

4843383

ОВСЯННИКОВА ЕЛЕНА МИХАЙЛОВНА

**СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ПРИ
БРОНХИАЛЬНОЙ ОБСТРУКЦИИ У ДЕТЕЙ.**

14.01.08-Педиатрия

14.01.05- Кардиология

27 ЯНВ 2011

**Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук**

Москва 2010

Работа выполнена на кафедре педиатрии ГОУ ДПО Российской медицинской академии последипломного образования.

научные консультанты:

доктор медицинских наук, профессор Коровина Н.А.

доктор медицинских наук, профессор Школьников М.А

официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор Котлукова Н.П.

Доктор медицинских наук, профессор Мазанкова Л.Н.

Доктор медицинских наук, профессор Кешишян Е.С.

Ведущая организация:

Учреждение Российской академии медицинских наук при Научном центре здоровья детей РАМН

Защита состоится «08. 02.» 2011 года в 13.00 часов

на заседании диссертационного совета Д.208.07.01 при ГОУ ДПО Российской медицинской академии последипломного образования.

По адресу: 123995, г. Москва ул. Баррикадная д.2/1

С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной библиотеке ГОУ ДПО Российской медицинской академии последипломного образования.

По адресу 125445 г. Москва ул. Беломорская, д.19

Автореферат разослан «29. 02.» 2010г.

Ученый секретарь

Диссертационного Совета

Зыков В.П.

Общая характеристика работы

Актуальность проблемы: Острый бронхообструктивный синдром (БОС) вирусной или вирусно-бактериальной этиологии имеет наибольшую частоту в детском возрасте (Зайцева О.В., 2005; Таточенко В.К., 2000; Rylander E., Ericson M., 2007). По данным Таточенко В.К. (2000) у каждого четвертого ребенка при остром респираторном заболевании в воспалительный процесс вовлекаются бронхи с продолжительным бронхообструктивным синдромом. Дыхательные расстройства при остром обструктивном синдроме инфекционного генеза имеют разную степень тяжести и сопровождаются гипотонией и метаболическим ацидозом (Gassibba R., 2004). В работах, как отечественных, так и зарубежных исследователей было показано, что именно сочетание вирусной инфекции, вегетативных нарушений и острой гипоксии, возникающих при бронхиальной обструкции у детей раннего возраста, лежат в основе полиорганных поражений, включающих в том числе и сердечно-сосудистую систему (Panitch H.B., 2003; Fairweather D., 2001; Bourlet T., 2000; Fu Y.C. et al., 2004). В ряде исследований доказана кардиотропность вирусов гриппа (Колобухина Я.М., Цинзерлинг В.А., 2005; Leung A.K., 2005) и энтеровирусов (Учайкин В.Ф., 2003; Angelini A., 2000; Bourlet T., Moukassa D., 2000), способствующих развитию острого инфекционного поражения миокарда у детей. В последнее время существенная роль в развитии острого инфекционного поражения сердечно-сосудистой системы отводится хламидийной и микоплазменной инфекциям (Дегтярева Е.А., 2009; Falck G., 1999). В тоже время характер и степень выраженности изменений сердечно-сосудистой системы и их прогностическое значение при острых респираторных заболеваниях, сопровождающихся бронхиальной обструкцией, у детей раннего возраста не достаточно изучены.

Было доказано, что гипоксическое поражение в перинатальном периоде у 40-70% детей сопровождается развитием синдрома дизадаптации (СД)

сердечно-сосудистой системы (ССС) в период новорожденности (Таболин В.А., Котлукова Н.П., 2004). Применение современных высокоинформативных инструментальных и биохимических методов исследования позволило определить маркеры воспалительной кардиомиопатии у детей (Дегтярева Е.А., 2009; Angelini A., 2000; Abbate A., 2002). Результаты биопсии сердечной мышцы, больных миокардитом, подтверждают наличие дистрофических и фиброзных изменений в миокарде. (Сафорго А.Л., 2002; Domeg A, 2000; Gagliardi M.G., 1999). По данным клинико-морфологических исследований частота миокардитов, миокардидистрофий и кардиомиопатий среди взрослого населения составляет 7-9% от всех заболеваний сердечно-сосудистой системы (Палеев Ф.Н., 2004; Дерюгин М.В., 2005). В тоже время, в литературе нет четких данных о частоте и характере инфекционного поражения миокарда у детей. На фоне непрерывного роста числа детей с сердечно-сосудистой патологией в России (Школьников М.А., 2005) значение инфекционных поражений у детей раннего возраста в развитии таких распространенных заболеваний, как нарушения сердечного ритма и проводимости не изучено. В тоже время показано, что поздняя диагностика заболеваний сердечно-сосудистой системы и неадекватная оценка их прогноза у детей лежат в основе формирования, как хронических форм патологии, так и высокой заболеваемости и смертности в старших возрастных группах (Школьников М.А., Осокина Г.Г., 2010)).

Таким образом, состояние сердечно-сосудистой системы у детей раннего возраста, с острыми респираторными заболеваниями, протекающими с бронхиальной обструкцией, практически не изучено, не определены факторы риска формирования патологических изменений и их прогностическое значение, не разработаны дифференцированные подходы к лечению и профилактике хронических форм сердечно-сосудистой патологии, что определило задачи настоящего исследования и сформулировало его цель.

Цель исследования:

Установить факторы риска и основные патогенетические механизмы поражения сердечно-сосудистой системы при острой бронхиальной обструкции инфекционного генеза у детей раннего возраста для оптимизации дифференцированной терапии и улучшения прогноза сердечно-сосудистых нарушений.

Задачи исследования:

1. Изучить этиологические и клинические особенности острого бронхообструктивного синдрома инфекционного генеза у детей раннего возраста.
2. Определить критерии нарушения адаптации сердечно-сосудистой системы при остром бронхообструктивном синдроме у детей раннего возраста.
3. Определить состояние кардиоспецифических и неспецифических иммунных показателей при нарушении адаптации сердечно-сосудистой системы у детей с бронхиальной обструкцией.
4. Исследовать роль метаболических нарушений в формировании изменений со стороны сердечно-сосудистой системы у детей раннего возраста с бронхиальной обструкцией инфекционного генеза.
5. Определить факторы риска, частоту формирования и характер сердечно-сосудистой патологии у детей, перенесших на первом году жизни острый обструктивный синдром инфекционного генеза
6. Разработать алгоритм раннего выявления сердечно-сосудистых осложнений и методы их профилактики у детей раннего возраста с бронхиальной обструкцией.

Научная повизна исследования.

Проведенное исследование позволило установить, что острые респираторные заболевания у детей раннего возраста, протекающие с бронхообструктивным синдромом, наиболее часто (84%) ассоциированы с изолированной и сочетанной аденовирусной, риносинцитиальной и микоплазменной инфекциями. При этом нарушение деятельности сердечно-сосудистой системы в острый период бронхиальной обструкции чаще наблюдается при микоплазменной (18%), реже при аденовирусной (5%) и риносинцитиальной вирусных (4%) инфекциях..

Показано, что острый период бронхиальной обструкции у 45% детей раннего возраста протекает с нарушением адаптации сердечно-сосудистой системы, для определения характера которой могут быть использованы следующие критерии: оценка значений ЧСС, ЧД, систолического АД, электрофизиологических данных и ЭХО КГ, данных лабораторного обследования (антикардиальные антитела и кардиоспецифические ферменты)

При острой бронхиальной обструкции инфекционного генеза 92% детей имеют стойкие изменения со стороны сердечно-сосудистой системы, проявляющиеся повышением в сыворотке крови кардиоспецифических ферментов и тропонина с развитием нарушений проводимости и ритма сердца, а также процесса реполяризации миокарда желудочков.

Впервые у детей раннего возраста установлена достоверная связь острой гипоксии при острой бронхиальной обструкции инфекционного генеза с образованием антикардиальных антител (к кардиомиоцитам, и элементам проводящей системы сердца, эндотелию сосудов, эластичным волокнам). Доказана взаимосвязь повышения антикардиальных антител с выраженностью электрофизиологических нарушений в миокарде у детей в острый период бронхиальной обструкции. Отмечено, что у большинства детей имело место кратковременное повышение антикардиальных антител, в тоже время у 20% детей их уровень остается повышенным длительно (до 3 мес.) вплоть до полной

реконвалесценции. Повышение уровня антикардиальных антител и маркеров повреждения миокарда достоверно чаще обнаруживаются у детей с нарушением адаптации сердечно-сосудистой системы.

Показано, что электрофизиологические изменения в миокарде в сочетании с высокими титрами антикардиальных антител у детей раннего возраста ассоциируются с риском развития сердечно-сосудистой патологии воспалительного и дистрофического характера (кардиомиопатия, синдром слабости синусового узла, миокардиодистрофия).

Установлено, что острые респираторные заболевания, протекающие с бронхиальной обструкцией, у детей раннего возраста сопровождаются достоверным усилением процессов перекисного окисления липидов, уменьшением активности супероксиддисмутазы, снижением в сыворотке крови уровня аскорбиновой кислоты, которые наиболее выражены при нарушении адаптации сердечно-сосудистой системы.

У детей раннего возраста иммунные нарушения при острых респираторных заболеваниях, сопровождающихся гипоксией, характеризуются повышением рецепторов к провоспалительным цитокинам (CD25) и значительным приростом в экспрессии рецепторов CD95, что указывает на включение механизмов активационного апоптоза. Наряду с этим, на фоне характерного для большинства детей, в острый период бронхиальной обструкции снижения уровня сывороточного интерферона в сыворотке крови, отмечается более выраженное снижение продукции как α - так и γ -интерферонов у больных с нарушением адаптации сердечно-сосудистой системы.

Впервые показано, что факторами риска развития сердечно-сосудистых нарушений в острый период бронхиальной обструкции инфекционного генеза у детей раннего возраста являются: возраст детей до года, наличие ЧД и ЧСС, превышающих 95 перцентиль, дыхательная недостаточность с сатурацией кислорода ниже 90%, наличие в анамнезе острых заболеваний респираторного

тракта в периоде новорожденности, микоплазменная этиология бронхиальной обструкции, наличие малых аномалий развития сердца, нарушения ритма и проводимости, повторные эпизоды бронхиальной обструкции, отягощенная наследственность по заболеваниям ССС и др.

Показана целесообразность комплексного лечения больных с бронхиальной обструкцией, способствующего уменьшению риска поражения сердечно-сосудистой системы.

Практическая значимость

В остром периоде бронхиальной обструкции целесообразно проведение серологического и вирусологического обследования, что позволит на ранних этапах заболевания определить вероятность развития сердечно-сосудистых изменений.

Учитывая большой процент развития нарушения адаптации сердечно-сосудистой системы, приводящей к формированию сердечно-сосудистой патологии в дальнейшем, целесообразна оценка состояния сердечно-сосудистой системы в острый период бронхиальной обструкции инфекционного генеза у детей раннего возраста, которая предусматривает определение характера адаптации сердечно-сосудистой системы по данным клинико-лабораторного и инструментального обследования.

Научно обоснована необходимость оценки концентрации тропонина Т в сыворотке крови при сатурации кислорода ниже 84%, а также определение уровня антикардиальных антител, как в острый период БОС, так и при катamnестическом наблюдении.

Доказана необходимость определения КФК МВ и ЛДГ1 в сыворотке крови у детей раннего возраста при БОС которые могут быть использованы с диагностической целью для оценки степени повреждения миокарда.

