с неосложнённым течением болезни. Отчётливой тенденции к восстановлению, нарушенного в разгар заболевания энергометаболического статуса, сопутствует позитивная динамика клинико-эхографических параметров, отражающих деятельность сердечно-сосудистой системы в 82,7 % случаев.

12. Обследование детей с острым бронхитом свидетельствует об отсутствии каких-либо, статистически значимых, отклонений, характеризующих у них состояние энергометаболического обмена. Не установлено влияние проявлений

поражения ЦНС, преимущественно функциональных расстройств, на характер и частоту развития осложнений при остром бронхите.

Практические рекомендации.

1. Оценка частоты регистрации и характера разнообразных интра-, ante- и постнатальных факторов (угроза прерывания беременности, гестоз I и II половины, хроническая фетоплацентарная недостаточность, внутриутробная инфекция, анемия и др. осложнённое течение беременности, патологическое течение родов у матери, ее возраст, недоношенность ребёнка и др.), позволяют рассматривать их в качестве предрасполагающих к развитию и неблагоприятному течению внебольничной пневмонии у детей раннего возраста.

2. В практической деятельности педиатра, детского невролога с целью своевременной диагностики и коррекции нарушенного неврологического статуса, целесообразно учитывать, что среди детей с осложнённой пневмонией достоверно чаще ($p < 0,05$), чем при неосложнённом течении болезни диагностируют синдромы двигательных нарушений (31,8 % и 13,9 %, соответственно), задержки психомоторного развития (15,9 % и 9,3 %) и повышенной нервно-рефлекторной возбудимости (25,0 % и 6,9 %).

3. С целью констатации степени органического поражения мозговой ткани у детей раннего возраста с пневмонией и сопутствующими признаками ПП ЦНС рекомендуется определение содержания нейрон-специфической энолазы.

4. В качестве информативных критериев оценки тяжести течения внебольничной пневмонии у детей раннего возраста с сопутствующим перинатальным поражением ЦНС (ПП ЦНС) целесообразно исследование уровня средне молекулярных пептидов и молочной кислоты.

5. У детей раннего возраста с ПП ЦНС вне зависимости от тяжести течения внебольничной пневмонии с целью выявления расстройств митохондриального транспорта метаболизма рекомендуется исследование содержания общего карнитина в крови.

6. С целью оценки функционального состояние метаболического звена клеточного энергетического обмена, характеризующего активность анаэробного

гликолиза, целесообразно исследование у детей с ВП содержания лактата (молочная кислота) и пирувата (пировиноградная кислота) в крови, а также показателя их соотношения (лактат/пируват).

7. Для изучения состояния ферментативного звена клеточного энергетического обмена у детей с неосложнённой и осложнённой внебольничной пневмонией рекомендуется путём определения энергометаболической активности митохондриального фермента лимфоцитов периферической крови – лактатдегидрогеназы.

8. Учитывая характер выявленных энергометаболических нарушений миокарда с преобладанием карнитиновой недостаточности, детям независимо от тяжести течения ВП, в качестве оптимального препарата с кардиометаболическим действием рекомендуется «Агвантар» (Левокарнитин), характеризующийся высокой терапевтической эффективностью, безопасностью.

9. Применение «Агвантара» пациентам рекомендуется в виде раствора для приёма внутрь. Выпускается в контейнерах вместе с дозирующим шприцем и/или мерным стаканчиком. Детям в возрасте от 6 месяцев до 1 года препарат назначают по 100–200 мг, что соответствует 0,5–1 мл, в 2–3 приёма; в возрасте от 1 года до 3-х лет – по 200–400 мг (соответственно 1–2 мл) 3 раза в сутки. Препарат принимается за 30 минут до приёма пищи.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АДФ – адениннуклеотид

АФК – активные формы кислорода

Ап – систолическая амплитуда

АОЗ – антиоксидантная защита

АТФ – аденозинтрифосфорная кислота

ВП – внебольничная пневмония

ГДГ – глутаматдегидрогеназа

ГФДГ – глицерофосфатдегидрогеназа

ДВС-синдром – синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания

ДА – диаметр аорты

Дд – давление диастолическое

ДМ – дистрофия миокарда

ДЛЖ – диаметр левого желудочка

ДЛП – диаметр левого предсердия

ДПЖ – диаметр правого желудочка

ДПО – долевое периферическое сопротивление

Дс – давление систолическое

ДЭхоКГ – доплерэхокардиография

ИВЗ ОД – инфекционно-воспалительные заболевания органов дыхания

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

КЭО – клеточный энергетический обмен

ЛГ – легочная гипертензия

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

МК – молочная кислота

МН – митохондриальная недостаточность

НВП – неосложненная внебольничная пневмония

МОС – митохондриальный оксидативный стресс

ОБ – острый бронхит

ОД – органы дыхания

ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция

ОВП – осложненная внебольничная пневмония

ОС – окислительный стресс

ПМН – полисистемная митохондриальная недостаточность

ПП ЦНС – перинатальное поражение ЦНС

ПОЛ – перекисное окисление липидов

СДГ – сукцинатдегидрогеназа

СИ – сердечный индекс

СМП – средне молекулярные пептиды

Тп – диастолическая толщина межжелудочковой перегородки

Тм – диастолическая толщина задней стенки левого желудочка

ФВ – функция насосная

ФВД - функция внешнего дыхания

ЭКГ – электрокардиография

ЭО – энергетический обмен

ЭхоКГ – эхокардиография

ЭИ – эндогенная интоксикация

SAR – community-acquired pneumonia (популяционная, приобретенная, внебольничная пневмония)

PBP – пенициллин связывающие белки

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абатуров, А. Е. Антиоксидантная система респираторного тракта. Антиоксидантные эффекторы в надэпителиальном и экстрацеллюлярном пространстве (часть 1) [Текст] / А. Е. Абатуров, А. П. Волосовец, А. Е. Худяков // Здоровье ребенка. – 2016. – № 3 (71). – С. 161–171.
2. Абатуров, А. Е. Подавление бактериальных факторов вирулентности как метод лечения бактериальных пневмоний [Текст] / А. Е. Абатуров, Т. А. Крючко // Здоровье ребенка. – 2018. – Т. 13, № 2. – С. 224–231.
3. Абатуров, А. Е. Лекарственные средства, основанные на молекулярных структурах антимикробных пептидов, и терапевтические возможности при лечении инфекционных заболеваний респираторного тракта (часть 2) [Текст] / А. Е. Абатуров, Т. А. Крючко, Г. А. Леженко // Здоровье ребенка. – 2018. – Т. 13, № 1. – С. 925–931.
4. Абатуров, А. Е. Антиоксидантная система респираторного тракта. Внутриклеточная антиоксидантная защита в респираторном тракте (часть 6) [Текст] / А. Е. Абатуров, А. П. Волосовец, Т. П. Борисова // Здоровье ребенка. – 2017. – Т. 12, № 2. – С. 193–199.
5. Абатуров, А. Е. Настоящая и будущая этиологическая терапия бактериальных пневмоний. Разрабатываемые антибактериальные препараты [Текст] / А. Е. Абатуров, Т. А. Крючко // Здоровье ребенка. – 2017. – Т. 12, № 5. – С. 590–603.
6. Абдуллаева Н. А. Особенности течения пневмонии у детей раннего возраста с перинатальным поражением центральной нервной системы [Текст] : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.08 : защищена 28.10.2011; утв. 2012 / Абдуллаева, Наргис Абдумавлянова. – Душанбе, 2011. – 114 с.
7. Акинина, З. Ф. Отдаленные последствия перинатального поражения центральной нервной системы у детей [Текст] : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 : защищена 30.12.2004; утв. 2005 / Акинина Зинаида Федоровна. – Барнаул, 2004. – 124 с.

8. Аксенова, В. М. Биохимические методы диагностики эндогенной интоксикации [Текст] : методические рекомендации и пособие для врачей / В. М. Аксенова, А. В. – Санкт-Петербург, 2007. – 2 с.
9. Алябьева, Н. М. Серотипы и устойчивость к антибиотикам штаммов *Streptococcus pneumoniae*, выделенных у детей при респираторных инфекциях [Текст]: дис... канд. мед. наук: 03.02.03: защищена 2014; утв. 2014 / Алябьева Наталья Михайловна – Москва, 2014. – 98 с.
10. Афанасьева, И. А. Гипоксически-ишемическая перинатальная энцефалопатия у детей: возможности коррекции [Текст] / И. А. Афанасьева, М. А. Кириченко, А. А. Юзва // Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології. – 2017. – Т. 11, № 1. – С. 24–28.
11. Ашурова, Д. Т. Особенности параклинических исследований кардита при острой пневмонии у детей [Текст] / Д. Т. Ашурова, Ш. Б. Эргашев, З. У. Шарипова // Молодой ученый. – 2017. – № 16. – С. 27–29.
12. Барашнев, Ю. И. Гипоксическая энцефалопатия: гипотезы патогенеза церебральных расстройств и поиск методов лекарственной терапии [Текст] / Ю. И. Барашнев // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. – 2002. – № 1. – С. 6–13.
13. Барашнев, Ю. И. Ключевые проблемы перинатальной неврологии [Текст] / Ю. И. Барашнев // Акушерство и гинекология. – 2007. – № 5. – С. 51–54.
14. Бабік, І. В. Оцінка якості життя у дітей після перенесеної позашпитальної пневмонії [Текст] / І. В. Бабік // Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии : научно-практический журнал. – 2015. – Т. 8, № 1. – С. 7.
15. Бабаченко, И. В. Синдром системного воспалительного ответа у больных острыми респираторными вирусными инфекциями детей [Текст] / И. В. Бабаченко, Л. А. Алексеева, О. М. Ибрагимова // Педиатрия. – 2017. – Т. 96, № 4. – С. 22–27.

16. Бабаченко, И. В. Поражения сердца при респираторных инфекциях у детей [Текст] / И. В. Бабаченко, А. С. Левина, С. Н. Чупрова // Журнал инфектологии. – 2016. – Т. 8, № 4. – С. 20–25.

17. Баранов, А. А. Диагностика и лечение острых респираторных заболеваний (ОРЗ) [Электронный ресурс] : клинические рекомендации по диагностике и лечению острых респираторных заболеваний (ОРЗ); лечению пневмонии у детей / А. А. Баранов. – Москва, 2014. – Режим доступа : <http://static-2.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/018/677/original/>

18. Баранов, А. А. Роль *Streptococcus pneumoniae* в структуре бактериальных инфекций у детей, госпитализированных в стационары г. Москвы в 2011–2012 гг. [Текст] / А. А. Баранов, Л. С. Намазова-Баранова, Н. А. Маянский // Педиатрическая фармакология. – 2013. – Т. 10, № 5. – С. 6–12.

19. Белявская, А. А. Возможности эхокардиографии в диагностике легочной гипертензии и оценке ремоделирования сердца [Текст] / А. А. Белявская, З. Х. Дадачева, М. А. Саидова // Лечебное дело. – 2015. – № 1. – С. 111–120.

20. Білоус, Т. М. Неінвазивна діагностика запального процесу у нижніх дихальних шляхах при позалікарняних пневмоніях у дітей [Текст] / Т. М. Білоус, В. В. Білоус, М. Г. Гнатюк // Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології : науково-практичний журнал. – 2016. – Т. 10, № 1. – С. 27.

21. Биохимия [Текст] : учебник / под ред. чл.-корр. РАН, проф. Е. С. Северина. – 5-е издание, исправл. и дополн. – Москва, 2016. – 768 с.

22. Больбот, Ю. К. Критерии диагностики и выбора стартовой антибактериальной терапии внебольничных пневмоний у детей согласно современным стандартам [Текст] // Здоровье ребенка. – 2016. – № 1 (69). – С. 99–103.

23. Боронина, Л. Г. Эпидемиологические особенности *streptococcus pneumoniae*, выделенного у детей при неинвазивных пневмококковых инфекциях и носоглоточном бактерионосительстве [Текст] / Л. Г. Боронина, Е. В. Саматова // Вопросы диагностики в педиатрии. – 2013. – № 5. – С. 22–26.

24. Брин, И. Л. Элькар в комплексной терапии нарушений нервно-психического развития детей с последствиями перинатальных поражений мозга [Текст] / И. Л. Брин, М. Л. Дунайкин, О. Г. Шейнкман // Вопросы современной педиатрии. – 2005. – № 4. – С. 32–39.

25. Брин, И. Л. Проблемы дозирования препаратов карнитина в детском возрасте [Текст] / И. Л. Брин, М. Л. Дунайкин, С. В. Лисицина // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2014. – Т. 59, № 4. – С. 16–22.

26. Буваева, Г. С. Ультразвуковая диагностика изменений легких и сердца у детей с пневмониями и плевропневмониями [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.19 : защищена 26.12.2007; утв. 06.2008 / Буваева Галина Сангаджиевна; Московский государственный медико-стоматологический университет. – Москва, 2007. – 24 с.

27. Бурмистрова, Т. Н. Роль асфиксии в перинатальной смертности [Текст] / Т. Н. Бурмистрова, Е. А. Ахтанина // Материалы IV Российского форума «Мать и дитя». – Москва, 2002. – С. 495.

28. Вакуленко, И. П. Особенности ультразвуковой анатомии сердца в ранние периоды постнатального онтогенеза [Текст] / И. П. Вакуленко, В. А. Васильев, К. А. Мурейси // Университетская Клиника. – 2019. – № 2 (31). – С. 39–43.

29. Васильєва, О. Г. Діагностичне значення інтегративних показників ендогенної інтоксикації при негоспітальних пневмоніях у дітей раннього віку

[Текст] / О. Г. Васильева // Проблемы современной медицинской науки та освіти. – 2010. – № 1. – С. 71–72.

30. Вахитов, Х. М. Метаболические нарушения при необструктивных бронхитах и пневмониях у детей и возможности их коррекции [Текст] : автореф. дис.... доктора мед. наук : 14.01.08 : защищена 02.02.2010; утв. 08.2010 / Вахитов Хаким Муратович ; Научный центр здоровья детей РАМН. – Москва, 2009. – 50 с.

31. Внебольничная пневмония у детей [Текст] : клинические рекомендации. – Москва: Оригинал-макет, 2015. – 64 с.

32. Внебольничные пневмонии у детей на современном этапе [Текст] / под ред. В. К. Козлова. – Хабаровск: ООО «Издательский дом «АРНО», 2016. – 186 с.

33. Вознюк, В. В. Оцінка ендотоксикозу при різних патологічних станах [Текст] / В. В. Вознюк // Журнал практичного лікаря. – 2006. – № 4. – С. 27–33.

34. Галиева, Г. Ю. Изменения содержания нейронспецифической енолазы и белка S100 в крови и ликворе в остром периоде клещевых нейроинфекций у детей [Текст] / Г. Ю. Галиева, Т. В. Попонникова, Т. Ю. Бедарева // Бюллетень сибирской медицины. – 2010. – № 9 (4). – С. 38–43.

35. Геппе, Н. А. Терапевтическая тактика при острых респираторных инфекциях у детей [Текст] / Н. А. Геппе, И. А. Дронов, Г. Н. Баяндина // Доктор. Ру. – 2017. – № 4 (133). – С. 14–18.

36. Геппе, Н. А. К вопросу о дальнейшем развитии научно-практической программы по внебольничной пневмонии у детей [Текст] / Н. А. Геппе, А. Б. Малахов, И. К. Волков // Рус. мед. журн. – 2014. – Т. 22, № 3. – С. 188–193.

37. Голосная, Г. С. Диагностическое значение уровня трофических факторов у новорожденных с перинатальным гипоксическим поражением ЦНС

[Текст] / Г. С. Голосная, А. В. Яковлева, А. Л. Заплатников // Педиатрия. – 2017. – №1. – С. 15–18.

38. Гончарова, О. В. Применение препарата Элькар у детей с перинатальными гипоксическими поражениями центральной нервной системы [Текст] / О. В. Гончарова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2005. – № 3. – С. 36–41.

39. Давидчук, Г. М. Метаболічні порушення у дітей 2 – 5 років, хворих на гостру пневмонію та їх корекція [Текст] / Г. М. Давидчук // Загальна патологія та патологічна фізіологія. – 2009. – № 6. – С. 89–95.

40. Давидчук, Г. М. Роль мікробного фактора у порушенні функції та метаболізму лейкоцитів [Текст] : автореф. дис. ... доктора мед. наук : 14.03.04 : захищена 2012; утв. 2012 / Давидчук Галина Миколаївна ; Держ. закл. "Луган. держ. мед. ун-т". – Луганськ, 2012. – 27 с.

41. Давидчук, Г. М. Стан процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) та системи антиокислювального захисту (АОЗ) у дітей, хворих на позашпитальну пневмонію [Текст] / Г. М. Давидчук, Н. Б. Пількевич, І. Л. Гайдаш // Загальна патологія та патологічна фізіологія. – 2010. – № 3. – С. 293–296.

42. Давидчук, Г. М. Цитогенетичні показники у дітей хворих на гостру пневмонію [Текст] / Г. М. Давидчук, І. А. Гадаш // Наукові записки Тернопільського педагогічного університету ім. В. Гнатюка. Серія: біологія. – 2009. – № 3. – С. 65–68.

43. Давидчук, Г. Н. Вплив збудників гострих пневмоній та бронхітів у дітей на систему натуральних кілерів [Текст] / Г. М. Давидчук, В. С. Гейвах, Л. О. Гейвах // Актуальні проблеми акушерства і гінекології, клінічної імунології

та медичної генетики : збірник наукових праць. – Київ; Луганськ, 2007. – Вип. 14. – С. 159–165.

44. Давидчук, Г. Н. Иммунные и метаболические нарушения у детей, больных пневмонией, и их коррекция [Текст] : монография / Г. Н. Давидчук, В. В. Флегонтова, Н. Б. Пилькевич, И. А. Гайдаш. – Луганск : СПД, 2009. – 116 с.

45. Давыдова, А. Г. Современные особенности тяжелых внегоспитальных пневмоний у детей [Текст] / А. Г. Давыдова, М. Б. Курочкин, Ю. В. Городкова // Медицина неотложных состояний: научно-практический журнал. – 2016. – № 4. – С. 167–168.

46. Демьянова И.М. Предикторы и последствия перинатальной гипоксической энцефалопатии у детей первого года жизни [Текст]: дис. ...канд. мед. наук : 14.00.09; 14.00.16 : защищена 15.01.2009; утв. 06.2009 / Демьянова Ирина Михайловна. – Красноярск, 2009. – 164 с.

47. Дидманидзе Т. Д. Динамика показателей нейрон-специфической енолазы и миелин-основного белка у детей с перинатальными поражениями ЦНС [Текст] : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 : защищена 21.01.2003; утв. 07.2003 / Дидманидзе Тамилда Давидовна. – Москва, 2003. – 135 с.

48. Дворяковский, И. В. Ультразвуковая анатомия здорового ребенка [Текст] / И. В. Дворяковский. – 1 издание – Москва : ООО «Фирма СТРОМ», 2009. – 384 с.

49. Додхоев, Д. С. Аспекты иммунного статуса у детей с пневмонией на фоне перинатального поражения ЦНС [Текст] / Д. С. Додхоев, Н. А. Абдуллаева, З. М. Абдулаева // Вестник Авиценны. – 2011. – № 4. – С. 123–129.

50. Доронина, Т. Н. Показатели карнитинового и аминокислотного обмена у детей с врожденными пороками сердца [Текст] / Т. Н. Доронина, Н. С. Черкасов // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2012. – Т. 57, № 1. – С. 31–32.
51. Дронов, И. А. Применение амоксициллина/клавуланата в педиатрической практике: актуальные вопросы [Текст] / И. А. Дронов // Русский медицинский журнал. – 2012. – № 2. – С. 51.
52. Евсеева, Е. Л. Клинико-эпидемиологические особенности, диагностика метапневмовирусной инфекции у детей [Текст] : автореф. дис.... канд. мед. наук : 14.01.10 : защищено 19.06.2009 / Евсеева Екатерина Леонидовна; Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии. – Москва, 2009. – 23 с.
53. Евсюкова, И. И. Патогенез перинатальной патологии у новорожденных детей, развивавшихся в условиях хронической гипоксии при плацентарной недостаточности [Текст] / И. И. Евсюкова // Журнал акушерских и женских болезней. – 2010. – Т. 53, № 2. – С. 26–29.
54. Єгоренко, А. В. Особливості віновлення функції дихання у дітей, хворих на негоспітальну пневмонію [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.10 : захищена 22.03.2011; затв. 09.2011 / Єгоренко Олександра Валеріївна; Дніпропетровська державна медична академія МОЗ України. – Дніпропетровськ, 2010. – 20 с.
55. Захарова, Л. Н. Определение концентрации нейронспецифических факторов в диагностике органического поражения ЦНС у глубоконедоношенных детей [Текст] / Л. Н. Захарова, О. А. Краева, Г. Н. Чистякова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – № 2. – С. 50–55.

56. Захарова, И. Н. Применение коэнзима Q₁₀ в педиатрии: от науки к практике [Текст] / И. Н. Захарова, Т. М. Творогова, Н. А. Коровин // Педиатрия. – 2011. – Т. 90, № 2. – С. 68–74.

57. Зосимов, А. Н. Доказательное рецензирование медицинских диссертаций [Текст] / А. Н. Зосимов, Л. К. Пархоменко. – Харьков : Факт, 2008. – 150 с.

58. Ибрагимова Ж.Р. Внебольничные пневмонии у детей дошкольного возраста, вызванные атипичными возбудителями. Оптимизация диагностики и терапии [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.08 : защищена 06.06.2014; утв. 2015 / Ибрагимова Жанна Рафиковна; Казанский государственный медицинский университет. – Казань, 2014. – 22 с.

59. Іванусь, С. Г. Діагностика мітохондріальної дисфункції у дітей з хронічними бронхолегеневими захворюваннями [Текст] / С. Г. Іванусь, К. Д. Дука // Таврический медико-биологический вестник. – 2008. – Т. 11. – С. 85.

60. Іванусь, С. Г. Стан енергетичного обміну у дітей з хронічними захворюваннями бронхолегеневої системи [Текст] / С. Г. Іванусь, К. Д. Дука // Таврический медико-биологический вестник. – 2008. – Т. 11. – С. 84–85.

61. Израелян, Ю. А. Особенности формирования и клинического течения бронхообструктивного синдрома у детей раннего возраста с перинатальным повреждением нервной системы [Текст]: дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 : защищена 22.12.2008; утв. 06.2009 / Израелян Юлия Алексеевна. – Нижний Новгород, 2008. – 153 с.

62. Исраилова, Н. А. Патоморфологическая характеристика сердца детей, умерших от острой пневмонии [Текст] / Н. А. Исраилова // Вестник современной клинической медицины. – 2015. – Т. 8, № 5. – С. 32–35.

63. Исраилова, Н. А. Клинико-диагностические критерии кардита при острой пневмонии у детей раннего возраста [Текст] / Н. А. Исраилова // Врач-аспирант. – 2011. – № 3-4. – С. 587–593.

64. Калиногорская, О. С. Антибиотикорезистентность и серотиповый состав *Streptococcus pneumoniae*, выделенных у детей в Санкт-Петербурге в 2010-2013 гг. [Текст] / О. С. Калиногорская, С. С. Беланов, М. О. Волкова // Антибиотики и химиотерапия. – 2015. – Т. 60, № 1-2. – С. 10–18.

65. Каркашадзе, Г. А. Нейрогенетические аспекты гипоксически – ишемических перинатальных поражений центральной нервной системы [Текст] / Г. А. Каркашадзе, К. В. Савостьянов, С. Г. Макарова // Вопросы современной педиатрии. – 2016. – № 5. – С. 440–451.