Выявление нарушений ритма и проводимости, нарушений процессов реполяризации миокарда в остром периоде бронхиальной обструкции у детей

раннего возраста, диктуют необходимость ЭКГ мониторинга данных изменений как в периоде реконвалесценции, так и в анамнезе, до года

Предложена методика прогнозирования развития нарушений адаптации сердечно-сосудистой системы при острой бронхиальной обструкции инфекционного генеза у детей раннего возраста, основанная на оценке анамнестических данных, выраженности клинической картины и этиологии острой бронхиальной обструкции, а также лабораторных и электрофизиологических показателей.

Стойкие электрофизиологические нарушения в миокарде, после перенесенного острого респираторного заболевания с обструктивным бронхитом, наличие признаков нарушения адаптации сердечно-сосудистой системы в острый период бронхиальной обструкции являются основанием для исследования антикардиальных антител с целью определения дифференцированной терапии.

Разработаны варианты дифференцированной терапии острой бронхиальной обструкции в зависимости от характера и степени нарушений сердечно-сосудистой системы.

Внедрение в практику

Результаты исследований апробированы и внедрены в практическую работу клинических отделений, стационара дневного пребывания, консультативно диагностического отделения Тушинской детской городской больницы г. Москвы, Основные положения работы включены в учебные пособия и руководства для педиатров. Материалы диссертации используются в учебном процессе на кафедре педиатрии РМАПО.

Основные положения работы представлены на 6-и конгрессах педиатров России (2004-2009 гг.), конгрессе детских инфекционистов (2006, 2010), Московских ассамблеях «Здоровье столицы» (2006, 2007), Российские Национальные конгрессы кардиологов (2008, 2009), конгресс «Детская кардиология 2010», секционных и пленарных заседаниях Московского

общества детских врачей (2000), общепольничных научно-практических конференций ТДГБ г Москвы (1999-2010).

Личное участие диссертанта.

Автор лично проводил клинические наблюдения, функциональные и лабораторные обследования больных, систематизацию полученных результатов, статистическую обработку

Публикации.

По теме диссертации опубликованы 52 печатных работы, в том числе 47 статей, 5 пособий для врачей. Из них 15 в изданиях, рецензируемых ВАК РФ.

Объем и структура диссертации.

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов работы, 5 глав собственных исследований, заключения, выводов и библиографического указателя, включающего 303 источника литературы, в том числе 178 зарубежных. Диссертация изложена на 266 страницах машинописного текста и иллюстрирована 41 таблицами, 24 рисунками, 4 фотографиями.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Клинические наблюдения и методы исследования

Настоящая работа выполнена в отделении патологии детей раннего возраста Тушинской детской городской больницы (гл. врач Куликова О.Е.), являющейся клинической базой кафедры педиатрии ГОУ ДПО РМАПО.

В соответствии с поставленными задачами нами проанализированы результаты обследования, лечения и длительного (в течение 5 лет) катамнестического наблюдения 500 детей в возрасте от 6 месяцев до 7 лет (средний возраст которых составлял от 8,0 мес.±0,9 до 5,0 лет ±1,1) с респираторной патологией, из них 260 девочек, 240 мальчиков. С клинической картиной острого респираторного заболевания наблюдалось 400 детей, при этом у 200 больных заболевание протекало с развитием бронхиальной обструкции (БОС) у 200 с острой респираторной вирусной инфекцией без развития бронхиальной

обструкции. Группа больных с бронхиальной обструкцией состояла двух подгрупп: в первой БОС протекал с нарушением деятельности сердечно-сосудистой системы (ССС), данные пациенты были отнесены к основной подгруппе наблюдения, без нарушения деятельности ССС – к подгруппе сравнения. Дети, вошедшие в исследование были сопоставимы по возрасту и полу. В катamnезе было обследовано 180 детей с в возрасте от 2,5 лет до 7 лет (средний возраст от 3,1лет $\pm 0,3$ до 5,0 $\pm 1,0$), длительность катamnестического наблюдения составила от 1 года до 5 лет, 90 из наблюдаемых были расценены, как реконвалесценты БОС, протекающего с нарушением деятельности ССС, у остальных 90 - без нарушения деятельности ССС. В качестве контрольной группы обследовано 100 практически здоровых детей в возрасте от 9 месяцев до 6 лет (средний возраст которых составлял от 11 мес. $\pm 0,95$ до 7,0. $\pm 0,5$ лет), наблюдаемых в консультативно-диагностической поликлинике (зав. Петрухина Е.Н.) и стационаре дневного пребывания (зав. Калязина В.А.) Тушинской детской городской больницы во время декретированных плановых осмотров. Катamnестическое наблюдение детей осуществлялось при участии сотрудников детского пульмонологического санатория «Кратово» Минздравсоцразвития РФ.

На основании данных клинической оценки состояния ребенка и данных литературы [Воронцов И.М., 2000; Зайцева М.Л., 1998; Котлукова Н.П., 2004; Школьникова М.А.; 2010], а также данных лабораторных и инструментальных исследований были выделены следующие критерии на которых базируется оценка адаптационных возможностей ССС ребенка в острый период бронхиальной обструкции:

- частота сердечных сокращений (ЧСС) за минуту – оценка перцентильного распределения по возрасту;
- частота дыхания (ЧД) за минуту в состоянии покоя - оценка перцентильного распределения по возрасту;
- систолическое АД оценка перцентильного распределения по возрасту;
- данные ЭКГ - синусовая аритмия, интервалы PQ.; QRS: ЭКГ признаки перегрузки камер сердца, амплитуда R и S в VI и в V6 стандартных отведениях, ST-T нарушения.
- уровень сатурации кислорода в сыворотке крови;
- уровень антикардиальных антител: КФК МВ, ЛДГ 1:

Диагностика была основана на данных анамнеза, результатах клинического осмотра и данных общепринятых лабораторных и инструментальных методов исследования (табл.1).

Вирусологические исследования проводились методом РИФ (иммунофлуоресценции). Для выявления хламидийной или микоплазменной этиологии острого респираторного заболевания проводилось исследование специфических антител класса М, А и G с помощью иммуноферментного анализа.

Функциональные исследования проводились в отделении ультразвуковой диагностики (зав.Воропенко О.Ю.), функциональной диагностики (зав. Кашарова Э.А.), Электрокардиограмма регистрировалась в 12 общепринятых стандартных отведениях на электрокардиографе ЭК 12Т-01-“РД” (Россия).

Эхокардиография проводилась с использованием ультразвуковых диагностических приборов «SSD-600 Aloka» (Япония) в М и В режимах (зав кафедрой ультразвуковой диагностики профессор Пыков М.И.). На основании измеряемых величин рассчитывались показатели конечно-диастолического и конечно-систолического объема левого желудочка (КДО и КСО ЛЖ, мл) по формуле L.Teichhols, ударный объем (УО): КДО-КСО (мл), минутный объем кровообращения (МОК):УОХЧСС(л/мин), фракция выброса УО:КДО (%). Для оценки систолической функции сердца исследовали: фракцию выброса (ФВ), размер левого желудочка (ЛЖ) в систолу (КСР), размер ЛЖ в диастолу (КДР), конечный систолический объем левого желудочка (КСО), конечный диастолический объем левого желудочка (КДО), ударный объем крови (УО). Для оценки диастолической функции определяли размеры левого предсердия (ЛП), максимальную скорость трансмитрального потока в фазу раннего диастолического наполнения левого желудочка (Е), максимальную скорость трансмитрального потока в фазу систолы предсердий (А), отношение максимальных скоростей трансмитрального потока в фазы раннего диастолического наполнения ЛЖ и систолы предсердий (Е/А).

Сатурация кислорода определялась на аппарате Terumo CVS(Франция).. Количественное определение концентрации тропонина Т в сыворотке крови проводилось с помощью теста CARDIAC control TROPONIN T фирмы Roche (Германия) (клиническая лаборатория ГВКГ им. Бурденко, зав. Балакина О.В.)..интенсивность цветовой гаммы, определяемая при данном методе, имеет соответствующие цифровые значения. Низкая интенсивность (0,01-0,03 нг/мл) соответствует малому риску поражения миокарда, интенсивность при значениях 0,03-0,1 средний риск, от 0,1 до 2 нг соответствует высокому риску поражения миокарда, уровень тропонина Т выше 2 нг/мл свидетельствует о некрозе кардиомиоцитов.

Антитела к миокарду определяли методом твердофазовой непрямой иммунофлюоресценции (набор IMMCO Diagnostic/USA) на базе лаборатории иммунологии ФГУ НИИ трансплантологии и искусственных органов Росздрава. (зав. лаборатории проф, д.м.н. Белецкая Л.В.). Метод является полуколичественным, антиген выделяют из сердечной ткани быка с помощью гель-хроматографии, а определение противокардиальных антител осуществляют твердофазным иммуноферментным методом по интенсивности развивающейся цветной реакции. За норму принималось наличие аутоантител в сыворотке крови в разведении до 1: 40, умеренным отклонением от нормальных значений считались титры аутоантител от 1:80 до 1:160 включительно. Высокоположительным результатом считалось наличие аутоантител в крови больных в титрах 1:320 [Белецкая Л.В. 2006].

Определение концентрации КФК МВ и ЛДГ1 в сыворотке крови осуществлялось автоматически на аппарате Spectrum фирмы Abbott (США) в лаборатории ТДГБ. (зав.лаборатории Гавеля Н.П).

Содержание малонового диальдегида в сыворотке крови определялось спектрофлуориметрическим методом. на спектрофлуометре RF-5000 фирмы "Shimadzu"(Япония) при $\lambda_{\text{возб}}=515\text{нм}$. Об уровне малонового диальдегида судили по интенсивности флуоресценции при 545 нм. (норма МДА в сыворотке крови 1,24±0,07 Нмоль/л).

Таблица 1

Клинические наблюдения и методы исследования

периоды наблюдения методы	N	Дебют заболев (n)	Период реконвалесценции (7-10 сутки- n)	катамнез	
				1 год (n)	5 лет (n)
Клинико-анамнестическое обследование генеалогический анамнез	700	500	200	180	180
Вирусологическое исследование	300	300	–	–	–
Серологическое определение АТ к хламидиям, микоплазмам	40	20	20	–	–
Определение сатурация кислорода	180	180	–	–	–
Рентгенологическое исследование гр. клетки	300	200	100	–	–
ЭКГ	500	300	200	180	180
ЭХО КГ	80	50	–	30	
Тропонин Т	40	40	–	–	–
Определение КФК МВ	240	60	60	60	60
Определение ЛДГ 1	240	60	60	60	60
Определение антител к проводящей системе сердца, эндотелию сосудов, кардиомиоц.	120	40	40		40
Определение показателей ПОЛ и АОЗ	120	80	40	–	–
Определение уровня аскорбиновой кислоты в сыворотке крови	120	120	–	–	–
Определение α, β, γ интерферонов сыворотке крови	90	60	30	–	–
Определение CD25, CD71, CD95	240	60	60	60	60
Спирометрия	180		–	–	180
Общий анализ крови, мочи	780	300	300	90	90

Активность СОД определяли спектрофотометрическим методом, основанным на ингибировании реакции восстановления тетранитротетразолиевого синего супероксидным анион-радикалом до формазина, в качестве генератора радикалов использовали феназинметосульфат (норма СОД в сыворотке крови $12,1 \pm 0,9$ Умг/ Нг.).