66. Ким, С. С. Роль вирусов при внебольничных пневмониях у детей [Текст] / С. С. Ким, Т. В. Спичак, С. Б. Яцышина // Вопросы диагностики в педиатрии. – 2012. – № 4. – С. 21–25.

67. Каримджанов, И. А. Диагностика и лечение внебольничной пневмонии у детей [Текст] / И. А. Каримджанов, Г. Х. Исканова, Н. А. Исраилова // Здоровье ребенка. – 2016. – № 1 (69). – С. 133–138.

68. Карякина, Е. В. Особенности патогенетических механизмов эндогенной интоксикации у больных ревматоидным артритом [Текст] / Е. В. Карякина, С. В. Белова // Научно-практическая ревматология. – 2001. – № 1. – С. 5–10.

69. Каримджанов, И. А. Ступенчатая терапия внебольничной пневмонии у детей [Текст] / И. А. Каримджанов, Г. Х. Исканова, Н. А. Исраилова // Здоровье ребенка. – 2014. – № 3. – С. 70–73.

70. Кисленко, О. А. Диагностическое значение различных маркеров миокардиальной дисфункции у детей грудного возраста с патологией сердечно-сосудистой системы [Текст] / О. А. Кисленко, Н. П. Котлукова, Н. А. Рыбалко // Педиатрия. – 2011. – Т. 90, № 5. – С. 6–11.

71. Ключников, С. О. Возможности метаболической коррекции при различных заболеваниях у детей [Текст] / С. О. Ключников // Всеукраинский научный форум. – Киев, 2006. – С. 27–28.

72. Ключников, С. О. Перспективы применения L-карнитина в педиатрии [Текст] / С. О. Ключников // Педиатрия (приложение Consilium medicum). – 2007. – № 2. – С. 143–146.

73. Ключников, С. О. Обоснование применения L-карнитина и коэнзима Q10 у подростков [Текст] / С. О. Ключников, Д. А. Ильяшенко, М. С. Ключников // Вопросы современной педиатрии. – 2008. – Т. 7, № 4. – С. 102–104.

74. Ключников, С. О. Эффективность применения L-карнитина (карнитена) у детей раннего возраста [Текст] / С. О. Ключников, Е. С. Гнетнева, Е. В. Бардин // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2010. – № 3. – С. 121–124.

75. Кожевникова, Т. Н. Влияние табакокурения на респираторную функцию у подростков [Текст] / Т. Н. Кожевникова, И. В. Гривас, И. В. Помогаев // Доктор. Ру. – 2017. – № 4 (133). – С. 8-13.

76. Коваленко, Т. С. Оценка состояния сердечно-сосудистой системы у детей, больных острым обструктивным бронхитом [Текст] / Т. С. Коваленко // Здоровоохранение: образование, наука, инновации: материалы Всероссийской научно-практической конф. с междунар. участием, посвящ. 70-летию Рязанского

гос. мед. университета им. акад. И. П. Павлова / под ред. проф. Р. Е. Калинина. – Рязань, 2013. – С. 311–314.

77. Козлов, Р. С. Серологическая характеристика и чувствительность к антибиотикам пневмококков, выделенных у детей в возрасте до 5 лет в отдельных регионах Российской Федерации [Текст] / Р. С. Козлов, А. Н. Чагарян, Л. В. Козлова // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2011. – Т. 13, № 2. – С. 177–187.

78. Козулина, И. С. Бокавирус — новый инфекционный агент в этиологии острых респираторных заболеваний в детском возрасте [Текст] / И. С. Козулина, Г. А. Самсыгина, Е. И. Исаева // Педиатрия. – 2009. – № 6. – С. 51–54.

79. Колосова, Н. Г. Бронхиты у детей: этиология, диагностика, осложнения и лечение [Текст] / Н. Г. Колосова // Поликлиника. – 2016. – № 4-2. – С. 40–43.

80. Кондратова, И. Ю. Клеточный энергетический обмен у детей первого года жизни при осложненных пневмониях [Текст] / И. Ю. Кондратова, А. С. Сенаторова // Международный медицинский журнал. – 2008. – № 4. – С. 36–39.

81. Кондратова, І. Ю. Роль клітинного енергетичного обміну у патогенезі ускладненого перебігу пневмонії у дітей першого року життя [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.10 : захищена 16.04.2010; затв. 12.2010 / Кондратова Ірина Юріївна; Харківський національний медичний університет. – Харків, 2010. – 20 с.

82. Кондратьев, В. О. Особенности сердечной деятельности в перебігу негоспитальных пневмоний у детей [Текст] / В. О. Кондратьев, О. В. Егоренко, О. В. Кунак // Здоровье ребенка. – 2009 – № 3. – С. 11–13.

83. Кондратьев, В. О. Особливості серцевої діяльності у здорових дітей першого року життя [Текст] / В. О. Кондратьев, Л. І. Вакуленко, Н. Г. Порожня // Здоровье ребенка. – 2012. – № 1. – С. 29–32.

84. Коровина, Н. А. Эффективность энерготропной терапии при вегетативной дистонии с кардиальными изменениями у детей и подростков [Текст] / Н. А. Коровина, Т. М. Творогова, И. Н. Захарова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2008. – № 6. – С. 21–29.

85. Копилова, Е.Б. Системный анализ клинических и функциональных проявлений вегетовисцеральных нарушений у детей раннего возраста с перинатальным поражением нервной системы [Текст]: автореф. Дис. ... доктора мед. наук : 14.00.09; защищена 2004, утв. 2004 / Копилова Елена Борисовна; Ивановская государственная медицинская академия Минздрава России. – Иваново, 2004. – 42 с.

86. Кравцова, Л. А. Антигипоксанты в практике детского кардиолога-аритмолога [Текст]: методические рекомендации / Л. А. Кравцова, М. А. Школьников, Л. А. Калинин. – Москва, 2008. – 24 с.

87. Крамарев, С. А. Место азитромицина в лечении внебольничной пневмонии у детей [Текст] / С. А. Крамарев // Здоровье ребенка. – 2013. – № 2. – С. 85-89.

88. Кузьминов, Ю. Б. Особенности интерферонового статуса у детей первого года жизни при пневмонии [Текст] / Ю. Б. Кузьминов // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2011. – № 1. – С. 390.

89. Кузьмінов, Ю. Б. Ефективність застосування індукторів інтерферону в комплексному лікуванні бронхолегеневих захворювань у дітей раннього віку [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.10; захищена 2012; затв. 2012 /

Кузьмінов Юрій Борисович; Львів. нац. мед. ун-т ім. Данила Галицького. – Львів, 2012. – 20 с.

90. Кузьмінов, Ю. Б. Продукція інтерферону-гамма і фактору некрозу пухлини-альфа при бронхолегеневих захворюваннях у дітей першого року життя [Текст] / Ю. Б. Кузьмінов // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2010. – № 4. – С. 28–30.

91. Куракина, А. С. Содержание нейронспецифической енолазы в плазме крови у пациентов с менингиомами [Текст] А. С. Куракина, Н. А. Щелчкова, И. В. Мухина // Медицинский альманах. – 2018. – № 5. – С. 64–68.

92. Курочкин, М. Ю. Особенности интенсивной терапии тяжелых внегоспитальных инфекций у детей [Текст] / М. Ю. Курочкин, А. Г. Давыдова, Ю. В. Городкова // Медицина неотложных состояний : науково-практичний журнал. – 2015. – № 7. – С. 56–60.

93. Лазарева, М. А. Носоглоточное носительство *streptococcus pneumoniae* у воспитанников детских домов, дошкольных учреждений и неорганизованных детей младше 3 лет [Текст] / М. А. Лазарева, Т. В. Куличенко, Н. М. Алябьева // Вопросы современной педиатрии. – 2015. – Т. 14, № 2. – С. 246–255.

94. Лазаренко, А. Современные подходы к антибактериальной терапии неосложненной внебольничной пневмонии у детей: Флемоксин Соллютаб [Текст] / А. Лазаренко // Здоров'я України ХХІ сторіччя: медична газета. – 2016. – Тематич. вип. № 1 (Педіатрія). – С. 31.

95. Левина, А. С. Этиологическая характеристика внебольничной пневмонии у детей в зависимости от возраста [Текст] / А. С. Левина, И. В. Бабаченко, Е. В. Шарипова // Пульмонология. – 2014. – № 5. – С. 62–66.

96. Леженко, Г. А. Вміст протимікробних білків у дітей із запальними захворюваннями респіраторного тракту [Текст] / Г. А. Леженко, А. Е. Абатуров, Е. Е. Пашкова // Здоровье ребенка. – 2017. – Т. 12, № 3. – С. 9–14.

97. Леженко, Г. А. Обоснование рациональной антибиотикотерапии бактериальных заболеваний респираторного тракта у детей [Текст] / Г. А. Леженко, Е. Е. Пашкова // Здоровье ребенка . – 2016. – № 2 (70). – С. 33–38.

98. Леженко, Г. О. Прогнозування розвитку гострого бактеріального бронхіту в дітей раннього віку [Текст] / Г. О. Леженко, О. Є. Пашкова, Г. В. Крайня // Здоровье ребенка. – 2018. – Т. 13, № 4. – С. 372–381.

99. Леонтьева, И. В. Значение метаболических нарушений в генезе кардиомиопатий и возможности применения L-карнитина для терапевтической коррекции [Текст] / И. В. Леонтьева, В. С. Сухоруков // Вестник педиатрической фармакологии и нутрициологии – 2006. – Т. 2. – С. 52–61

100. Леонтьева, И. В. Клиническое значение нарушений метаболизма карнитина в развитии кардиомиопатии у детей [Текст] / И. В. Леонтьева, В. С. Сухоруков // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2013. – Т. 58, № 1. – С. 34–39.

101. Леонтьева, И. В. Митохондриальные кардиомиопатии [Текст] / И. В. Леонтьева, Е. А. Николаева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – № 3. – С. 22–30.

102. Ли, Л. А. Мембранный потенциал митохондрий лимфоцитов и биогенез активных форм кислорода в периферической крови детей с внебольничной пневмонией [Текст] / Л. А. Ли, О. А. Лебедько, М. В. Ефименко // Дальневосточный медицинский журнал. – 2014. – № 3. – С. 47–50.

103. Ли, Л. А. Применение метаболической энерготропной терапии для коррекции дефицита энергообеспечения иммунокомпетентных клеток у детей с внебольничной пневмонией [Текст] / Л. А. Ли // Бюллетень физиологии и патологии дыхания, – 2015. – Вып. 57. – С. 35–41.

104. Ли, Л. А. Оценка дисфункции митохондрий при внебольничной пневмонии у детей [Текст] / Л. А. Ли, О. А. Лебедько, В. К. Козлов // Дальневосточный медицинский журнал. – 2015. – № 2. – С. 30–36.

105. Лобзин, Ю. В. Серотипы *Streptococcus pneumoniae*, вызывающих ведущие нозологические формы пневмококковых инфекций [Текст] / Ю. В. Лобзин, С. В. Сидоренко, С. М. Харит // Журнал инфектологии. – 2013. – № 5 (4). – С. 35–41.

106. Майданник, В. Г. Антибіотикотерапія позалікарняної пневмонії у дітей: огляд сучасних клінічних рекомендацій [Текст] / В. Г. Майданник // Здоров'я України ХХІ сторіччя : медична газета. – 2015. – Тематич. № 1 (Педіатрія). – С. 13–16.

107. Макарова, М. Э. Особенности состояния здоровья часто болеющих детей 3 - 4 лет с последствиями перинатального повреждения центральной нервной системы [Текст] / М. Э. Макарова, Л. А. Жданова // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2003. – Т. 8. – С. 60–61.

108. Малахова, М. Я. Эндогенная интоксикация как отражение компенсаторной перестройки обменных процессов в организме [Текст] / М. Я. Малахова // Эфферентная терапия. – 2000. – Т. 6, № 4. – С. 3–14.