Исследование концентрации аскорбиновой кислоты в сыворотке крови проводилось колориметрическим методом на биохимическом анализаторе с помощью оптического измерения длины волны в институте скорой помощи им. Склифосовского (зав лаб.Владимиров Ю.А.) (норма в сыворотке крови 0,7-1,9 мг/100 мл.).

Оценка состояния иммунного и интерферонового статуса проводилась по результатам исследований, выполненных микрометодом в цельной гепаринизированной крови, в лаборатории по изучению клеточных и молекулярных основ иммунитета ГУ МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского (руководитель лаборатории д.м.н. М.С. Бляхер)

Для определения CD25,CD71,CD95 антигенов лейкоцитов использовался набор "Клоноспектр" предназначенный для определения дифференцировочных антигенов лейкоцитов человека методом иммунофлюоресценции, полуавтоматически с помощью проточного цитофлюориметра.(лаборатория института Иммунологии МЗ РФ (зав.лаборатории д.м.н. Блохин Д.Ю). Оценка функции внешнего дыхания осуществлялась с помощью компьютерной программы Erich Jaeger (Германия) в отделении функциональной диагностики ТДГБ и детском пульмонологическом санатории «Кратово».

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием пакета Statistica 2004 с определением средних значений и стандартного отклонения (M±G).Оценка различий в изучаемых группах проводилась методом непараметрической статистики. При сравнении качественных признаков применялся непараметрический критерий χ^2 . Анализ

зависимости между признаками осуществлялся при помощи коэффициента ранговой корреляции Спирмана. Для диагностических целей и определения прогноза заболевания использовался многомерный статистический метод дискриминантного анализа.

Результаты исследования и их обсуждение

Этиология острых респираторных заболеваний у детей раннего возраста.

Исследование этиологии острых респираторных заболеваний у детей раннего возраста показало, что чаще всего они имеют аденовирусную или гриппозную (гриппа А) (66%) этиологию

Таблица 2

Этиология острых респираторных заболеваний у детей.

Выделенные вирусы	I		II		Всего детей	
	Дети без БОС (n=200)		Дети с БОС (n=100)		Всего детей (n=300)	
	Абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%
Грипп	89	45*	4	4	93	31
Парагрипп	-	-	4	4	4	1,3
РС-вирус	9	5	24	24*	33	11
Аденовирус	81	41*	23	23	104	35
РС вирус + аденовирус	2	1	19	19*	21	7
Грипп + аденовирус	19	10	-	-	19	6
Хламидии	-	-	8	8	8	3
Микоплазмы	-	-	18	18*	18	6

Статистически значимые различия $p^* < 0,005$ I – II групп

При этом аденовирус, в отличие от вируса гриппа А, является значимым возбудителем для развития острой бронхиальной обструкции у детей раннего возраста. Все острые респираторные заболевания хламидийной и микоплазменной этиологии у детей раннего возраста протекают с развитием бронхиальной обструкции.

Острые респираторные заболевания, протекающие с развитием бронхиальной обструкции, в целом, у детей раннего возраста чаще развиваются при наличии аденовирусной (42%) и РС вирусной (43%) инфекциях. У детей в возрасте 2-3 лет БОС достоверно чаще развивался на фоне РС вирусной инфекции (39%) ($p < 0,005$), тогда как у больных первого года жизни причиной БОС являлось сочетание РС и аденовируса (29%) (табл.3). Наряду с вирусной этиологией острых респираторных заболеваний БОС также ассоциировалась с микоплазменной инфекцией, вызванной *Mycoplasma pneumoniae* (18%), которая определялась одинаково часто как у детей первого года жизни, так и у более старших больных, тогда как БОС, обусловленный *Chlamidia pneumoniae* в 3 раза чаще встречался у детей первого года жизни (12%).(табл.3).

Таблица 3

Возрастные аспекты в этиологии бронхообструктивного синдрома у детей.

Этиология	Всего		Дети до 1 года (n=49)		Дети старше года (n=51)	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%
Грипп	4	4	2	4	2	4
Парагрипп	4	4	2	4	2	4
РС вирус	24	24	4	8	20	39*
Аденовирус	23	23	12	24	11	22
РС + аденовирус	19	19	14	29*	5	10
Микоплазмы	18	18	9	18	9	18
Хламидии	8	8	6	12*	2	4

($p < 0,005$) статистически значимые различия между группами

Проведенные исследования показали, что при микоплазменной инфекции у половины больных острый бронхообструктивный синдром сопровождается нарушением деятельности ССС, реже данные изменения встречались при аденовирусной (5%) и риносинцитиальной вирусной (3%) этиологии.

Корреляционный анализ показал наличие достоверной прямой корреляционной зависимости между развитием нарушения деятельности ССС и микоплазменной этиологией БОС ($r=0,65$, $p<0,005$), в случае аденовирусной и риносинцитиальной этиологии БОС эта зависимость была менее выражена и составляла $r=0,45$ ($p<0,005$) и $r=0,40$, ($p<0,005$) соответственно.

Таким образом, острые респираторные заболевания, протекающие с развитием бронхиальной обструкции, у детей раннего возраста чаще развиваются при наличии аденовирусной, РС вирусной и микоплазменной инфекциях.

1. Клинические проявления острой бронхиальной обструкции инфекционного генеза у детей первого года жизни.

Острая бронхиальная обструкция дыхательных путей у детей первого года жизни развивалась на $3,03\pm 0,22$ сутки от начала ОРВИ. Основной жалобой при поступлении в стационар было затрудненное дыхание. У 52% была выражена одышка экспираторного, а у 48 % смешанного характера. У всех больных отмечались бледность кожных покровов и выраженный цианоз носогубного треугольника.

Заболевание начиналось с сухого кашля в 57% случаев, влажный кашель отмечался у 43%. . Аускультативно сухие хрипы преобладали над влажными у 57% детей. Частота влажных хрипов в начале наблюдения у детей первого года жизни была у 43%. У 1% БОС сопровождался формированием ателектаза верхней правой доли легкого. Частота дыхания (ЧД) при поступлении ребенка в стационар составляла от 48 до 60 ($54,6\pm 2,5$) дыханий в мин. У 55 % детей значения ЧД распределялись между 75 и 95 перцентилями и составляло в среднем ($50\pm 2,0$ дыханий в минуту). У 10 % больных ЧД определялась на уровне от 50 до 75 перцентилей/ у 45 % - выше 95 перцентиля.

У 67% первого года жизни течение острого респираторного заболевания с бронхиальной обструкцией было расценено нами, как заболевание средней степени тяжести с ДН II степени.

У 33% имело место тяжелое течение заболевания, сопровождающееся ДН III степени. Оценка степени выраженности гипоксии на основании определения сатурации кислорода (sO_2) в сыворотке крови в острый период бронхиальной обструкции показало, что уровень sO_2 у них составлял от 88 до 90%, это также соответствовало средней степени тяжести БОС. У 60% из них наблюдалось снижение сатурации кислорода до 87 - 85%, что также давало основание расценивать состояние этих детей, как тяжелое у 40% этих больных sO_2 была максимально снижена (от 80 до 84%), что соответствовало крайне тяжелому течению бронхиальной обструкции именно эти больные нуждались в вспомогательном дыхании

Острый период бронхиальной обструкции во всех случаях сопровождался формированием адаптационной реакции со стороны ССС. Одышка, выявленная при низкой субфебрильной лихорадке (37'3-37'5) характеризовалась увеличением частоты сердечных сокращений (ЧСС) от 145 до 170 ($180 \pm 3,4$) ударов в мин., у 10% значения ЧСС распределялись между 50 и 75 перцентилями ($145 \pm 2,0$), у 45% между 75 и 95 перцентилями ($150 \pm 2,0$) и у 45 % больных превышали 95 перцентиль ($195 \pm 4,0$).

Скоординированная деятельность кардиореспираторной системы в отсутствие симптомов недостаточности кровообращения (НК) выявлена у 55% детей. Для них были характерны значения ЧД и ЧСС выше 50 перцентиля со значениями ЧД от 46 до 54 (в среднем $48 \pm 3,0$) в минуту и ЧСС от 140 до 150 (в среднем $130 \pm 5,0$, в минуту и соотношением ЧСС к ЧД, как 3: 1. Уровень сатурации кислорода у данных больных составлял от 88 до 90 %, что соответствовало средней степени тяжести бронхиальной обструкции.

Отмечено, что острый период БОС, наряду с изменениями ЧСС, характеризовался со стороны ССС изменениями уровня систолического

давления. У 90% детей без признаков НК показатели систолического давления (САД) находились между 30 и 45 перцентилями, у 5% детей - между 45 и 60 перцентилями и у 5% - между 60 и 90 перцентилями. Таким образом уровень САД находился в пределах нормальной вариабельности и не превышал 90 перцентиль возрастного распределения. Электрофизиологические изменения у больных данной группы характеризовались изолированной синусовой тахикардией.

У 45% детей наблюдались значения выше 95 перцентиля: ЧД от 54 до 62 в минуту (в среднем $54 \pm 2,0$) и ЧСС от 180 до 220 (в среднем $195 \pm 7,0$ в минуту). Соотношение ЧСС к ЧД превышало 3:1 выше (в среднем 3,5:1)/ У 87% этих больных систолическое АД характеризовалось повышением (выше 95 перцентиля), а у 13% снижением (ниже 20 перцентиля). Необходимо отметить, снижение САД до 60 мм.рт.ст. во всех случаях ассоциировалось с тяжелой гипоксией при сатурации кислорода в крови ниже 85%. У 13% детей с повышением САД выше возрастной нормы уровень sO_2 также был снижен и колебался от 85 до 87%. У 4% этих больных, на 3 сутки от начала острого респираторного заболевания, протекающего с бронхиальной обструкцией, на фоне субфебрильной лихорадки (37,7) и выраженной интоксикации отмечалось развитие признаков недостаточности кровообращения (НК I-II). Клинические признаки острой бронхиальной обструкции у больных с НК были аналогичны другим больным с бронхиальной обструкцией, однако тахикардия регистрировалась на достоверно более высоком уровне с ЧСС от 220 до 230 ударов в минуту), на фоне увеличения ЧД от 56 до 60 в минуту и снижения САД от 40 мм.рт.ст. до 50 мм.рт.ст. Отмечался гепатолиенальный синдром печень выступала из под края реберной дуги на 4,5-5,0 см, селезенка на 1,0-1,5 см. Более значительное вовлечение ССС в патологический процесс рассматривалось, как выраженное нарушение адаптации ССС в острый период БОС. Электрофизиологические изменения в данной группе характеризовались наряду с выраженной изолированной синусовой тахикардией другими

нарушениями ритма, проводимости и нарушениями процессов реполяризации. Были выделены следующие признаки нарушения адаптации ССС в острый период БОС:

- цианоз носогубного треугольника, до акроцианоза
- увеличение ЧСС выше 95 перцентиля
- отношение ЧСС/ЧД >3,5 у детей до года ,
- систолическое АД ниже 20 перцентиля и выше 95 процентиля возрастного распределения
- снижение сатурации кислорода ниже 87%
- увеличение размеров печени и (или) селезенки
- нарушения ритма и проводимости по данным ЭКГ
- нарушение процессов реполяризации в миокарде на ЭКГ

Таким образом, острый период бронхиальной обструкции инфекционного генеза у детей раннего возраста в целом характеризуется поражением не только респираторной, но и сердечно-сосудистой системы. Имеющиеся клинические признаки были выделены в комплекс изменений кардиореспираторной системы в острый период БОС, что позволило определить критерии адаптационных возможностей ССС и разделить всех больных на подгруппы: с нормальной и нарушенной адаптационной возможностью ССС. Проведенное клинико-инструментальное исследование ССС у 200 больных в острый период бронхиальной обструкции, позволило выявить у 45 % больных нарушение адаптации ССС. Нормальная адаптационная реакция ССС при остром бронхообструктивном синдроме определялась у 55% детей.