109. Малахова, М. Я. Лабораторная диагностика эндогенной интоксикации [Текст] / М. Я. Малахова // Медицинские лабораторные технологии : справочник / под ред. А. И. Карпищенко. – Санкт-Петербург, 1999. – Т. 2. – С. 618–647.

110. Марушко, Ю. В. Можливості застосування левоцетиризину в терапії бронхітів та пневмоній у дітей [Текст] / Ю. В. Марушко, Г. Г. Шеф // Здоровье ребенка. – 2013. – № 4. – С. 39–43.

111. Маянский, Н. А. Динамика распространенности серотипов и антибиотикорезистентности носоглоточных пневмококков, выделенных у детей в 2010 - 2016 гг.: результаты ретроспективного когортного исследования [Текст] / Н. А. Маянский, Н. М. Алябьева, О. А. Пономаренко // Вопросы современной педиатрии. – 2017. – Т. 16, № 5. – С. 413–423.

112. Мизерницкий, Ю. Л. Муколитическая терапия при заболеваниях нижних дыхательных путей [Текст] / Ю. Л. Мизерницкий, И. М. Мельникова, Б. Ц. Батожаргалова // Врач. – 2009. – № 12. – С. 78–82.

113. Михаленко, И. В. Дифференциальная диагностика гипоксически-ишемических и травматических поражений нервной системы у новорожденных детей [Текст] / И. В. Михаленко, Т. С. Кривоногова, Е. В. Михалев // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 7. – С. 753–758.

114. Мокия-Сербина, С. А. Современные аспекты антибиотикотерапии внебольничной пневмонии у детей раннего и дошкольного возраста (обзор литературы) [Текст] / С. А. Мокия-Сербина, Т. В. Литвинова, А. А. Гордеева // Новости медицины и фармации в мире. – 2016. – N 7. – С. 16–18.

115. Морозова, А. Ю. Содержание нейроспецифической енолазы мозкового нейротрофического фактора в пуповинной крови доношенных

новорожденных с задержкой внутриутробного развития [Текст] / А. Ю. Морозова, Ю. П. Милютина, О. В. Ковальчук-Ковалевская // Журнал акушерства и женских болезней. – 2019. – Т. 68, № 1. – С. 29–36.

116. Нагибина, Н. С. Факторы риска и гемодинамические нарушения при перинатальном поражении центральной нервной системы у новорожденных [Текст] / Н. С. Нагибина, Л. Г. Горбик, М. В. Нароган // Мед. помощь. – 2001. – № 2. – С. 52–54.

117. Нагорная, Н. В. Антиоксидантный статус у детей, проживающих в экологически неблагоприятных условиях и возможности его коррекции [Текст] / Н. В. Нагорная, Н. А. Четверик, А. В. Дубовая // Здоровье ребенка. – 2010. – № 1. – С. 39–43.

118. Нагорная, Н. В. Энергетический обмен клетки в норме и патологии. Возможности его оценки [Текст] / Н. В. Нагорная, Н. А. Четверик, А. А. Федорова // Здоровье ребенка. – 2008. – № 6. – С. 39–43.

119. Намазова-Баранова, Л. С. Пневмококковая пневмония у детей: уроки повседневной практики [Текст] / Л. С. Намазова-Баранова, М. Д. Бакрадзе, И. Л. Чащина // Вопросы современной педиатрии. – 2012. – № 11 (4). – С. 65–72.

120. Неудахин, Е. В. Особенности метаболизма L-карнитина у недоношенных и доношенных новорожденных детей [Текст] / Е. В. Неудахин // Опыт применения Элькара. – 2015. – № 4. – С. 38–43.

121. Николаева, Е. А. Недостаточность карнитина у детей с наследственными заболеваниями обмена веществ и митохондриальными заболеваниями: особенности патогенеза и эффективности лечения [Текст] / Е. А. Николаева, М. Р. Харабадзе, И. В. Золкина // Педиатрия. – 2013. – Т. 92, № 3. – С. 42–46.

122. Николаева, Е. А. Современная диагностика митохондриальных болезней у детей [Текст] / Е. А. Николаева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2007. – № 4. – С. 11–21.

123. Новикова, И. А. Клиническая биохимия. Основы лабораторного анализа [Текст] : учебное пособие для студентов учреждений, обеспечивающих получение высшего медицинского образования по специальности «Медико-диагностическое дело» / И. А. Новикова, А. С. Прокопович. – Гомель: учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет», 2011. – 168 с.

124. Няньковский, С. Л. Особенности соматической патологии у детей с перинатальной гипоксически-ишемической недостаточностью центральной нервной системы [Текст] / С. Л. Няньковский, Г. Ф. Козубенко, Ю. В. Пакулова-Троцкая // Здоровье ребенка. – 2007. – № 1. – С. 43–47.

125. Няньковский, С. Л. Вегетативные дисфункции у детей с острой внебольничной пневмонией и пути медикаментозной коррекции [Текст] / С. Л. Няньковский, М. С. Яцула, И. В. Бабик // Здоровье ребенка. – 2012. – № 2. – С. 44–49.

126. Няньковський, С. Л. Порівняльна оцінка клініко-параклінічних проявів гострого бронхіту та позалікарняної пневмонії в дітей першого року життя [Текст] / С. Л. Няньковський, Ю. Б. Кузьмінов // Актуальні проблеми профілактичної медицини. – 2011. – Вип. 9. – С. 182–187.

127. Няньковский, С. Л. Особенности соматической патологии у детей с церебральным параличом (обзор литературы) [Текст] / С. Л. Няньковский, А. И. Пушкин, О. В. Куксенко // Здоровье ребенка. – 2017. – Т. 12, № 1. – С. 54–59.

128. Овсянникова, Е. М. Профилактика развития нарушения адаптации сердечно-сосудистой системы при острой бронхиальной обструкции инфекционного генеза у детей раннего возраста [Текст] / Е. М. Овсянникова, Н. В. Короид, Н. С. Глухарева // Лечащий врач. – 2010. – № 8. – С. 62–66.

129. Овсянникова, Е. М. Состояние сердечно-сосудистой системы при бронхиальной обструкции у детей [Текст] : автореф. дис. ...доктора мед. наук : 14.01.08; 14.01.05 : защищена 08.02.2011; утв. 08.2011 / Овсянникова Елена Михайловна; Рос. медицинская академия последипломного образования. – Москва, 2011. – 42 с.

130. Олейник, В. С. Клинико-диагностические особенности иммунологической адаптации детей первого года жизни, больных негоспитальной пневмонией [Текст] / В. С. Олейник // Здоровье ребенка. – 2013. – № 3. – С. 44–49.

131. Олимова К. С. Динамика проявлений и отдаленные последствия перинатальных поражений центральной нервной системы у детей [Текст] : автореф. дис... доктора мед. наук : 14.00.09 : защищена 21.05.2002; утв. 09.2002 / Олимова Клавдия Сергеевна; Научный центр здоровья детей РАМН. – Москва, 2002. – 44 с.

132. Острый бронхит у детей [Текст] : клинические рекомендации. – Минск : Белорусский государственный медицинский университет, 2014. – 26 с.

133. Острый бронхит у детей [Электронный ресурс]: клинические рекомендации Союза педиатров России. Утверждены: Союзом педиатров России. – Москва, 2016. – 27 с. – Режим доступа: http://pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_obr.pdf

134. Пальчик, А. Б. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных [Текст] / А. Б. Пальчик, Н. П. Шабалов. – 4-е изд., испр. и доп. – Москва : Мед-пресс-информ, 2013. – 288 с.

135. Перинатальные поражения центральной нервной системы у новорожденных [Текст] : учебное пособие / З. А. Лютая, А. И. Кусельман, С. П. Чубарова; под ред. проф. А. И. Кусельмана. – Ульяновск: УлГУ, 2016. – 100 с.

136. Петченко, А. И. Возрастные особенности течения внебольничной пневмонии у детей [Текст] / А. И. Петченко, В. Н. Лучанинова, С. В. Кныш // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 2. – С. 141–145.

137. Патофизиология [Текст] : учебник : в 2 т. / под ред. В. В. Новицкого, Е. Д. Гольдберга, О. И. Уразовой. – 4-е изд., перераб. и доп. – ГЭОТАР-Медиа, 2009. – Т. 1. – 848 с.

138. Патофизиология [Текст] : учебник: в 2 т. / под ред. В. В. Новицкого, Е. Д. Гольдберга, О. И. Уразовой. – 4-е изд., перераб. и доп. – ГЭОТАР-Медиа, 2009. – Т. 2. – 640 с.

139. Пикуза, О. И. Нарушение липидной пероксидации и состояния сывороточного цинка при внебольничной пневмонии у школьников [Текст] / О. И. Пикуза, А. М. Захарова, Л. Ф. Рашитов / Педиатрия. – 2012. – Т. 91, № 2. – С. 30–35.

140. Пикуза, О. И. Особенности состояния клеточных мембран при различных клинико-морфологических вариантах внебольничной пневмонии у детей школьников [Текст] / О. И. Пикуза, А. М. Закирова, Х. М. Вахитов // Педиатрия. – 2013. – Т. 92, № 3. – С. 18–23.

141. Пикуза, О. И. Полиморфизм генов про- и противовоспалительных цитокинов и острый бронхит у детей [Текст] / О. И. Пикуза, Ф. Ф. Ризванова, Е. В. Генералова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2017. – Т. 62, № 5. – С. 136–138.

142. Пикуза, О. И. Современные особенности внебольничной пневмонии у детей раннего возраста [Текст] / О. И. Пикуза, Е. А. Самороднова // Практическая медицина – 2013. – № 6 (75). – С. 35–41.

143. Пльфанова, А. М. Позалікарняна пневмонія у дітей до 5 років: індивідуальні фактори ризику, можливості профілактики, підходи до емпіричної антибактеріальної терапії [Текст] / А. М. Пльфанова // Сімейна медицина : науково-практичний журнал. – 2014. – N 6. – С. 142–146.

144. Пневмококковая инфекция у детей [Текст]: монография / А. Е. Абатуров [и др.]. – Хмельницкий : ФЛП Сторожук, 2016. – 200 с.

145. Попкова, Н. И. Некоторые эпидемиологические и клинико-лабораторные особенности внебольничных пневмоний у детей оренбургского региона [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.08 : защищена 2014; утв. 2014 / Попкова Надежда Исингильдиновна; Оренбургская государственная медицинская академия. – Оренбург, 2014. – 27 с.

146. Попкова, Н. И. Пневмонии в детском возрасте: современные клинические и лабораторные особенности [Текст] / Н. И. Попкова, М. А. Скачкова, М. Г. Рыбалкина // Актуальные проблемы педиатрии : сборник материалов XVII съезда педиатров России. – Москва, 2013. – С. 501.

147. Протасова, И. Н. Чувствительность к антибиотикам пневмококков, выделенных у детей города Красноярска [Текст] / И. Н. Протасова, О. В. Перьянова, Н. В. Бахарева // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2014. – Т. 16, № 2. – С. 144–148.

148. Пуголовкин, К. А. Показатели нейрон-специфической енолазы и белка S100 в крови при некоторых формах симптоматической эпилепсии у детей как отражение дисрегуляторной патологии центральной нервной системы [Текст] /

К. А. Пуголовкин, Е. А. Домбровская // Consilium Medicum. – 2017. – № 2-3. – С. 23–27.

149. Рахимова Н.Н. Особенности развития и состояние здоровья детей раннего возраста, перенесших перинатальное поражение центральной нервной системы [Текст] / ... Дисс. канд. мед. наук. : 14.00.09 : – защищена 2009 / Рахимова Нигора Наимовна, Душанбе, 126 с.

150. Респираторный синдром при инфекционных заболеваниях у детей [Текст]: учебно-методическое пособие / под. ред. Е. Н. Сергиенко, А. А. Астапов. – Минск: БГМУ, 2015. – 44 с.

151. Романенко, Е. С. Клинико-иммунологические особенности острого обструктивного бронхита и пневмонии у детей раннего возраста с перинатальным поражением центральной нервной системы [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 : защищена 22.12.2003 / Романенко Екатерина Станиславовна; Челяб. гос. мед. академия. – Челябинск, 2003. – 28 с.

152. Руженцова, Т. А. Метаболическая терапия при миокардитах и кардиомиопатиях, развившихся у детей, больных распространенными острыми инфекционными заболеваниями [Текст] / Т. А. Руженцова, А. В. Горелов, Т. В. Смирнова // Инфекционные болезни. – 2010. – Т. 8, № 3. – С. 39-45.

153. Руженцова, Т. А. Перспективы изучения поражений сердца при инфекционных заболеваниях [Текст] / Т. А. Руженцова, А. В. Горелов // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2014. – № 2. – С. 80-87.

154. Самсыгина, Г. А. Педиатрия. Избранные лекции [Электронный ресурс] / Г. А. Самсыгина. – Москва, 2009. – Режим доступа: <http://www.medicbooks.info/paediatrics>.

155. Себелева, И. А. Митохондриальная дисфункция при кардиомиопатиях у детей и обоснование путей ее коррекции [Текст] : автореф. дис... канд. мед. наук : 14.00.09 : защищена 2009 / Себелева Ирина Алексеевна ; Моск. НИИ педиатрии и детской хирургии М-ва здравоохранения Рос. Федерации. – Москва, 2000. – 27 с.

156. Семененко, С. И. L-карнитин: опыт и перспективы применения в педиатрии [Текст] / С. И. Семененко // Biomedical and biosocial anthropology. – 2013. – № 20. – P. 193–198.

157. Сенаторова, А. С. Болезни энергетического обмена в педиатрической практике: взгляд из будущего [Текст] / А. С. Сенаторова, И. Ю. Кондратова // Современная педиатрия. – 2009. – № 1. – С. 25–30.

158. Сенаторова, А. С. Нарушение энергетического обмена в практике педиатра [Текст] / А. С. Сенаторова, И. Ю. Кондратова, Е. В. Омельченко // Дитичий лікар. – 2013. – № 7 8. – С. 9–16.

159. Сенаторова, А. С. Энергодефицитные состояния как фактор риска осложненного течения пневмоний у детей первого года жизни [Текст] / А. С. Сенаторова, И. Ю. Кондратова, В. С. Сухоруков // Здоровье ребенка. – 2009. – № 5. – С. 16–19.

160. Сергеева, Е. В. Внебольничная пневмония у детей. Современные особенности [Текст] / Е. В. Сергеева, С. И. Петрова // Педиатр. – 2016. – Т. 7, вып. 3. – С. 5–10.

161. Середа, Е. В. Бронхиты у детей: современные принципы терапевтической тактики [Текст] / Е. В. Середа // Фарматека. – 2002. – Вып. 11. – С. 38–44.

162. Сидоренко, С. В. Пневмококковая инфекция и современные возможности ее профилактики – эпидемиологический обзор ситуации в мире и в России [Текст] / С. В. Сидоренко, Ю. В. Лобзин, С. М. Харит // Вопросы современной терапии. – 2010. – Т. 9, № 1. – С. 54–61.

163. Симонова, О. И. Муколитическая терапия в педиатрии: мифы и реальность [Текст] / О. И. Симонова // Педиатрическая фармакология. – 2009. – № 6. – С. 72–75.

164. Смлян, А. И. Динамика интерлейкинов 1 β и 10 у детей раннего возраста с острыми внебольничными пневмониями [Текст] / А. И. Смлян // Педиатрия. – 2009. – Т. 89, № 2. – С. 39–42.

165. Сміян, О. І. Динаміка антиендотоксинного імунітету у дітей з важкою пневмонією на фоні лікування пробіотиком [Текст] / О. І. Сміян, О. Г. Васильєва // Інфекції в практиці клініциста : тези доп. міжнар. науково-практ. конф. – Харків, 2010. – С. 316–317.

166. Сміян, О. І. Стан антиендотоксинного імунітету та мікробіоценозу кишечника у дітей раннього віку з не госпітальною пневмонією [Текст] / О. І. Сміян, О. Г. Васильєва // Актуальні проблеми педіатрії : 12 з'їзд педіатрів України : тези доп. – К., 2010. – С. 136–137.

167. Снопков, В. Н. Математический прогноз развития гипоксически – ишемической энцефалопатии у новорожденных детей [Текст] / В. Н. Снопков, А. П. Яковлев, Л. В. Шульга // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2013. – № 11 (154), выпуск 22-1. – С. 168–171.

168. Сорока, Н. Д. Острый бронхит у детей: состояние проблемы, актуальные пути решения [Текст] / Н. Д. Сорока // Педиатрия. – 2013. – Т. 92, № 6. – С. 106–114.

169. Студеникин, В. М. О перинатальных поражениях нервной системы [Текст] / В. М. Студеникин, В. И. Шелковский, Л. Г. Хачатрян // Практика педиатра: неврология. – 2008. – № 1. – С. 17–19.

170. Сухоруков, В. С. К разработке рациональных основ энерготропной терапии [Текст] / В. С. Сухоруков // Рациональная фармакотерапия. – 2007. – № 2. – С. 40–47.

171. Сухоруков, В. С. Актуальные вопросы лечения митохондриальных нарушений [Текст] / В. С. Сухоруков // Эффективная фармакотерапия. Педиатрия. – 2012. – № 4. – С. 6–13.

172. Сухоруков, В. С. Нарушение клеточного энергообмена у детей [Текст] / В. С. Сухоруков. – Москва, 2000. – 80 с.

173. Таранушенко, Т. Е. Уровни белков нейрональной и глиальной природы в крови новорожденных при церебральной ишемии [Текст] Т. Е. Таранушенко, О. С. Окунева, И. М. Демьянова // Педиатрия. – 2010. – Т. 89, № 1. – С. 25–31.

174. Таточенко, В. К. Болезни органов дыхания у детей [Текст] : практическое руководство / В. К. Таточенко. – Новое, доп. изд. – Москва: ПедиатрЪ, 2012. – 479 с.

175. Томашівська Т.В. Клініко-патогенетичні механізми перебігу та оптимізації комплексного лікування позалікарняних пневмоній у дітей раннього віку [Текст]: автореф. дис... канд. мед. Наук : 14.01.10 : захищена 20.06.2009; затв. 12.2009 / Томашівська Тетяна Володимирівна; Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського. – Тернопіль, 2009. – 20 с.

176. Токарчук, Н. И. Применение левокарнитина для лечения вторичной кардиомиопатии у детей раннего возраста [Текст] / Н. И. Токарчук, Ю. В. Выжга, Л. С. Старинец // Современная педиатрия. – 2016. – № 5. – С. 67–70.

177. Федорців, О. Є. Діагностичне значення визначення маркерів ендотеліальної дисфункції в перебігу гострої поза лікарняної пневмонії у дітей [Текст] / О. Є. Федорців, І. Б. Чорномидз // Современная педиатрия. – 2011. – № 1. – С. 34–36.

178. Федорців, О. Є. Застосування ультразвукового сканування для діагностики ускладнень позалікарняної пневмонії [Текст] / О. Є. Федорців, І. Б. Чорномидз // Клінічна та експериментальна патологія. – 2011. – Т. X, № 1. – С. 169–173.

179. Федорців, О. Є. Рівень циркулюючих ендотеліоцитів у крові дітей, хворих на гостру позалікарняну пневмонію [Текст] / О. Є. Федорців, І. Б. Чорномидз, О. Я. Волошин // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. – 2009. – № 2. – С. 9–10.

180. Хайменов, А. Я. Средние молекулы как критерий эндогенной интоксикации [Текст] / А. Я. Хайменов, Р. Л. Щербинин // Морской Медицинский Журнал. – 2000. – № 6. – С. 23–25

181. Халецкая, О. В. Перинатальные гипоксические поражения нервной системы у детей первого года жизни: варианты клинического течения и основные клинические синдромы [Текст] / О. В. Халецкая // Нижегородский медицинский журнал. – 2003. – № 3-4. – С. 176–182.

182. Хачатрян, Л. Г. Терапия отдаленных последствий перинатального поражения нервной системы у детей [Текст] / Л. Г. Хачатрян, М. С. Максимова, И. Ю. Ожегова // РМЖ. – 2016. – № 6. – С. 373–375.

183. Холодок, Г. Н. Микробиологические и патогенетические аспекты внебольничной пневмонии у детей [Текст]: автореф. дис. ... доктора мед. наук : 03.02.03 : защищена 2012 ; утв. 2012 / Холодок Галина Николаевна; РУДН. – Москва, 2012. – 41 с.

184. Царегородцев, А. Д. Коррекция метаболических состояний при различных патологических состояниях у детей [Текст] : клинические рекомендации / А. Д. Царегородцев, Е. А. Николаева, В. С. Сухоруков. – Москва, 2006. – 87 с.

185. Цимбаліста, О. Л. Корекція порушень прооксидантно-антиоксидантної системи у дітей, хворих на ускладнену поза лікарняну пневмонію [Текст] / О. Л. Цимбаліста, Г. М. Єрстенюк, О. І. Гаврилюк // Перинатология и педиатрия. – 2011. – № 4. – С. 73–75.

186. Цимбаліста, О. Л. Пневмонія у дітей: Рентгено-ендоскопічна характеристика та бактеріологічна діагностика [Текст] / О. Л. Цимбаліста, О. І. Гаврилюк // Перинатологія та педіатрія – 2011. – № 6. – С. 115–117.

187. Цимбаліста, О. Л. Порушення в системі зовнішнього дихання у дітей, хворих на ускладнену пневмонію [Текст] / О. Л. Цимбаліста, О. І. Гаврилюк // Современная педиатрия. – 2011. – № 5. – С. 122–125.

188. Цимбаліста, О. Л. Характеристика мікробного пейзажу нижніх дихальних шляхів при ускладненій пневмонії в дітей раннього віку [Текст] / О. Л. Цимбаліста, Л. І. Гаріджук // Здоровье ребенка. – 2013. – № 6. – С. 43–47.

189. Чернышева, О. Е. Острые бронхиты у детей [Текст] / О. Е. Чернышева, Л. Л. Поповиченко // Здоровье ребенка. – 2009. – № 6 (21). – С. 69–75.

190. Чистик, Т. Современный взгляд на клиническое применение пероральных цефалоспоринов II поколения при острых инфекциях дыхательных путей [Текст] / Т. Чистик // Здоровье ребенка. – 2013. – № 4. – С. 98–100.

191. Чорномидз, І. Б. Ендотеліальна дисфункція та її корекція при позалікарняній пневмонії у дітей [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.10 : захищена 2012 ; затв. 2012 / Чорномидз Ірина Богданівна; Терноп. держ. мед. ун-т ім. І. Я. Горбачевського. – Тернопіль, 2010. – 19 с.

192. Чорномидз, І. Б. Клініко-патогенетичне обґрунтування застосування кверцетину у комплексному лікуванні дітей із гострою позалікарняною пневмонією [Текст] / І. Б. Чорномидз // Вісник наукових досліджень. – 2011. – № 1. – С. 34–36.

193. Чорномидз, І. Б. Роль оксиду азоту у перебігу гострої поза лікарняної пневмонії у дітей [Текст] / І. Б. Чорномидз // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. – 2010. – № 1. – С. 53–56.

194. Чугунова, О. Л. Корреляция динамики массы тела и активности митохондриальных ферментов у недоношенных детей различного гестационного возраста [Текст] / О. Л. Чугунова, С. В. Думова, А. С. Фоктова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2012. – Т. 57, № 4/2. – С. 14–18.

195. Шабельникова, Е. И. Морфофункциональные характеристики митохондрий лимфоцитов у детей при различных формах недостаточности клеточного энергообмена [Текст] : автореф. дис... канд. мед. наук : 03.00.25 : защищена 12.12.2005; утв. 05.2006 / Шабельникова Екатерина Игоревна; Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова. – Москва, 2005. – 28 с.