2. Состояние сердечно-сосудистой системы в острый период бронхиальной обструкции инфекционного генез у детей раннего возраста.

2.1 Структурные изменения сердечно-сосудистой системы в острый период бронхиальной обструкции.

У всех 200 больных в острый период бронхиальной обструкции были выявлены различные изменения на ЭКГ, при этом у детей с нарушением

адаптации ССС имела место не только синусовая тахикардия (СТ), отмечались другие нарушения ритма или их сочетания экстрасистолия (6%) и эктопическая суправентрикулярная тахикардия (2%). Нарушения проводимости (НБПНПГ и инверсия зубца Т) были выявлены 12 % больных, нарушение процессов реполяризации в миокарде определялись у 47%. Только у больных с нарушением адаптации ССС в острый период БОС, были выявлены такие ЭКГ изменения, как инверсия зубца Т, экстрасистолия, эктопическая суправентрикулярная пароксизмальная тахикардия (табл.4).

У всех больных с НК синусовая тахикардия сочеталась с экстрасистолией и с инверсией зубца Т в левых грудных отведениях

Таблица 4

Изменения сердечно-сосудистой системы по данным ЭКГ у детей раннего возраста в острый период БОС.

Характер изменений ЭКГ	Основная группа (n=90)		Группа сравнения (n=110)		Всего (n=200)	
	n	%	n	%	n	%
Изолированная синусовая тахикардия	30	33	74	67	104	52
СТ + неполная блокада правой ножки п.Гиса (НБПНПГ)	8	9	5	5	13	7
СТ+ Экстрасистолия (ЭС)	5	6	1	1	6	3
СТ + нарушение процессов реполяризации	42	47	30	27	72	35
СТ + инверсия зубца Т<2%	4	4	0	0	4	2
Суправентрикулярная пароксизмальная тахикардия (СВПТ)	2	2	0	0	2	1

Проведенное ЭХО – кардиологическое исследование выявило наличие малых аномалий развития сердца (МАРС) у 22% детей, что не превышало популяционную частоту этого феномена. При этом в 2,5 раза чаще они обнаруживались у детей с нарушением адаптации ССС, так ПМК с регургитацией I степени был выявлен только у детей с нарушением адаптации

ССС. Открытое овальное окно со сбросом крови слева направо на уровне предсердий в 2 раза чаще встречалось у детей с нарушением адаптации СССР ($p < 0,05$). Частота выявленных МАРС имела достоверную положительную корреляцию с развитием нарушения адаптации СССР. ($r = 0,58, p < 0,05$). Ассоциация МАРС с нарушением адаптации СССР у детей с бронхиальной обструкцией возможно отражает большую уязвимость СССР для развития аритмии и требует дальнейшего исследования.

При Эхо КГ у всех больных с бронхиальной обструкцией были отмечены различной степени выраженности изменения показателей диастолической функции левого желудочка (ЛЖ), которые, у больных с нарушением адаптации СССР, характеризовались увеличением пиковых скоростей в фазу раннего диастолического наполнения (Е). Наличие признака диастолической дисфункции ЛЖ у больных с нарушением адаптации СССР в острый период бронхиальной обструкции коррелировало с уровнем ЧСС ($r = 0,65, p < 0,05$).

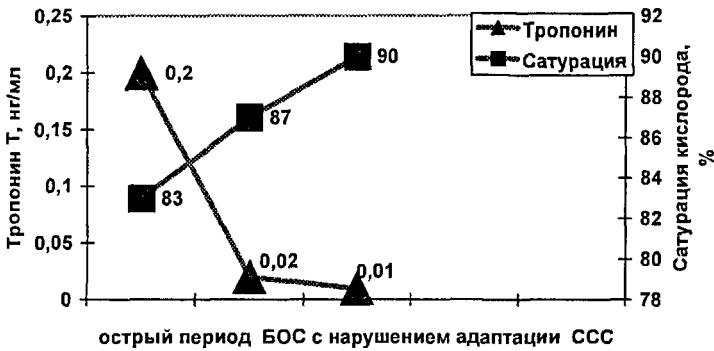
Таким образом, острый период бронхиальной обструкции инфекционного генеза, сопровождается электрофизиологическими изменениями (нарушения ритма и проводимости, нарушения процессов реполяризации) которые достоверно чаще выявляются при бронхиальной обструкции, протекающей с нарушением адаптации СССР. Ассоциация МАРС с нарушением адаптации СССР у детей с бронхиальной обструкцией возможно отражает большую уязвимость СССР для развития аритмии и требует дальнейшего исследования.

2.2 Тропонин Т и кардиоспецифические ферменты, как факторы поражения миокарда в острый период бронхиальной обструкции

В острый период бронхиальной обструкции нами проводилась оценка концентрации тропонина Т в сыворотке крови и ее зависимость от степени снижения SO_2 . При сатурации кислорода 88-90%, концентрация тропонина Т у всех пациентов составляла менее 0,01 нг/мл, что свидетельствует об отсутствии некроза сердечной мышцы у данных больных. Повышение концентрации тропонина Т в крови выше порогового значения было

обнаружено у 1/3 больных с БОС с нарушением адаптации ССС. У 60% из них при сатурации кислорода 85-87% диапазон значений тропонина Т составлял от 0,02 до 0,065 нг/мл, что соответствует малому риску поражения миокарда.

Рис. 1 Взаимосвязь уровня сатурации кислорода и концентрации тропонина Т в сыворотке крови у детей с нарушением адаптации ССС



У 40% больных, при sO_2 82-84% колебания уровня тропонина Т в крови составляли от 0,07 до 0,22 нг/мл ($p < 0,05$), что соответствует высокому риску поражения миокарда. Данные изменения были характерны для детей с тяжелым течением бронхиальной обструкции, находившихся в острый период на вспомогательном дыхании. По нашим данным уровень тропонина Т в сыворотке крови имел высокую степень обратной корреляционной зависимости от показателей сатурации кислорода ($r = -0,60$, $p < 0,02$). (рис.1).

Для определения влияния гипоксии в острый период БОС проведен анализ уровня кардиоспецифических ферментов (КФК МВ и ЛДГ1) в зависимости от уровня сатурации кислорода. Было установлено, что значительное повышение ферментов КФК МВ (до 25 ЕД/л) и ЛДГ1 (до 500 ЕД/л) наблюдалось только у 7% больных при сатурации кислорода $> 87\%$. Среди больных с нарушением адаптации ССС увеличение КФК МВ (до 22

ЕД/л) и ЛДГ1 (до 400 ЕД/л) в сыворотке крови отмечалось у 27 % случаев и коррелировало с сатурацией кислорода ($r=-0,70$, $p<0,005$). Повышение уровня маркеров повреждения миокарда (КФК МВ и ЛДГ 1), наряду с тропонином Т в крови, в острый период бронхиальной обструкции, свидетельствует о нарушении стабильности цитомембран кардиомиоцитов, что отражает патофизиологический процесс формирования нарушения адаптации ССС в острый период БОС. Сопоставляя полученные результаты КФК МВ, ЛДГ 1 со значениями тропонина Т в сыворотке крови в острый период, была выявлена достоверная корреляционная взаимосвязь уровня тропонина Т с содержанием в сыворотке крови традиционных маркеров повреждения миокарда - КФК МВ и ЛДГ 1 ($r=0,58$, $p<0,005$ и $r=0,50$, $p<0,005$ соответственно).

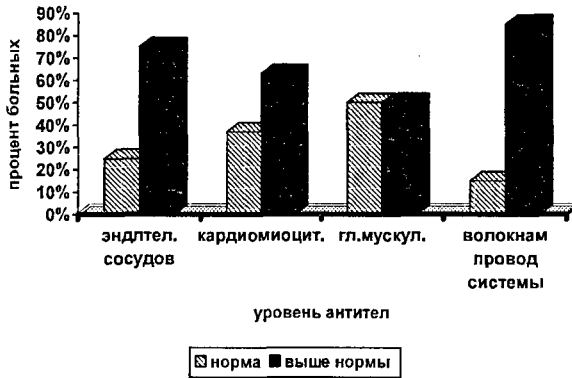
Таким образом, отсутствие некроза кардиомиоцитов, выявленное при тяжелой бронхиальной обструкции, не исключает наличие нарушения уровня стабильности цитомембран кардиомиоцитов, свидетельством чего является повышение уровня КФК МВ и ЛДГ1 в сыворотке крови в острый период бронхиальной обструкции..

2.3. Иммунологические механизмы поражения миокарда при острой бронхиальной обструкции у детей.

В острый период бронхиальной обструкции нами проводилось определение антикардиальных антител (к эндотелию сосудов, к кардиомиоцитам, проводящей системе и гладкой мускулатуре) (рис.2.).

Анализ результатов проведенного исследования антикардиальных антител показал, что у больных острой респираторной инфекцией, протекающей с бронхиальной обструкцией, антитела к эндотелию сосудов в титре 1: 40 определялись у 25% больных (что является нормой). В тоже время у 75% детей отмечалось повышение его до титра 1:80. Повышение антител к кардиомиоцитам в титре 1:80 выявлено у 63% больных. Степень повышения титра антител к кардиомиоцитам была различной в зависимости от характера адаптационных нарушений ССС.

Рис. 2 Уровень антикардиальных антител у детей раннего возраста в острый период бронхиальной обструкции



У больных с нарушением адаптации ССС титр антител к кардиомиоцитам был достоверно более высоким (75%), чем при нормальной адаптации ССС. Отмечено, что у 50 % детей уровень антител к кардиомиоцитам составил выше 1:160. Повышение титра антител к гладкой мускулатуре сердечной мышцы определялось у половины детей (до 1:80) и наблюдалось одинаково часто, как у больных с нарушением адаптации ССС, так и при нормальной деятельности ССС. Следует отметить, что наиболее часто (85%) повышение уровня антител к волокнам проводящей системы определялось в титре от 1:80 до 1:160.

При нарушении адаптации ССС они были повышенными у всех наблюдаемых больных, причем у 50% из них определялись значения выше 1:160. У больных нормальной адаптационной способностью ССС повышение титра антител к волокнам проводящей системы определялось у 70% детей, при этом его значения не превышали 1:80. (табл.5)

Таблица 5

Уровень кардинальных аутоантител в сыворотке крови при острой бронхиальной обструкции у детей раннего возраста.

Титры	1:40		1:80		1:160		1:320	
	n	%	n	%	n	%	n	%
I группа(n=20)	5	25	3	15	10	50	2	10
II группа (n=20)	10	50	10	50	0	0	0	
Всего	15	37	13		10		2	
а/т к волокнам проводящей системы миокарда								
I группа (n=20)	0	0	10	50	10	50	0	0
II группа (n=20)	6	30	14	70	0	0	0	0
Всего	6	15	14	35	10	25	0	0

1- с нарушением адаптации ССС,

2- без нарушения адаптации ССС

p* - по сравнению с группой контроля

p**- по сравнению с группой сравнения

Таким образом, в острый период бронхиальной обструкции были выявлены антитела к различным структурам миокарда, однако степень заинтересованности различных структур миокарда была различной. В целом, наличие высоких титров антител к эндотелию кардинальных сосудов, кардиомиоцитам, гладкой мускулатуре и проводящей системе миокарда свидетельствует о течении иммунопатологического процесса более чем у 85% больных в острый период бронхиальной обструкции.

2.4. Метаболические и неспецифические иммунологические изменения при бронхиальной обструкции.

Для определения роли процессов перекисного окисления липидов в развитии нарушения адаптации ССС при БОС у детей раннего возраста, нами проведено исследование уровня малонового диальдегида (МДА), супероксиддисмутазы (СОД), аскорбиновой кислоты в сыворотке крови, которое показало, что острый период бронхиальной обструкции

сопровождается увеличением концентрации МДА в 1,5 раза по сравнению с нормой. При этом, у пациентов с острой бронхиальной обструкцией, протекающим с нарушением адаптации ССС, уровень МДА был 3,5 раза выше нормы и в 1,5 раза выше, чем у детей с нормальной адаптационной способностью ССС.

Активность антиоксидантной защиты, также была снижена у всех больных с БОС, о чем свидетельствовало достоверное снижение уровня СОД в сыворотке крови ($p < 0,005$). При этом максимальное снижение уровня СОД отмечалось у больных с нарушением адаптации ССС. Недостаток СОД может поддерживаться дефицитом одного из низкомолекулярных антиоксидантов - аскорбиновой кислоты. Проведенное нами определение уровня аскорбиновой кислоты в сыворотке крови, показало, что при ОРЗ более 70% детей раннего возраста имеют низкое содержание аскорбиновой кислоты в сыворотке крови. ($p < 0,05$). У всех больных в острый период бронхиальной обструкции было отмечено снижение уровня аскорбиновой кислоты в сыворотке крови. При нарушении адаптации ССС в острый период бронхиальной обструкции ее концентрация была достоверно ниже ($p < 0,005$), чем у детей с бронхиальной обструкцией без нарушения адаптации ССС.. Полученные результаты позволяют предполагать, что низкий уровень аскорбиновой кислоты в сыворотке крови в сочетании с гипоксией являются факторами, способствующими усилению процессов перекисного окисления липидов и нарушению адаптации ССС в острый период бронхиальной обструкции.

Наряду с характеристикой метаболических нарушений нами проведено исследование содержания уровня общего интерферона и индуцированной способности интерферона (ИНФ) в сыворотке крови у детей раннего возраста с острым респираторным заболеванием, протекающим с бронхиальной обструкцией. Показано, что у большинства больных в острый период заболевания определяется низкая способность лимфоцитов к продукции α и γ

ИНФ. Низкая индуцированная способность лейкоцитов к продукции ИНФ α (<4) встречалась в 1,5 раза чаще, а γ ИНФ (<4) в 3 раза чаще у детей при острой бронхиальной обструкции, протекавшей с нарушением адаптации ССС, по сравнению с больными с нормальной адаптационной способностью ССС ($p<0,05$).

Также нами были установлены изменения функциональных маркеров лимфоцитов CD25, CD71, CD95 у детей с острыми респираторными заболеваниями. Острый период бронхиальной обструкции сопровождается повышением, более, чем в 2 раза субпопуляций лимфоцитов с рецепторами CD 25 и CD 71 у всех пациентов, по сравнению с нормой. Анализ результатов исследования экспрессии рецепторов CD95 позволил выявить его увеличение у больных с нарушением адаптации ССС при бронхиальной обструкции почти в 14 раз, по сравнению с нормой, и в 6 раз, по сравнению с больными, не имевшими изменений ССС (табл.6).

Таблица 6

Динамика экспрессии рецепторов CD25, CD71 и CD95 у больных с нарушением адаптации ССС при бронхиальной обструкции.

Период Группа	CD25	CD25	CD25	CD71	CD71	CD 71	CD95	CD95	CD95
	1	II	III	1	II	III	I	II	III
Основная	177±	84,8±	72±	853 ±	405 ±	100±	1718 ±	467 ±	220 ±
	7**	8**	18*	50**	140**	65*	247**	188**	29*
Сравне- ния	167±	70±	68,0±	475±	220±	210±	65±	65±	60±
	9*	25*	15*	122*	56*	36*	25*	25*	28*
Контроль	74,0±	-	-	223±	-	-	129,7±	-	-
	381			89			27		

$p^*<0,005$ по сравнению с контролем, $p^{**}<0,001$ по сравнению с группой сравнения

I- острый период

II-период реконвалесценции

III-через 3 мес. после БОС

Таким образом, острый период бронхиальной обструкции инфекционного генеза сопровождаются повышением процессов перекисного окисления липидов, снижением активности супероксиддисмутазы и уровня аскорбиновой кислоты в сыворотке крови, низкой концентрацией общего интерферона, сниженной индуцированной способностью лейкоцитов к выработке индуцированных α , γ интерферонов и повышением содержания CD25, CD71, CD95 в крови. Выявленные нарушения достоверно чаще наблюдается в острый период БОС и более длительно сохраняются у больных с нарушением адаптации ССС ($p < 0,05$).

3.0 Состояние сердечно-сосудистой системы в периоде реконвалесценции бронхиальной обструкции.

Контрольные инструментальные исследования, проведенные в периоде клинического выздоровления (на 7-10 сутки БОС), выявили изменения ЭКГ у 98 % детей. При этом необходимо отметить, что среди больных, имевших нарушение адаптации ССС в острый период БОС, электрофизиологические изменения сохранялись у 94%. В периоде реконвалесценции у 23 % больных сохранялись нарушения ритма и проводимости, в 1,5 раза увеличилось число детей с нарушением процессов реполяризации в миокарде (у 73%).

При бронхиальной обструкции инфекционного генеза, протекавшей без нарушения деятельности ССС в 94% случаев изменения ЭКГ носили транзиторный характер и в периоде реконвалесценции только у 6% сохранились изменения на ЭКГ (нарушение процессов реполяризации в миокарде и НБПНПГ).

Необходимо отметить, что у всех детей с НК в острый период бронхиальной обструкции, клиническое выздоровление не сопровождалось нормализацией ЭКГ. На фоне синусового ритма у 1 ребенка сохранилась экстрасистолия, у 1 - снижение процессов реполяризации сочетались с АВ блокадой 1 ст. и у 2 сохранилось снижение процессов реполяризации. АД

соответствовало возрастной норме у 3 детей, у одного наблюдалась гипотония, определялось АД 65 мм.рт.ст.

Таблица 7

**Изменения ЭКГ в период реконвалесценции
острой бронхиальной обструкции (7-10 день).**

Характер изменений ЭКГ	Основная группа (n=90)		Группа сравнения (n=110)		Всего (n=200)	
	I	II	I	II	I	II
Изолированная синусовая тахикардия (СТ)	33>95%	3	67<95%	0	100	3
Экстрасистолия (ЭС)	6	6*	1	0	7	6
AV блокада I ст.	0	2	0	0	0	2
Брадикардия	0	3	0	0	0	3
НБПНПГ	9	9	5	2	14	11
Нарушение процессов реполяризации в миокарде	47	73*	27	4	74	77
Патологические изменения ЭКГ	100	94*	100	6	100	98

I-острый период БОС

II-период реконвалесценции

p* < 0,05 по сравнению с группой сравнения

У 18% детей, имеющих изменения систолического АД в острый период бронхиальной обструкции, протекающей с нарушением адаптации, период реконвалесценции сопровождался сохраняющимися изменениями АД (у 5% гипотония, 13% гипертония). При острой бронхиальной обструкции, протекающей без нарушения деятельности ССС, в периоде реконвалесценции значения систолического АД соответствовали возрастной норме.

Исследования систолической и диастолической функции ЛЖ, выполненные в периоде реконвалесценции БОС показали, что все анализируемые показатели у 95% обследованных детей соответствовали возрастной норме. У 2 детей при бронхиальной обструкции, протекающей с нарушением адаптации ССС было отмечено уменьшение ФИ до 55-60%, при этом пиковая скорость диастолического наполнения (E) соответствовала нижней границе нормы и составляла 0,78 м/с у одного ребенка и 0,95 м/с у второго, а скорость кровотока (A) в фазу систолы была снижена до 0,55 м/с у первого ребенка и 0,6 м/с у второго, что может быть проявлением умеренной дисфункции левого желудочка.

Исследование антикардиальных антител в периоде клинической ремиссии острой бронхиальной обструкции показало, что изменения, выявленные в острый период заболевания в большинстве случаев являются транзиторными, даже в тех случаях, когда первоначально выявлялись высокие титры антител (1:320 и 1:160). В динамике (через 14 дней) наблюдалась тенденция к их снижению. Однако у 20% больных сохранялись высокие титры (1:160) к проводящей системе, что свидетельствует о течении иммунопатологического процесса в миокарде в периоде клинического выздоровления, что требует исключения воспалительной кардиомиопатии. Нами получена высокая степень корреляционной зависимости ($r=0,85$, $p<0,005$) между нарушениями ритма и проводимости по данным ЭКГ и повышением титров антител к проводящей системе миокарда.

Период выздоровления сопровождался нормализацией значений CD25 и CD 71, что свидетельствует о кратковременном увеличении этих показателей в острый период бронхиальной обструкции. В тоже время, сохраняющееся повышение уровня CD95, участвующего в процессе апоптоза, позволяет думать о наличии дисбаланса и неадекватности межклеточного взаимодействия при острой бронхиальной обструкции, что может определять дальнейшее развитие нарушений деятельности ССС у детей раннего возраста.

Таким образом, при клиническом выздоровлении у 98 % детей сохранялись электрофизиологические изменения, которые проявлялись в виде нарушения процессов реполяризации в миокарде, нарушениями ритма и проводимости которые достоверно чаще ($p < 0,005$) встречались в периоде реконвалесценции бронхиальной обструкции, протекающей с нарушением адаптации ССС. Выявленные электрофизиологические нарушения в острый период бронхиальной обструкции и сохраняющиеся в периоде реконвалесценции позволяют предполагать причинно-следственную связь с гипоксией при бронхиальной обструкции. В группе пациентов с нарушением адаптации ССС длительно сохранялись иммунологические нарушения – высокие титры антикардиальных антител и повышенный уровень CD 95., что требовало их дальнейшего наблюдения.

4.0 Катамнестическое наблюдение детей, имеющих бронхиальную обструкцию инфекционного генеза в анамнезе.