196. Шадрин, О. Г. Пути повышения эффективности лечения бронхолегочных заболеваний у детей раннего возраста [Текст] / О. Г. Шадрин // Здоровье ребенка. – 2016. – № 8. – С. 37–40.

197. Шайдерова, И. Г. Оценка электромеханической деятельности сердца при острых бронхолегочных заболеваниях [Текст] / И. Г. Шайдерова, А. А. Муратов // Вестник Кыргыз.-Рос. Слав. Университета. – 2003. – Т. 3, № 7. – С. 25–27.

198. Шелковский, В. И. О перинатальных поражениях нервной системы [Текст] / В. И. Шелковский, Л. Г. Хачатрян., Н. В. Андреев // Практика педиатра: неврология. – 2008. – № 1. – С. 17–19.

199. Шиляев, Р. Р. Обструктивный бронхит у детей раннего возраста с перинатальным поражением ЦНС [Текст] / Р. Р. Шиляев // Российский педиатрический журнал. – 2004. – № 3. – С. 46–47.

200. Шишмакова, М. Ю. Кардиоваскулярные нарушения у детей раннего возраста с перинатальным поражением центральной нервной системы и оптимизация их лечения [Текст] : дис... канд. мед. наук : защищена 16.12.2008; утв. 06.2009 / Шишмакова Марианна Юрьевна. – Екатеринбург, 2008. – 191 с.

201. Шмойлов, Д. К. Патогенетическая роль эндогенной интоксикации [Текст] / Д. К. Шмойлов, И. З. Каримов, Т. Н. Одинец // Лабораторная диагностика. – 2012. – № 2. – С. 65–69.

202. Щулькин, А. В. Современные подходы к фармакотерапии острого бронхита. Преимущества фитотерапии [Текст] / А. В. Щулькин // РМЖ «Современное обозрение». – 2019. – № 5. – С. 30–34.

203. Эрдес, С. И. Возможности энерготропной терапии при острых респираторных заболеваниях у детей [Текст] / С. И. Эрдес, Н. А. Геппе,

Б. О. Мацукатова // Вопросы практической педиатрии: научно-практический журнал для неонатологов и педиатров. – 2009. – Т. 4, № 5. – С. 78–82.

204. Юлиш, Е.И. Цефалоспорины III поколения в лечении внебольничной пневмонии у детей [Текст] / Е.И. Юлиш, О.Е. Чернышева, Ю.А. Сорока // Клінічна педіатрія. – 2010. – Т. 3, № 24. – С. 82–88.

205. Яблонская, М.И. Медикаментозная коррекция нарушений клеточной биоэнергетики у детей с наследственными неэндокринными синдромами, сопровождающимися задержкой роста [Текст] / М.И. Яблонская, П.В. Новиков, В.С. Сухоруков, Николаева Е.А. // Педиатрическая фармакология. – 2003. – Т. 1. – № 3. – С. 44–49.

206. Alsubaie, H. Clinical practice guidelines: Approach to cough in children: The official statement endorsed by the Saudi Pediatric Pulmonology Association [Text] / H. Alsubaie, A. Al-Shamrani, A. S. Alhabib // International Journal of Pediatrics and Adolescent Medicine. – 2015. – № 2. – P. 38–43.

207. Alyab'eva, N. M. Molecular typing of *Streptococcus pneumoniae* by the multiplex polymerase chain reaction assay in accordance to the prevalence of serotypes in the Russian Federation [Text] / N. M. Alyab'eva, T. A. Blinova, O. A. Ponomarenko // Current pediatrics. – 2013. – Vol. 12, N 6. – P. 30–34.

208. Ambroggio, L. Sravnitel'naya effektivnost' monoterapii beta-laktama i makrolida u detey s pnevmoniyey, diagnostirovannykh v ambulatornykh usloviyakh [Text] / L. Ambroggio, M. Test, J. P. Metlay // Pediatr. Infect. Dis. J. – 2015. – Vol. 34. – P. 839–842.

209. Andersen, L. W. Etiology and therapeutic approach to elevated lactate [Text] / L. W. Andersen, J. Mackenhauer, J. C. Roberts // Mayo Clin. Proc. – 2013. – Vol. 88, N 10. – P. 1127–1140.

210. Andrews, A. L. A Cost-Effectiveness Analysis of Obtaining Blood Cultures in Children Hospitalized for Community-Acquired Pneumonia [Text] / A. L. Andrews, A. N. Simpson, D. Heine // J. Pediatr. – 2015. – Vol. 167, N 6. – P. 1280–1286.
211. Arshad, H. Acute Pneumonia [Text] / H Arshad, A. Fasanya, T. Cheema // Crit. Care Nurs J. – 2016. – Vol. 39, N № 2. – P. 148M160.
212. Azevedo, V. M. The role of L-carnitine in nutritional status and echocardiographic parameters in idiopathic dilated cardiomyopathy in children [Text] / V. M. Azevedo, F. M. Albanesi Filho, M. A. Santos // J. Pediatr. (Rio J). – 2005. – Vol. 81, N 5. – P. 368–372.
213. Brade, K. D. Oritavancin: A New Lipoglycopeptide Antibiotic in the Treatment of Gram-Positive Infections [Text] / K. D. Brade, J. M. Rybak, M. J. Rybak // Infect. Dis. Ther. – 2016. – Vol. 5, N 1. – P. 1–15.
214. Bradley, J. S. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America [Text] / J. S. Bradley, C. L. Byington, S. S. Shah // Clin. Infect. Dis. – 2011. – Vol. 53, N 7. – P. 25–76.
215. Bradley, J. S. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and Monte Carlo simulation: selecting the best antimicrobial dose to treat an infection [Text] / J. S. Bradley, S. M. Garonzik, A. Forrest // Pediatr. Infect. Dis. J. – 2010. – Vol. 29. – P. 1043–1047.
216. Breuer, O. Antibiotic treatment for children hospitalized with community-acquired pneumonia after oral therapy [Text] / O. Breuer, O. Blich, M. Cohen-Cymberknoh // Pediatr. Pulmonol. – 2015. – Vol. 50, N 5. – P. 495–502.

217. Barsam, F. J. Factors associated with community-acquired pneumonia in hospitalised children and adolescents aged 6 months to 13 years old [Text] / F. J. Barsam, G. S. Borges, A. B. Severino // *Eur. J. Pediatr.* – 2013. – Vol. 172. – P. 493–499.

218. Biedenbach, D. J. In vitro activity of oral antimicrobial agents against pathogens associated with community acquired upper respiratory tract and urinary tract infections: a five-country surveillance study[Text] / D. J. Biedenbach, R. E. Badal, M. Y. Huang // *Infect. Dis. Ther.* – 2016. – Vol. 5, N 2. – P. 139–153.

219. Black, S. M. Mitochondrial Dysfunction and Congenital Heart Disease [Text] / S. M. Jeffrey, R. Fineman // *Pediatr. Therapeut.* – 2014. – Vol. 4. – P. 199.

220. Bone, R. S. Sepsis, sepsis syndrome and the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) [Text] / R. S. Bone // *JAMA.* – 1995. – Vol. 2, N 273. – P. 155–156.

221. Bradley, J. S. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America [Text] / J. S. Bradley, C. L. Byington, S. S. Shah // *Clin. Infect. Dis.* – Advance Access published August. – 2011. – Vol. 30. – P. 1–52.

222. Caiulo, V. A. S. Lung Ultrasound Characteristics of Community-Acquired Pneumonia in Hospitalized Children [Text] / V. A. S. Caiulo, L. Gargani, S. Caiulo // *Pediatr. Pulmonol.* – 2013. – Vol. 48. – P. 280–287.

223. Cannavino, C. R. A Randomized, Prospective Study of Pediatric Patients With Community-acquired Pneumonia Treated With Ceftaroline Versus Ceftriaxone [Text] / C. R. Cannavino, A. Nemeth, B. Korczowski // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2016. – Vol. 35, N 7. – P. 752–759.

224. Cantorna, M. T. Vitamin D and lung infection. Infection and immunity [Text] / M. T. Cantorna // *Infect. Immun.* – 2016. – Vol. 84, N 11. – P. 3094–3096.

225. Cao, J. Recent perspectives of pediatric mitochondrial diseases [Text] / J. Cao, H. Wu, Z. Li // *Exp. Ther. Med.* – 2018. – Vol. 15, N 1. – P. 13–18.
226. Cevey-Macherel, M. Etiology of community-acquired pneumonia in hospitalized children based on WHO clinical guidelines [Text] / M. Cevey-Macherel, A. Galetto-Lacour, A. Gervaix // *Eur. J. Pediatr.* 2009. – Vol. 168, N 12. – P. 1429–1436.
227. Chisti, M. J. Clinical Predictors and Outcome of Metabolic Acidosis in Under-Five Children Admitted to an Urban Hospital in Bangladesh with Diarrhea and Pneumonia [Text] / M. J. Chisti, A. Tahmeed, H. Ashraf // *PLoS. One.* – 2012. – Vol. 7, N 6. – P. 391–364.
228. Celtik, C. Neuron-specific enolase as a marker of the severity and outcome of hypoxic ischemic encephalopathy [Text] / C. Celtik, B. Acunas, N. Oner // *Brain. Dev.* – 2004. – Vol. 26, N 6. – P. 398–402.
229. Chironna, M. Poyavleniye shtammov, ustoychivyykh k makrolidam, vo vremya vspyshki infektsiy *Mycoplasma pneumoniae* u detey [Text] / M. Chironna, A. Sallustio, S. Esposito et al. // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2011. – Vol. 66. – P. 734–738.
230. Chistiakov, D. A. The role of mitochondrial dysfunction in cardiovascular disease: a brief review [Text] / D. A. Chistiakov, T. P. Shkurat, A. A. Melnichenko // *Ann. Med.* – 2018. – Vol. 50, N 2. – P. 121–127.
231. Cilla, G. Viruses in community-acquired pneumonia in children aged less than 3 years old: High rate of viral coinfection [Text] / G. Cilla, E. Oñate, E. G. Perez-Yarza // *Med. Virol.* – 2008. – Vol. 80, N 10. – P. 1843–1849.
232. Cilloniz, C. Microbial Etiology of Pneumonia: Epidemiology, Diagnosis and Resistance Patterns [Text] / C. Cilloniz, I. Martin-Loeches, C. Garcia-Vidal // *Int. J. Mol. Sci.* – 2016. – Vol.16-17, N 12. – P. 2120–2128.

233. Croucher, N. J. Rapid pneumococcal evolution in response to clinical interventions [Text] / N. J. Croucher, S. R. Harris, C. Fraser // *Science*. – 2011. – Vol. 331. – P. 430–434.

234. Darta, O. Lactate as a Predictor in Severe Pneumonia [Text] / O. Darta, A. Berzins, K. Grigorovica // *Acta Chirurgica Latviensis*. – 2015. – Vol. 15, N 1. – P. 29–34.

235. Douglas, D. Twice-Daily Amoxicillin Effective in Children With Pneumonia [Electronic resource] / D. Douglas // *Medscape Medical News*. – 2014. – Available at: <http://www.medscape.com/viewarticle/823469>.

236. El-Metwally, T. H. Dyslipidemia, oxidative stress and cardiac dysfunction in children with chronic renal failure: effects of L-carnitine supplementation [Text] / T. H. El-Metwally, E. A. Hamed, A. R. Ahmad // *Ann. Saudi Med*. – 2003. – Vol. 23, N 5. – P. 270–277.

237. Emani, S. M. Mitochondrial transplantation: applications for pediatric patients with congenital heart disease [Text] / S. M. Emani, J. D. McCully // *Transl. Pediatr*. – 2018. – Vol. 7, N 2. – P. 169–175.