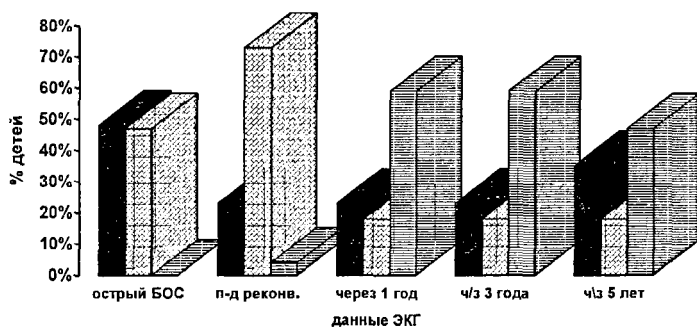
Учитывая первоначально установленную роль гипоксии, как одного из факторов развития иммунопатологического процесса в ССС, нами проводилась в катамнезе оценка показателей спирометрии у 180 детей в катамнезе в возрасте от 4 лет до 7. Показатели сопротивления периферических отделов респираторного тракта у всех наблюдаемых были выше, чем у детей контрольной группы и составляли от 0,97 до 0,92 V/л, что свидетельствовало о сохранившихся определенных нарушениях реактивности бронхов. Отмечено, что у детей, перенесших БОС с нарушением адаптации ССС, сопротивление периферических отделов респираторного тракта в отдаленном катамнезе было достоверно выше ($p < 0,005$), чем у детей без нарушения деятельности ССС в острый период БОС и составляло от $1,27 \pm 0,18$ до $0,72 \pm 0,13$ соответственно.

Таким образом, увеличение сопротивления центральных и периферических отделов респираторного тракта может быть связано с вентиляционной недостаточностью при острой гипоксии и постоянно текущим воспалительным процессом, который поддерживается частыми ОРВИ и БОС.

Катамнестическое исследование ЭКГ у детей, проведенное через год после острой бронхиальной обструкции, протекавшей с нарушением адаптации ССС, показало, что у 59% детей не имели изменений на ЭКГ, в то время как нарушения ритма сохранялись у 12% детей (СТ-3%, СБ-3%, ЭС-6%), нарушения проводимости у 11% (AV бл.1ст, - 2 %, миграция водителя ритма - 2%, НБПНПГ-7%), нарушение реполяризации в миокарде были выявлены у 18% детей. У детей, обследованных через 3 года данные электрокардиографического обследования не отличались от предыдущих. Данные ЭКГ, выполненной через 5 лет после перенесенного БОС с нарушением адаптации показали, что уменьшилось число детей с возрастной нормой ЭКГ до 47% и увеличилось количество детей с нарушением ритма и проводимости до 35%, из них у 24% детей были выявлены следующие нарушения ритма: СТ - 6%, СБ- 10%, ПР-2%, ЭС-6%. и у 11% нарушения проводимости: AV блокада I ст-4%, удлинение интервала P-Q-7%. Нарушение процессов реполяризации сохранялись у 18%. Выявленные изменения ЭКГ во всех случаях не сопровождалась жалобами со стороны наблюдаемых детей. Изменения электрофизиологических параметров (увеличение детей с нарушениями ритма и проводимости) при наблюдении в катамнезе, после перенесенного острого бронхообструктивного синдрома с нарушением адаптации ССС, могут быть связаны с повреждающим действием на миокард гипоксии в острый период БОС, возрастными периодами риска, повторными респираторными заболеваниями у 63% и имеющимися хроническими очагами инфекции у 40 % детей.

В катамнезе нами проведено исследование антикардиальных антител (антитела к кардиомиоцитам, проводящей системе, гладкой мускулатуре и эндотелию сосудов) у 40 детей, ранее перенесших бронхиальную обструкцию.

Рис. 3. Динамика изменений ЭКГ у детей, имеющих в анамнезе БОС с нарушением адаптации ССС.



■ нарушение ритма и проводимости □ нарушения реполяризации ▨ норма

По нашим данным в катамнезе, увеличение титра антител к кардиомиоцитам и проводящей системе миокарда отмечено у 10%, что наблюдалось достоверно чаще у детей, имевшие в анамнезе бронхиальную обструкцию с нарушением адаптации ССС ($p < 0,05$), причем у половины было отмечено максимальное увеличение титра антител от 1:160 до 1:320. Наличие антител к проводящей системе сопровождалось наличием нарушений ритма и проводимости (экстрасистолия - у 2, у 1 - AV блокада 1 степени и у 2 - укорочение P-Q).

Наряду с электрофизиологическим исследованием сердца, через 5 лет после острого обструктивного бронхита, нами проведено определение кардиоспецифических ферментов (КФК МВ и ЛДГ-1) и функциональных маркеров лимфоцитов CD25, CD71, CD95 в сыворотке крови у 80 детей, имевших в анамнезе острую бронхиальную обструкцию инфекционного генеза с нарушением адаптации ССС. Проведенные наблюдения выявили повышение в крови уровня кардиоспецифических белков у 13%,...

При определении концентрации функциональных маркеров лимфоцитов CD25, CD71, CD95 установлена нормальная концентрация в сыворотке крови

CD25, CD7, а достоверное увеличение наблюдалось только CD95 (440 ± 19) ($p < 0,005$). Таким образом, можно предположить, что гипоксия, обусловленная острой бронхиальной обструкцией инфекционного генеза в раннем возрасте, может повышать восприимчивость кардиомиоцитов к любому воспалительному процессу, протекающему в организме, сопровождаясь повреждением кардиомиоцитов с интенсификацией процессов апоптоза. Эти дети требуют дальнейшего наблюдения и обследования для уточнения характера повреждения миокарда.

Таким образом, наблюдение пациентов в катамнезе позволило выявить сохраняющиеся нарушения ритма, проводимости и процессов реполяризации достоверно более выраженные у больных с бронхиальной обструкцией, протекающей с нарушением адаптации ССС. Кроме этого, на основании проведенного иммунологического исследования, было выявлено течение иммунопатологических процессов, что может быть следствием воспалительной кардиомиопатии.

5.0 Прогнозирование развития нарушения адаптации сердечно-сосудистой системы при бронхиальной обструкции инфекционного генеза.

При математическом анализе (анамнестических данных анамнеза жизни больного, развития ребенка, наличие сопутствующей патологии, клинического течения, лабораторных и данных ЭКГ обследования, лечения БОС и др.) по f -критерию Фишера выявлены 21 признак (табл.8), которые ассоциируются с формированием нарушения адаптации ССС при острой бронхиальной обструкции инфекционного генеза у детей раннего возраста.

Нами построено уравнение прогнозирования развития нарушения деятельности ССС при острой бронхиальной обструкции инфекционного генеза, либо БОС будет протекать без изменений со стороны ССС.

$G(x) = \sum X_i \times W_i$, где G -сумма признаков ($\max n=21$), X_i -признак, W_i -веса коэффициента признака, i -номер признака.

Если $G \geq 33$, то у такого больного имеет место высокая вероятность развития нарушения адаптации ССС. Если же в результате умножения и сложения 21 значения всех использованных признаков, полученная сумма меньше 33, то у такого больного БОС с высокой вероятностью (93%) будет протекать без нарушения деятельности ССС. Данное рекомендуемое уравнение было проверено на практике у 300 больных с острой бронхиальной обструкцией. В 95 % случаев получено совпадение прогноза.

Таким образом, разработанная нами математическая модель с использованием доступных клинических признаков позволяет выделить группу больных с высоким риском развития нарушений адаптации ССС в острый период бронхиальной обструкции инфекционного генеза. У данных больных необходимо расширить объем исследований, провести адекватную коррекцию проводимой терапии и проводить их катamnестическое наблюдение.

Согласно данным проведенного исследования нарушение адаптации ССС в острый период бронхиальной обструкции следует ожидать у больных 1 года жизни с отягощенным перинатальным анамнезом по заболеваниям респираторного отдела, с тахикардией выше 95 перцентиля, с ЧСС выше 95 перцентиля, при сатурации кислорода ниже 90%, с нарушением проводимости по данным ЭКГ и др.

Таблица 8

Признаки развития и их вес при прогнозировании развития нарушения адаптации сердечно-сосудистой системы при бронхиальной обструкции инфекционного генеза.

Признак (Xi)	Всесовой коэффициент признака(Wi)	Информативность по F критерию
ЧСС(п-количество ударов в мин.)	N x0,18	70,1
Заболевания респираторной системы в периоде новорожденности да-1,нет-0	4,3	51,7
Возраст,мес X	-0,17	39,8
ЧД в мин. X	- 0,1	32,6
Сатурация кислорода менее 90	3,6	27,1
Нарушение ритма есть-1,нет-0	1,45	23,4
Наличие МАРС есть-1,нет-0	1,85	20,5
Нарушение проводимости есть-1, нет-0	1,8	18,5
Микоплазменная этиология заболевания есть-1нет-0	1,75	18,4
Отягощена наследственность по СС патологии по линии отца да-1,нет-0	1,7	15,5
Пол М-1, Ж-2	1,3	16,7
Наличие БОС в анамнезе да-1,нет-0	1,3	14,4
Перинатальное поражение ЦНС да-1,нет-0	1,4	14,4
Инфузионная терапия в терапии БОС)да-1, нет-0	1,4	13,4
Использование β -2 агонистов в анамнез да-1,нет-0	0,45	12,6
Наличие пневмоний на первом году жизни да-1, нет-0	0,6	11,8
Патология беременности да-1,,нет 0	0,7	10,1
Бронхиальная астма у родственников, да-1,нет-0	4,1	9,5
Наличие лейкоцитоза (п-кол-во лейкоцитов)	0,16	9,1
Грудное вскармливание более 6 мес.	1,0	
Отягощенная наследственность по атопии да-1,нет-0	4,3	18,4

6.0 Основные направления профилактики развития нарушения деятельности ССС при острой бронхиальной обструкции, мероприятия по своевременной диагностике и оказанию неотложной помощи.

Современной особенностью терапии БОС инфекционного генеза является патогенетически обоснованная ингаляционная бронхолитическая и кортикостероидная терапия, которая устраняет воспалительный процесс, способствует ликвидации бронхоспазма и быстрому устранению гипоксии.

Проведенный нами корреляционный анализ показал, что использование β -2 агонистов короткого действия и ИКС (пульмикорт) в терапии БОС позволяет быстро стабилизировать состояние ребенка и сократить сроки гипоксии (соответственно $r_1=-0,9, r_2=-0,75$)($p<0,005$).

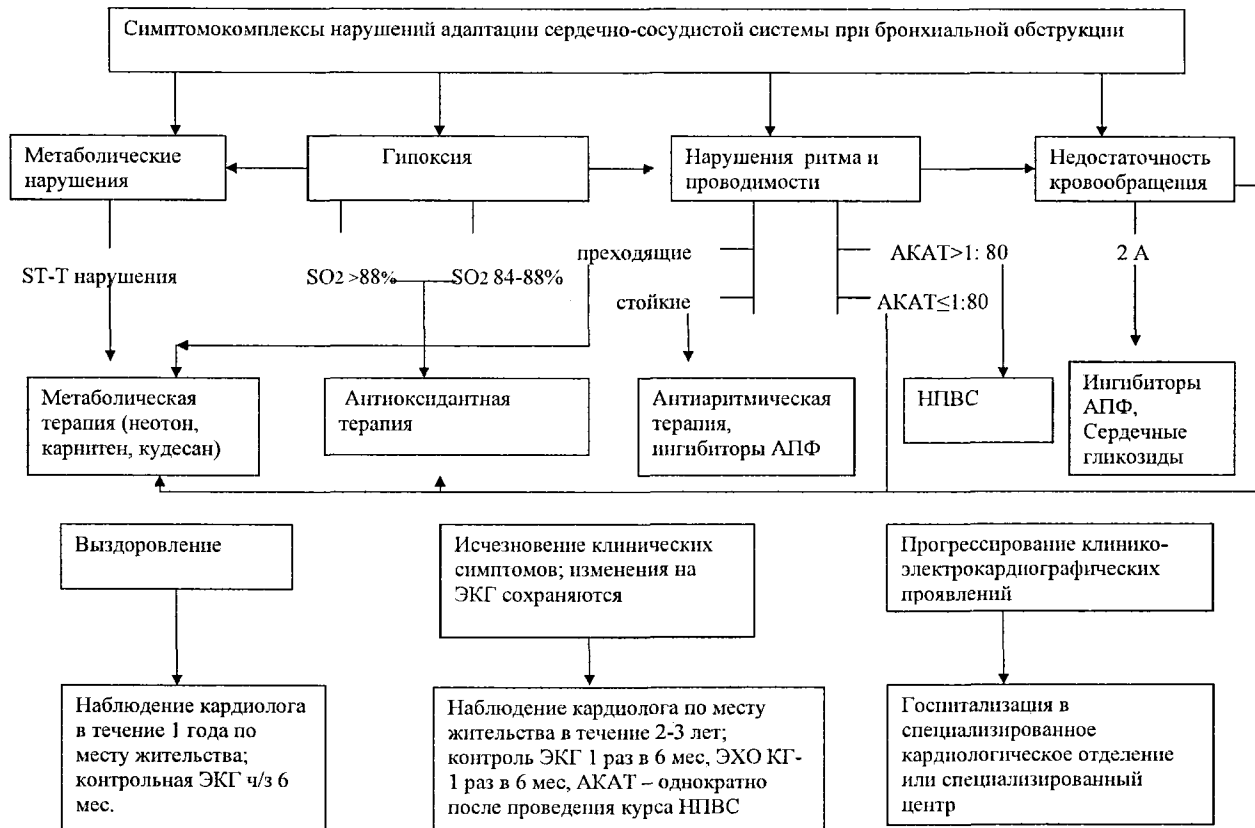
Выявленные нами в острый период БОС нарушения процессов ПОЛ и уменьшение антиоксидантной защиты крови на фоне низкого уровня аскорбиновой кислоты в сыворотке крови явилось основанием для включения в комплексную терапию больных аскорбиновой кислоты в дозе 200 мг в сутки, необходимость применения которой определяется высокой степенью обратной корреляционной связи ($r=-0,75$)($p<0,05$) между уровнем аскорбиновой кислоты и степенью уменьшения МДА в крови.

С целью улучшения клеточной энергетики и функционального состояния миокарда в комплексной терапии у 22 больных, имевших по данным ЭКГ, нарушения ST-T сегмента, применялся L-карнитин (элькар) в дозе 50 мг/кг в сутки в 3 приема. При динамическом исследовании ЭКГ через 4 недели лечения у половины детей сохранялись изменения на ЭКГ. При продолжении терапии до 8 недель депрессия сегмента ST-T сохранялась только у 9% детей.

Таким образом, проведенные нами исследования позволили установить значение гипоксии для развития иммунологических и метаболических нарушений при острой бронхиальной обструкции инфекционного генеза, которые в свою очередь могут стать причиной формирования морфологических изменений в миокарде, сопровождающимися ЭКГ изменениями (нарушение

ритма и проводимости, нарушение процессов реполяризации в миокарде), которые длительно сохраняются после выздоровления детей. Изменения в миокарде, возникающие в острый период бронхиальной обструкции, и исчезающие по мере выздоровления, позволяют рассматривать их, как преходящее нарушение адаптации ССС в условиях острой гипоксии. В периоде клинического выздоровления, при сохраняющихся изменениях на ЭКГ, видимо, правомочен диагноз инфекционной кардиомиопатии. Длительно, в течение 6-12 месяцев, сохраняющиеся изменения на ЭКГ, выявленные в острый период бронхиальной обструкции, требуют исключения воспалительной кардиомиопатии, миокардиодистрофии, Характер выявленных функциональных, метаболических, иммунологических и кардиоспецифических нарушений у детей с острым бронхообструктивным синдромом определяют выбор дифференцированной терапии и длительность наблюдения детей в катамнезе (см Алгоритм).

Алгоритм наблюдений детей раннего возраста с бронхиальной обструкцией, сопровождающейся нарушением адаптации со стороны сердечно-сосудистой системы.



ВЫВОДЫ:

1. Ведущая роль в этиологии обструктивного бронхита при остром респираторном заболевании принадлежит аденовирусу, риносинцитиальному вирусу или их сочетанию (66%). У 18 % детей раннего возраста обструктивный бронхит обусловлен микоплазменной и хламидийной инфекцией (8%).
2. Острый период бронхиальной обструкции инфекционного генеза у всех детей раннего возраста характеризуется вовлечением в патологический процесс сердечно-сосудистой системы и у 45% детей протекает с формированием стойких нарушений сердечно-сосудистой деятельности.
3. Бронхообструктивный синдром у всех детей раннего возраста сопровождается тахисистолией и электрофизиологическими изменениями миокарда в виде нарушений сердечного ритма (4%), нарушений проводимости (7%) и нарушений процесса реполяризации в миокарде желудочков (35%), степень выраженности и устойчивость которых отражает степень нарушения адаптации сердечно-сосудистой системы.
4. Повышение уровня специфического (тропонина Т) и неспецифических (КФК МВ и ЛДГ 1) маркеров повреждения миокарда отражают патофизиологический процесс формирования нарушения адаптации сердечно-сосудистой системы в острый период бронхиальной обструкции.
5. Установлено, что у большинства (80%) детей раннего возраста острые респираторные заболевания с острым обструктивным синдромом сопровождаются транзиторным повышением уровня антикардиальных антител к проводящей системе, кардиомиоцитам, гладкой мускулатуре миокарда. Сохраняющиеся в периоде реконвалесценции повышенные титры антител к проводящей системе сердца ($>1:160$), свидетельствует о затяжном течении иммунопатологического процесса и требует исключения воспалительной кардиомиопатии.
6. У детей первого года жизни острые респираторные заболевания с бронхиальной обструкцией сопровождаются снижением концентрации общего

интерферона в сыворотке крови в 2,5 раза а также сниженной способностью лейкоцитов к выработке индуцированных α , и γ интерферонов повышением провоспалительных цитокинов (CD25,CD71) и активацией апоптоза (CD95). Выявленные нарушения в большей степени характерны для детей с нарушением адаптации сердечно-сосудистой системы.

7. Острый обструктивный синдром при инфекционных респираторных заболеваниях сопровождается активацией процессов перекисного окисления липидов в виде снижения активности супероксиддисмутазы и уровня аскорбиновой кислоты в сыворотке крови, степень выраженности которых коррелирует с тяжестью течения основного заболевания.

8. Комплексная оценка выраженности клинических симптомов (оценка частоты дыхания, степени выраженности гипоксии по данным сатурации кислорода, частоты сердечных сокращений), электрофизиологических изменений и маркеров аутоиммунных поражений миокарда позволяют с вероятностью до 93% прогнозировать развитие нарушений адаптации сердечно-сосудистой системы при острой бронхиальной обструкции инфекционного генеза у детей раннего возраста.

9. В дифференцированную терапию метаболических и иммунных нарушений в острый период бронхиальной обструкции у детей раннего возраста наряду с общепринятым лечением острых респираторных заболеваний рекомендуется включать коррекцию гипоксических нарушений с применением антиоксидантов, мембраностабилизаторов. Сохраняющееся повышение уровня антикардиальных антител вне обострения острых респираторных заболеваний диктует необходимость коррекции аутоиммунных нарушений..

Практические рекомендации:

1. С целью ранней диагностики бронхиальной обструкции и оценки тяжести течения на ранних этапах острого респираторного заболевания у детей раннего возраста целесообразно проведение вирусологического и

серологического обследования, позволяющего оценить видоспецифичность возбудителей, их тропность к эпителию респираторной и сердечно-сосудистой систем.

2. Стационарный план обследования ребенка с острой бронхиальной обструкцией должен включать оценку адаптации сердечно-сосудистой системы, по данным клинического осмотра, включающего степень выраженности дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности, оценку электрофизиологических нарушений, уровня кардиомаркеров, иммунологическое обследование на содержание антикардиальных антител с целью определения степени и тяжести поражения миокарда при острой бронхиальной обструкции.
3. Медикаментозное лечение детей с острой бронхиальной обструкцией инфекционного генеза, протекающей с нарушением адаптации сердечно-сосудистой системы, должно быть основано на принципах комплексной базисной терапии бронхиальной обструкции в сочетании с антиоксидантной и метаболической терапией, действие которой направлено на основные звенья патологического процесса. Антиаритмическая терапия является симптоматической и подключается при необходимости экстренной коррекции аритмии и неэффективности базисной терапии, исключая кардиотоксические препараты.
4. Для оптимизации тактики ведения детей с бронхиальной обструкцией, выявления группы риска по развитию нарушения адаптации сердечно-сосудистой системы, профилактике, ранней диагностики нарушений адаптации сердечно-сосудистой системы и своевременного выявления детей, имеющих неблагоприятный прогноз течения заболевания, предложен алгоритм обследования и динамического наблюдения.
5. Наличие нарушений адаптации сердечно-сосудистой системы у детей с острыми респираторными заболеваниями, протекающими с бронхиальной

обструкцией, диктует необходимость их наблюдения в катамнезе, кратность и объем которого определяется длительностью ремиссии и наличием сохраняющихся изменений, что определяет длительность, кратность и частоту проводимых обследований. При выздоровлении рекомендуется наблюдение кардиолога 1 год, с контрольным ЭКГ обследованием через 3 мес. При клиническом выздоровлении и сохраняющихся изменениях ЭКГ наблюдение кардиолога в течение 2-3 лет, на протяжении первого года наблюдения контроль ЭКГ 1 раз в 3 мес., далее 1 раз в 6 мес. При неэффективности проводимой терапии или отрицательной динамике по данным ЭКГ госпитализация в специализированный кардиологический центр.

Список сокращений:

АКАТ-антикардиальные антитела
 БОС - бронхообструктивный синдром, обструктивный бронхит
 ВПС - врожденный порок сердца
 ИНФ - интерферон
 αИНФ - альфа интерферон
 βИНФ - бета интерферон
 ИКС - ингаляционный кортикостероид
 КФК МВ-фракция muscle brain креатинфосфокиназы
 ЛЖ - левый желудочек
 МАРС-малые аномалии развития сердца
 МДА - малоновый диальдегид
 НК - недостаточность кровообращения
 НБПНПГ-неполная блокада правой ножки пучка Гиса
 НПВС-нестероидные противовоспалительные средства
 ОРЗ - острое респираторное заболевание
 ОРВИ - острая респираторная вирусная инфекция
 ПП-предсердный ритм
 РС риносинцитиальный вирус
 СОД –супероксиддисмутаза
 СВПП-суправентрикулярная пароксизмальная тахикардия
 ССС-сердечно-сосудистая система
 СТ-синусовая тахикардия
 ПГК-программированная гибель клеток
 ПОЛ - перекисное окисление липидов
 sO₂ - сатурация кислорода
 ЭС - экстрасистолия
 ЛДГ – лактагдегидрогеназа

Список работ, опубликованных по теме диссертации.