238. Enns, G. M. Mitochondrial diseases and the heart [Text] / G. M. Enns // *Curr. Opin. Pediatr*. – 2017. – Vol. 29, N 5. – P. 541–551.

239. Eom, S. Cause of Death in Children With Mitochondrial Diseases [Text] / S. Eom, H. N. Lee, S. Lee // *Pediatr. Neurol*. – 2017. – Vol. 66. – P. 82–88.

240. Esposito S. Kharakteristiki *Streptococcus pneumoniae* i atipichnyye bakterial'nyye infektsii u detey v vozraste ot 2 do 5 let s vnebol'nichnoy pnevmoniyey / S. Esposito, S. Bosis, R. Cavagna et al. // *Clin. Infect. Dis*. – 2002. – Vol. 35. – P. 1345–1349.

241. Esposito, S. Antibiotic therapy for pediatric community-acquired pneumonia: do we know when, what and for how long to treat? [Text] / S. Esposito, R. Cohen, J. D. Domingo // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2012. – Vol. 31, N 6. – P. 78–85.

242. Esposito, S. CAP in children [Text] / S. Esposito, M. F. Patria, C. Tagliabue // *European Respiratory Monograph : Community-Acquired Pneumonia* / ed. by J. Chalmers, M. Pletz, S. Aliberti. – Cambridge: Cambridge University Press, 2014. – Vol. 63. – P. 130–139.

243. Iram, J. Haq. Community acquired pneumonia in children [Text] / J. Haq Iram, C. A. Battersby, K. Eastham // *B.M.J.* – 2017. – Vol. 356. – P. 356–686.

244. Fernández-Mormontoy, J. Mortality predictive scores for community-acquired pneumonia in children [Text] / J. Fernández-Mormontoy, A. Estremadoyro-Gallardo, O. F. Vargas // *Pediatr. Pulmonol.* – 2017. – Vol. 52, N 9. – P. 1119–1120.

245. Gardiner, S. J. Antibiotics for community-acquired lower respiratory tract infections secondary to *Mycoplasma pneumoniae* in children [Text] / S. J. Gardiner, J. B. Gavranich, A. B. Chang // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2015. – Vol. 8. – P. 784–793.

246. García-García, M. L. Spectrum of respiratory viruses in children with community-acquired pneumonia [Text] / M. L. García-García, C. Calvo, F. Pozo // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2012. – Vol. 31, N 8. – P. 808–813.

247. Ghosh, R. Air pollution and childhood bronchitis: Interaction with xenobiotic, immune regulatory and DNA repair genes [Text] / R. Ghosh, P. Rossner, K. Honkova // *Environ Int.* – 2016. – Vol. 87. – P. 94–100.

248. Giuseppe, D. Perinatal Asphyxia in Preterm Neonates Leads to Serum Changes in Protein S-100 and Neuron Specific Enolase [Text] / D. Giuseppe, C. Sergio, B. Pasqua // *Curr. Neurovasc. Res.* – 2009. – Vol. 6, N 2. – P. 110–116.

249. Grant, C. C. Risk factors for community-acquired pneumonia in pre-school-aged children [Text] / C. C. Grant, D. Emery, T. Milne // J. Paediatr. Child. Health. – 2012. – Vol. 48. – P. 402–412.

250. Greenberg, D. Short-course Antibiotic Treatment for Community-acquired Alveolar Pneumonia in Ambulatory Children: A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Trial [Text] / D. Greenberg, N. Givon-Lavi, Y. Sadaka // Pediatr. Infect. Dis. J. – 2014. – Vol. 33, N 2. – P. 136–142

251. Groskreutz, D. J. Cigarette smoke alters respiratory syncytial virus-induced apoptosis and replication [Text] / D. J. Groskreutz, M. M. Monick, E. C. Babor // Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. – 2009. – Vol. 41, N 2. – P. 189–198.

252. Handy, L. K. Variability in Antibiotic Prescribing for Community-Acquired Pneumonia [Text] / L. K. Handy, M. Bryan, J. S. Gerber // Pediatrics. – 2017. – Vol. 139, N 4. – P. 2016–2331.

253. Hyde, T. B. Macrolide resistance among invasive *Streptococcus pneumoniae* isolates [Text] / T. B. Hyde, K. Gay, D. S. Stephens // JAMA. – 2001. – Vol. 286, N 15. – P. 1857–1862.

254. Hakenbeck, R. Molecular mechanisms of β -lactam resistance in *Streptococcus pneumoniae* [Text] / R. Hakenbeck, R. Bruckner, D. Denapate // Future Microbiol. – 2012. – Vol. 7, N 3. – P. 395–410.

255. Haq, I. J. Community acquired pneumonia in children [Text] / I. J. Haq, A. C. Battersby, K. Eastham // B. M. J. – 2017. – Vol. 2. – P. 356–361.

256. Helton, E. Prochazaspects of myocardial disease and a role for L-carnitine in the treatment of childhood cardiomyopathy [Text] / E. Helton, R. Darragh, P. Francis // Pediatrics. – 2000. – Vol. 105, № 6. – P. 1260–1270.

257. Harris, M. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011 [Text] / M. Harris, J. Clark, N. Coote // *Thorax* – 2011. – Vol. 66, N 2. – P. 1–23.

258. Hüseyin, K. Molecular characterization and antibiotic susceptibility of *Haemophilus influenzae* clinical isolates [Text] / K. Hüseyin, S. Akyol, Ö. M. Parkan // *Infez. Med.* – 2017. – Vol. 25, N 1. – P. 27–32.

259. Hu F. Results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 2009-11 and 2013-14 in China [Text] / F. Hu, D. Zhu, F. Wang et al. // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2016. – Vol. 71. – P. 33–43.

260. Ilten F. Cardiovascular changes in children with pneumonia [Text] / F. Ilten, F. Senocak, P. Zorlu, T. Teziç. // *Turk. J Pediatr.* – 2003. – Vol. 45, N 4. – P. 306–310.

261. Iram, J. Haq. Community acquired pneumonia in children [Text] / Haq Iram J., Alexandra C. Battersby, Katherine Eastham // *BMJ.* – 2017. – Vol. 356. – P. 686–693.

262. Jain, S. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. children [Text] / S. Jain, D. J. Williams, S. R. Arnold // *N. Engl. J. Med.* – 2015. – Vol. 372. – P. 835–454.

263. Jackson, S. Risk factors for severe acute lower respiratory infections in children: a systematic review and meta-analysis [Text] / S. Jackson, K. H. Mathews, D. Pulanić // *Croat. Med. J.* – 2013. – Vol. 54. – P. 110–121.

264. Jones, B. P. Feasibility and Safety of Substituting Lung Ultrasound for Chest Radiography When Diagnosing Pneumonia in Children: A Randomized Controlled Trial [Text] / B. P. Jones, E. T. Tay, I. Elikashvili // *Chest.* – 2016. – Vol. 150. – P. 131–138.

265. Johara, D. Clinical Presentation of Malnourished Patients With Pneumonia Requiring Prolonged Ventilatory Support [Text] / D. Johara, G. A. Dayc, E. Ekhard // *Clinical Pediatrics.* – 2016. – Vol. 5, № 2. – P. 19–28.

266. Kawai, Y. Nationwide surveillance of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* infection in pediatric patients [Text] / Y. Kawai, N. Miyashita, M. Kubo // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2013. – Vol. 57. – P. 4046–4049.

267. Kealey, C. New approaches to antibiotic discovery [Text] / C. Kealey, C. A. Creaven, C. D. Murphy // *Biotechnol. Lett.* – 2017. – Vol. 39, N 6. – P. 805–817.

268. Khatta, M. The effect of co-enzyme Q10 in patients with congestive heart failure [Text] / M. Khatta, B. S. Alexander, C. M. Krichten // *Ann Intern Med.* – 2000. – № 132. – P. 636–640.

269. Kim, J. Cardiac mitochondrial structure and function in tafazzin-knockdown mice [Text] / K. Lee, H. Fujioka, B. Tandler // *Mitochondrion.* – 2018. – Vol. 43. – P. 53–62.

270. Kim, W. Y. Clinical characteristics and prognosis of pneumonia and sepsis: multicenter study [Text] / W. Y. Kim, Y. J. Lee, S. Y. Lim // *Minerva Anesthesiol.* – 2013. – Vol. 79. – P. 1356–1365.

271. Kimberly, S. S. Community acquired pneumonia in children [Text] / S. S. Kimberly, L. H. Burton, M. G. Christa // *Am. Fam. Physician.* – 2012. – Vol. 86, N 7. – P. 661–667.

272. Kuehn, B. M. Inappropriate Antibiotic Use for Pneumonia Common [Electronic resource] / B. Kuehn // *Medscape Medical New.* – 2017. – Available at: http://www.medscape.com/viewarticle/876918?src=soc_tw_170313_mscpedt_news_fm_pneumonia#vp_1.

273. Lodha, R. Oral Antibiotics for Community acquired Pneumonia with Chest indrawing in Children Aged Below Five Years: A Systematic Review [Text] / R. Lodha, S. Randev, S.K. Kabra // *Indian Pediatr.* – 2016. – Vol. 53, N 6. – P. 489–495.

274. Lagos-Guimarães, H. N. Aspiration Pneumonia in Children with Cerebral Palsy after Videofluoroscopic Swallowing Study [Text] / H. N. Lagos-Guimarães, H. A. Teive, A. Celli // *Int. Arch. Otorhinolaryngol.* – 2016. – Vol. 20, N 2. – P. 132–137.

275. Lamberti, L. M. Breastfeeding for reducing the risk of pneumonia morbidity and mortality in children under two: a systematic literature review and meta-analysis [Text] / L. M. Lamberti, I. Zakarija-Grković, C. L. Fischer Walker // *BMC Public. Health.* – 2013. – Vol. 13, N 3. – P. 18–24.

276. Lassi, Z. S. Systematic review on antibiotic therapy for pneumonia in children between 2 and 59 months of age [Text] / Z. S. Lassi, J. K. Das, S. W. Haider // *Arch. Dis. Child.* – 2014. – Vol. 99, N 7. – P. 687–693.

277. López-Alcalde, J. Short-course versus long-course therapy of the same antibiotic for community-acquired pneumonia in adolescent and adult outpatients [Text] / J. López-Alcalde, R. Rodriguez-Barrientos, J. Redondo-Sánchez // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2018. – Vol. 9. – P. 496–502.

278. le Roux, D. M. Incidence and severity of childhood pneumonia in the first year of life in a South African birth cohort: the Drakenstein Child Health Study [Text] / D. M. le Roux, L. Myer, M. P. Nicol, // *Lancet Glob. Health.* – 2015. – Vol. 3, N 2. – P. 95–103.

279. le Roux, D. M. Community-acquired pneumonia in children - a changing spectrum of disease [Text] / D. M. le Roux, H. J. Zar // *Pediatr. Radiol.* – 2017. – Vol. 47. – P. 1392–1398.

280. Liu, J. Memory loss in old rats is associated with brain mitochondrial decay and RNA/DNA oxidation; partial reversal by feeding acetyl-L-carnitine and/or R-alpha-

lipoic acid [Text] / J. Liu, E. Head, A. M. Gharib // Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. – 2002. – Vol. 99, N 4. – P. 2356–2361.

281. Liu, Y. Kharakteristika rezistentnosti makrolidov v *Mycoplasma pneumoniae*, vydelennykh u detey v Shankhaye Kitay [Text] / Y. Liu, X. Ye, H. Zhang // Diagnostika Microbiol. Infect. Dis. – 2010. – Vol. 67. – P. 355–360.

282. Mason, J. W. Myocarditis [Text] / J. W. Mason, S. Trehan, D. G. Renlund // Cardiovascular Medicine. – 2007. – Vol. 78. – P. 1313–1347.

283. Mayanskiy, N. Serotypes and antibiotic resistance of non-invasive *Streptococcus pneumoniae* circulating in pediatric hospitals in Moscow, Russia [Text] / N. Mayanskiy, N. Alyabieva, O. Ponomarenko // Int. J. Infect. Dis. – 2014. – Vol. 20. – P. 58–62.