1. Коровина Н.А., Чебуркин А.В., Овсянникова Е.М. Использование β_2 агонистов короткого действия при бронхообструктивно синдроме у детей раннего возраста//Материалы III конгресса педиатров. –М.,– 1999. –С. 80-81.
2. Коровина Н.А., Овсянникова Е.М., Захарова И.Н. Применение фенспирида у детей раннего возраста с бронхообструктивным синдромом//Материалы III конгресса педиатров. – М., –1999. –С.45.
3. Коровина Н.А., Заплатников А.Л., Захарова И.Н. Овсянникова Е.М. Кашель у детей (противокашлевые и отхаркивающие лекарственные средства в педиатрической практике)// Пособие для врачей. – М.:Посад.–2000.– 51с.
4. Коровина Н.А., Чебуркин А.В., Захарова И.Н., Овсянникова Е.М. Лихорадка у детей.// Пособие для врачей. –М.:Медпрактика. –2000.–53с.
5. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Овсянникова Е.М. Лихорадка у детей. Лихорадка. Принципы выбора рациональной жаропонижающей терапии.// Российский журнал педиатрии. –2000. – №2.-С.31-35.
6. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Овсянникова Е.М. Лихорадка. Принципы жаропонижающей терапии. //Русский медицинский журнал. –2000. –т.12, № 12. –С.24-26.
7. Овсянникова Е.М. Острая лихорадка у детей раннего возраста и ее коррекция //Материалы V конгресса по неотложным состояниям.– М.,2000. –С.145.
8. Овсянникова Е.М. Интерфероновый статус у детей раннего возраста с респираторной патологией.//Сборник научных работ молодых ученых. – М., 2000. –С.21.
9. Коровина Н.А., Заплатников А.Л., Овсянникова Е.М. Лихорадка. //Российский вестник перинатологии и педиатрии. –2000. –т.8.№3. – С.33-35.
10. Овсянникова Е.М., Захарова И.Н. Применение бруфена при острой лихорадке у детей раннего возраста. //Материалы конгресса по неотложным состояниям.– М., 2000. –С.245.
11. Овсянникова Е.М., Коровина Н.А. Комплексная терапия обструктивных бронхитов с применением Фенспирида (Эреспала) у детей раннего возраста.// Клиническая фармакология и терапия. –2001. –т.10.№5.–С.1-4.
12. Овсянникова Е.М., Коровина Н.А. Опыт применения Эреспала у детей с обструктивным бронхитом // Респираторные заболевания в педиатрической практике. – 2000. – № 2. – С.7-8.
13. Коровина Н.А., Заплатников А.Л., Овсянникова Е.М. Противокашлевые и отхаркивающие лекарственные средства в практике врача-педиатра: рациональный выбор и тактика применения.// Пособие для врачей. –М.:Юник Фапмасьитикал.– 2002.– 40 с.
14. Захарова И.Н., Овсянникова Е.М. Физическое развитие детей первого года жизни, вскармливаемых молочными смесями “Агуша”. // Вопросы современной педиатрии. – 2002, – т.1, № 4, –С.81-84.
15. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Овсянникова Е.М. Кашель у детей: возможные варианты терапии.//Consilium medicum. Педиатрия. Приложение. –2003. –№2. –С.13-17.
16. Овсянникова Е.М., Коровина Н.А. Возможности местной антибактериальной терапии при респираторной инфекции у детей с отягощенным преморбидным фоном.//Вопросы современной педиатрии. – 2002. –т.1. №1. –С.22-26.
17. Овсянникова Е.М., Заплатников А.Л. Сравнительная эффективность амоксицикла и ампиокса при лечении типичных внебольничных пневмоний у детей раннего возраста. //Сборник научных работ молодых ученых РМАПО.–М., 2003.–С.11-13.
18. Овсянникова Е.М., Захарова И.Н. Отхаркивающие препараты в практике врача-педиатра //Лечащий врач. –2003–№ 10. –С.10-12,
19. Коровина Н.А., Заплатников А.Л., Овсянникова Е.М. Противокашлевые и отхаркивающие лекарственные средства в практике врача-педиатра: рациональный выбор и тактика применения.//Пособие для врачей. –М. Медсфера.–2003–47с.

20. Коровина Н.А., Овсянникова Е.М. Рациональное применение и алгоритм выбора жаропонижающих лекарственных средств у детей. //Русский медицинский журнал. –2004. – т.12. № 7.– С.447-450.
21. Заплатников А.Л. Овсянникова Е.М. Рациональное применение назальных деконгестантов при острых респираторных вирусных инфекциях у детей.// Русский медицинский журнал. –2004. –№5.–С.18-22.
22. Коровина Н.А., Заплатников А.Л., Овсянникова Е.М. Лечение бронхитов у детей.// Пособие для врачей педиатров.М.:Сфера,2004– 31с.
23. Коровина Н.А., Овсянникова Е.М. Острые респираторные вирусные инфекции в амбулаторной практике врача педиатра.//Пособие для врачей. –М.: Посад,2004. – 50с.
24. Коровина Н.А., Овсянникова Е.М. Лечение кашля у детей.//Consilium provisogum. – 2004. –№ 5–С.35-38.
25. Коровина Н.А., Захарова И.Н, Овсянникова Е.М. Современные подходы к лечению и оздоровлению часто болеющих детей. //Пособие для врачей. –М.,Посад,2005–50с.
26. Овсянникова Е.М., Коровина Н.А. Клинико-экономическая оценка лечения пациентов с инфекционными заболеваниями нижних дыхательных путей.// Вопросы современной педиатрии. – 2005–№3. –С.35-38.
27. Овсянникова Е.М.,Коровина Н.А.,Заплатников А.Л.Лечение острой респираторной вирусной инфекции у детей с сопутствующими заболеваниями // Лечащий врач. –2005– т. 3. № 5.– С.34-38.
28. Коровина Н.А. Заплатников А.Л.,Овсянникова Е.М. Принципы выбора средств от кашля при острых респираторных заболеваниях у детей.//Вестник педиатрической фармакологии и нутрициологии. –2005–Том 2. №1. –С.42-46.
29. Овсянникова Е.М.Бронхообструктивный синдром инфекционного генеза у детей раннего возраста.//Consilium medicum, педиатрия приложение. –2005–№ 2.- С.33-35.
30. Овсянникова Е.М., Коровина Н.А.Рациональная терапия ОРЗ у детей с заболеваниями почек.//Вопросы практической педиатрии. –2006. – т.1,№ 1. – С.90-93.
31. Коровина Н.А., Заплатникова А.Л. Овсянникова Е.М.Лихорадка у детей Дифференциальная диагностика и терапевтическая тактика. // Пособие для врачей. - М.:Сфера, –2006. – 52с.
32. Овсянникова Е.М.Применение местного антибактериального препарата Биопарокса при респираторной инфекции у детей.//Фармакология. –2006. –№1– С.15-17.
33. Овсянникова Е.М.Обеспеченность витамином С (аскорбиновой кислотой) детей с острыми респираторными заболеваниями. //Вопросы практической педиатрии. – 2006. –т.1, №. 5–С.14-17.
34. Овсянникова Е.М.Восстановительная терапия часто болеющих детей.// Материалы пятой московской ассамблеи Здоровье столицы. –М.,2006. –С.106.
35. Овсянникова Е.М. Роль аскорбиновой кислоты в антиоксидантной защите при ОРВИ у детей раннего возраста. //Медицинский совет. №1,Сборник научных работ. – М., –2007– С.80.
36. Овсянникова Е.М.Особенности терапии у детей раннего возраста с ОРЗ //Сборник материалов IV конгресса кардиологов. –М., 2007–С.245.
37. Овсянникова Е.М.Особенности восстановительной терапии часто болеющих детей //Сборник материалов международной конференции Современные аспекты реабилитации в медицине. – Ташкент., – 2007. –С.154.
38. Овсянникова Е.М.Реабилитация детей, часто болеющих острыми респираторными заболеваниями//Сборник материалов III международной конференции «Современные аспекты реабилитации в медицине» Армения. – 2007– С.267.
39. Овсянникова Е.М.Роль аскорбиновой кислоты в лечении и реабилитации детей с частой респираторной патологией //Сборник материалов III международной конференции «Современные аспекты реабилитации в медицине» Армения,,2007–С.299.

40. Овсянникова Е.М., Коровина Н.А. Факторы риска и способы профилактики поражения ССС при обструктивной бронхите у детей // Материалы III международной конференции «Современные аспекты реабилитации в медицине» Армения., 2007–С.298.
41. Овсянникова Е.М. Профилактика развития инфекционно-токсической кардиопатии при обструктивной синдроме у детей раннего возраста// Материалы III международной конференции «Современные аспекты реабилитации в медицине». Армения.,2007.- С.161-164.
42. Коровина Н.А., Овсянникова Е.М. Эффективность и безопасность Проспана при лечении воспалительных заболеваний респираторного тракта у детей.//Педиатрия. –2007–№3 –С.45-48.
43. Овсянникова Е.М., Коровина Н.А.Роль противовоспалительной терапии в лечении острых респираторных заболеваний// Consilium medicum. Педиатрия, приложение. – 2007 – №2. –С.10-12.
44. Овсянникова Е.М. Применение комбинированного противокашлевого препарата Коделак при заболеваниях верхних дыхательных путей у детей раннего возраста.//Вопросы практической педиатрии.– 2008. –т.1. № 1. –С.78-81.
45. Овсянникова Е.М.Применение местного антибактериального препарата Биопарокс при лечении респираторной инфекции у детей //журнал для провизоров и фармацевтов. – 2007–№1. –С.3-4.
46. Овсянникова Е.М.Состояние сердечно-сосудистой системы при обструктивном бронхите детей // Материалы Российского национального конгресса V кардиологов – М.,2008–С.268.
47. Овсянникова Е.М.Оптимизация вакцинации часто болеющих детей. //Материалы VII Российского конгресса современные технологии в педиатрии и детской хирургии– М.,2008–С.103.
48. Овсянникова Е.М., Коровина Н.А. Клинико-иммунологические особенности инфекционно-токсических кардиомиопатий у детей// Материалы VII Российского конгресса современные технологии в педиатрии и детской хирургии – М.,2008–С.13.
49. Овсянникова Е.М., Коровина Н.А.Эффективность и безопасность применения Эrespала(Фенспирида) у детей первого года жизни при острых респираторных инфекциях. //Педиатрия. –2009–Том 87№ 1– С. 101-104.
50. Захарова И.Н., Коровина Н.А. Овсянникова Е.М.Профилактика дефицита кальция у детей первого года жизни.//Вопросы практической педиатрии. –2010–Том 5№ 1.–С63.
51. Овсянникова Е.М., Коровина Н.А.Содержание тропонина Т в острый период бронхообструктивного синдрома у детей раннего возраста. //Сборник материалов VI Всероссийский конгресс «Детская кардиология 2010». –М., 2010. –С.188-189.
52. Овсянникова Е.М. Коровина Н.А. Профилактика развития нарушения адаптации ССС при острой бронхиальной обструкции инфекционного генеза у детей раннего возраста.//Лечащий врач. –2010. –№ 8–С.52-58

Сдано в печать 24.12.2010

Бумага 80г/кв. м.

Заказ № 2010/10 . Тираж 100 экз.

Отпечатано: РМАПО, 123995, Баррикадная ул., д.2/1, г. Москва
тел.: (499 255-9008

Печать 3 печ. лист

Формат 147x210 мм