284. McCullough, A. R. Antibiotics for acute respiratory infections in general practice: comparison of prescribing rates with guideline recommendations [Text] / A. R. McCullough, A. J. Pollack, H. M. Plejdrup // Med. J. – 2017. – Vol. 207, N 2. – P. 65–69.

285. Mathews, B. Clinical predictors of pneumonia among children with wheezing [Text] / B. Mathews, S. Shah, R. H. Cleveland // Pediatrics. – 2009. – Vol. 124, N 1. – P. 29–36.

286. Millea, P. J. N-acetylcysteine: multiple clinical applications [Text] / P. J. Millea // Am. Fam. Physician. – 2009. – Vol. 80, N 3. – P. 265–269.

287. Moreno-Pérez, D. Community acquired pneumonia in children: Outpatient treatment and prevention [Text] / D. Moreno-Pérez, A. Martín, T. García // An. Pediatr. (Barc). – 2015. – Vol. 83, N 6. – P. 439–446.

288. Munde, A. Lactate clearance as a marker of mortality in pediatric intensive care unit [Text] / A. Munde, N. Kumar, R. S. Beri // *Indian Pediatr.* – 2014. – Vol. 51, N 7. – P. 565–567.

289. Muszynski, J. A. Timing of correct parenteral antibiotic initiation and outcomes from severe bacterial community-acquired pneumonia in children [Text] / J. A. Muszynski, N. L. Knatz, C. L. Sargel // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2011. – Vol. 30, N 4. – P. 295–301.

290. Nair, H. Global and regional burden of hospital admissions for severe acute lower respiratory infections in young children in 2010: a systematic analysis [Text] / H. Nair, E. A. Simões, I. Rudan // *Lancet.* – 2013. – Vol. 381. – P. 1380–1390.

291. Namazova-Baranova, L. S. Role of *Streptococcus pneumoniae* in the structure of bacterial infections in the children hospitalized to inpatient hospitals in Moscow in 2011–2012 [Text] / L. S. Namazova-Baranova, N.A. Mayanskii // *Pediatric pharmacology.* – 2013. – Vol. 10, N 5. – P. 6–12.

292. Nascimento, L. F. Hierarchical approach to determining risk factors for pneumonia in children [Text] / L. F. Nascimento, R. Marcitelli, F. S. Agostinho // *J. Bras. Pneumol.* – 2004. – Vol. 30. – P. 445–451.

293. Nimdet, K. Congestive heart failure in children with pneumonia and respiratory failure [Text] / K. Nimdet, W. Techakehakij // *Pediatrics International.* – 2016. – Vol. 59, N 3. – P. 258–264.

294. Nohl, H. A novel superoxide radical generator in heart mitochondria [Text] / H. A. Nohl // *FEBS Lett.* – 2001. – Vol. 214. – P. 268–273.

295. Onyango, D. Risk factors of severe pneumonia among children aged 2 – 59 months in western Kenya: a case control study [Text] / D. Onyango, G. Kikui, E. Amukoye // *Pan. Afr. Med. J.* – 2012. – Vol. 13. – P. 33.

296. Olarte, L. Emergence of Multidrug-Resistant Pneumococcal Serotype 35B among Children in the United States [Text] / L. Olarte, L. Sheldon, N. Kaplan // *J. Clin. Microbiol.* – 2017. – Vol. 55. – P. 724–734.

297. Patria, M. F. Association between radiological findings and severity of community-acquired pneumonia in children [Text] / M. F. Patria, B. Longhi, M. Lelii // *Ital. J. Pediatr.* – 2013. – Vol. 39, N 1. – P. 56–60.

298. Pereyre, S. *Mycoplasma pneumoniae*: Current Knowledge on Macrolide Resistance and Treatment [Text] / S. Pereyre, J. Goret, C. Bébéar // *Front Microbiol.* – 2016. – Vol. 22, N 7. – P. 974–979.

299. Protasova, I. N. Molecular characterization of *Streptococcus pneumoniae*, particularly serotype 19A/ST320, that emerged in Krasnoyarsk, Russia [Text] / I. N. Protasova, T. W. Wan, N. V. Bakhareva // *Microbiol. Immunol.* – 2017. – Vol. 61, N 9. – P. 359–370.

300. Ramachandran, P. Risk factors for mortality in community acquired pneumonia among children aged 1–59 months admitted in a referral hospital [Text] / P. Ramachandran, K. Nedunchelian, A. Vengatesan // *Indian Pediatr.* – 2012. – Vol. 49. – P. 889–895.

301. Ramakrishna, B. Lactate as a predictor of mortality in Malawian children with WHO-defined pneumonia [Text] / B. Ramakrishna, S. M. Graham, A. Phiri // *Arch. Dis. Child.* – 2012. – Vol. 97, N 4. – P. 336–342.

302. Reinert, R. R. Mechanisms of macrolide resistance among *Streptococcus pneumoniae* isolates from Russia [Text] / R. R. Reinert, O. Y. Filimonova, A. Al-Lahham // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2008. – Vol. 52, N 6. – P. 2260–2262.

303. Revised WHO Classification and Treatment of Pneumonia in Children at Health Facilities [Text] : Evidence Summaries. – Geneva: World Health Organization, 2014. – 22 p.

304. Resti, M. Community-acquired bacteremic pneumococcal pneumonia in children: diagnosis and serotyping by real-time polymerase chain reaction using blood samples [Text] / M. Resti, M. Moriondo, M. Cortimiglia // Clin. Infect. Dis. – 2010. – Vol. 51. – P. 1042–1049.
305. Richter, S. S. The ongoing genetic adaptation of *Streptococcus pneumoniae* [Text] / S. S. Richter, D. M. Musher // J. Clin. Microbiol. – 2017. – Vol. 55, N 3. – P. 681–685.
306. Rosenberg, P. Mitochondrial dysfunction and heart disease [Text] / P. Rosenberg // Mitochondrion. – 2004. – № 4. – P. 621–628.
307. Rosca, M. G. Mitochondrial dysfunction in heart failure [Text] / M. G. Rosca, C. L. Hoppel // Heart Fail. Rev. – 2013. – Vol. 18, N 5. – P. 607–622.
308. Ross, A. H. Diagnosis and treatment of acute bronchitis [Text] / A. H. Ross // Am. Fam. Physician. – 2010. – Vol. 82, N 11. – P. 1345–1350.
309. Rudan, I. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia in 2010: estimates of incidence, severe morbidity, mortality, underlying risk factors and causative pathogens for 192 countries [Text] / I. Rudan, K. L. O'Brien, H. Nair // J. Glob. Health. – 2013. – Vol. 3, N 1. – P. 556–561.
310. Scott, J. A. The definition of pneumonia, the assessment of severity, and clinical standardization in the Pneumonia Etiology Research for Child Health study [Text] / J. A. Scott, C. Wonodi, J. C. Moisi // Clin. Infect. Dis. – 2012. – Vol. 54, N 2. – P. 109–116.
311. Subramanian, K. Vitamin D Promotes Pneumococcal Killing and Modulates Inflammatory Responses in Primary Human Neutrophils [Text] / K. Subramanian, P. Bergman, B. Henriques-Normark // Journal of Innate Immunity. – 2017. – Vol. 9, N 4. – P. 375–386.
312. Suchorukov, V. S. Peripheral lymphocytes as a mitochondrial insufficiency test [Text] / V. S. Suchorukov, R. P. Natsissov, S. V. Petrichuk // Eur. J. Med. Res. – 2000. – Vol. 5, № 1. – P. 48–49.

313. Suematsu, N. Oxidative stress mediates tumor necrosis factor – alpha-induced mitochondrial DNA damage and dysfunction in cardiac myocytes [Text] / N. Suematsu, H. Tsutsui, S. Wen // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107, № 10. – P. 1418–1423.

314. Tapiainen, T. Finskiye rukovodyashchiye printsipy lecheniya vnebol'nichnoy pnevmonii i koklyusha u detey [Text] / T. Tapiainen, J. Aittoniemi, J. Immonen // *Acta Paediatr.* – 2016. – Vol. 105. – P. 39–46.

315. Uzun, N. Peripheral and autonomic neuropathy in children with type 1 diabetes mellitus: the effect of L-carnitine treatment on the peripheral and autonomic nervous system [Text] / N. Uzun, S. Sarikaya, D. Uluduz // *Electromyogr. Clin. Neurophysiol.* – 2005. – Vol. 45, N 6. – P. 343–351.

316. Vilas-Boas, A. L. Comparison of oral amoxicillin given thrice or twice daily to children between 2 and 59 months old with non-severe pneumonia: a randomized controlled trial [Text] / A. L. Vilas-Boas, M. S. Fontoura, G. Xavier-Souza // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2014. – Vol. 69, N 7. – P. 1954–1959.

317. Walker, C. L. Global burden of childhood pneumonia and diarrhea [Text] / C. L. Walker, I. Rudan, L. Liu // *Lancet*. – 2013. – Vol. 381. – P. 1405–1416.

318. Weigl, J. A. The descriptive epidemiology of severe lower respiratory tract infections in children in Kiel, Germany [Text] / J. A. Weigl, W. Puppe, O. Belke // *Klin. Padiatr.* – 2005. – Vol. 217, N 5. – P. 259–267.

319. Williams, D. J. Impact of a National Guideline on Antibiotic Selection for Hospitalized Pneumonia [Text] / D. J. Williams, M. Hall, S. S. Shah // *Pediatrics*. – 2017. – Vol. 139, N 4. – P. 216–223.

320. Winter, S. C., Buist N.R. Cardiomyopathy in childhood [Text] / S. C. Winter, N. R. Buist // *Heart J.* – 2000. – Vol. 139, № 2. – P. 63–69.

321. Wolf, D. G. Association of human metapneumovirus with radiologically diagnosed community-acquired alveolar pneumonia in young children [Text] / D. G. Wolf, D. Greenberg, // *J. Pediatr.* – 2010. – Vol. 156, N 1. – P. 115–120.

322. Wonodi, C. B. Valuation of risk factors for severe pneumonia in children: the Pneumonia Etiology Research for Child Health study [Text] / C. B. Wonodi, M. Deloria-Knoll, D. R. Feikin // *Clin. Infect. Dis.* – 2012. – Vol. 54, N 2. – P. 124–131.

323. Worrall, G. Acute bronchitis [Text] / G. Worrall // Can. Fam. Physician. – 2008. – Vol. 54. – P. 238–239.

324. Tapiainen, T. Finnish guidelines for the treatment of community-acquired pneumonia and pertussis in children [Text] / T. Tapiainen, J. Aittoniemi, J. Immonen // Acta Paediatr. – 2016. – Vol. 105. – P. 39–45.

325. Tatochenko, V. Tonsillitis and Bronchitis in Russian Primary Pediatric Care: Prevailing Antibacterial Treatment Tactics and Their Optimization [Text] / V. Tatochenko, E. Cherkasova, T. Kuznetsova // American Journal of Pediatrics. – 2018. – Vol. 4, N 3. – P. 46–51.

326. Thörn, L. K. Pneumonia and poverty: a prospective population-based study among children in Brazil [Text] / L. K. Thörn, R. Minamisava, S. S. Nouer // BMC Infect. Dis. – 2011. – Vol. 11. – P. 180–185.

327. Tomic, V. Regional and global antimicrobial Susceptibility among isolates of Streptococcus pneumonia and Haemophilus influenzae collected as part of the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (T.E.S.T.) from 2009 to 2012 and comparison with previous years of T.E.S.T. (2004–2008) [Text] / V. Tomic, M. J. Dowzicky // Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob. – 2014. – Vol. 13. – P. 52–58

328. Zheng, X. Macrolide-Resistant Mycoplasma pneumoniae [Text] / X. Zheng, S. Lee, R. Selvarangan // United States. Emerg Infect. Dis. – 2015. – Vol. 21. – P. 1470–1478.