

На правах рукописи

Хлыповка Юлия Николаевна

**Нарушение нейровегетативной регуляции у детей с острыми
респираторными инфекциями: диагностика и терапия**

14.01.09 – Инфекционные болезни

Автореферат

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2018

Работа выполнена в Федеральном бюджетном учреждении науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент ПЛОСКИРЕВА Антонина Александровна

Официальные оппоненты:

Шамшева Ольга Васильевна – доктор медицинских наук, профессор, *заведующая кафедрой инфекционных болезней у детей ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России;*

Калюжин Олег Витальевич – доктор медицинских наук, профессор, *профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» (Сеченовский Университет) Минздрава России.*

Ведущая организация:

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения и социального развития

Защита состоится «__» _____ 2018 года в _____ час. на заседании диссертационного совета Д 208.114.01 в ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (111123, г. Москва, ул.Новогиреевская, д.3а).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека и на сайте www.crie.ru.

Автореферат разослан «__» _____ 2018 года.

Ученый секретарь диссертационного совета,
член-корреспондент РАН,
доктор медицинских наук, профессор Горелов Александр Васильевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Острые респираторные инфекции (ОРИ) сохраняют ведущие позиции в структуре инфекционной патологии во всех возрастных группах и, вследствие широкой распространенности, представляют серьезную проблему здравоохранения. В Российской Федерации, по данным государственной статистической отчетности, ежегодно регистрируется от 18 до 33 миллионов случаев респираторных заболеваний. Это самые частые инфекционные заболевания в детском возрасте, они являются причиной 90% обращений за амбулаторной педиатрической помощью в осенне-зимний период.

Несмотря на современные достижения медицины, уровень инфекционной заболеваемости не снижается. Согласно данным Государственного отчета Роспотребнадзора, в России заболеваемость ОРИ у детей за 2012 г. составила более 28 млн. (28 423 135) или 19 896,3 случая на 100 тыс. детей. Грипп за этот же период зарегистрирован у 24 638 тыс. детей или 17,25 тыс. случаев на 100 тыс. детей. Актуальность ОРИ у детей определяется и частотой бактериальных осложнений (бронхитов, бронхолитов и пневмоний). По данным МЗ РФ, заболеваемость пневмонией детей в возрасте от 0 до 14 лет составляет в 2010г. – 986,1 на 100000 детского населения, в 2011г. – 825,4 на 100000 детского населения.

В детском возрасте в связи с анатомо-физиологическими особенностями детского организма, вероятностью более тяжелого и длительного течения болезни, полиэтиологичностью острых инфекционных заболеваний дыхательных путей высока вероятность истощения функциональных возможностей организма и развития астеновегетативного синдрома (АВС), который может проявляться в виде функциональных соматовегетативных расстройств: нарушений сна (длительное засыпание, поверхностный сон, частые пробуждения, увеличение потребности во сне), снижения аппетита, появления потливости, стойкого дермографизма и др.

Неотъемлемой частью проявления астено-вегетативного синдрома является эмоциональная (раздражительная) слабость. Это выражается в лабильности настроения с резкими перепадами (раздражительность, капризность, недовольство окружающим), а также резко негативным отношением ребенка к медицинскому персоналу («синдром белого халата» (СБХ)), что затрудняет психоэмоциональное взаимодействие между врачом и пациентом. Интерес и сложность проблемы АВС заключается в том, что она является комплексной: медицинской, психологической и педагогической. В клинических проявлениях астении, наряду с эмоциональными явлениями, часто выявляются когнитивные расстройства, снижение внимания, мышления, поведенческие реакции.

Длительное психоэмоциональное перенапряжение, высокий уровень личностной тревожности детей, находящихся в стационаре, действие этиологического фактора вызывают повышение активности адаптационно - компенсаторных реакций, в реализации которых важнейшую роль играет вегетативная нервная система. Возникающие вегетативные нарушения являются определяющими в формировании соматоформных расстройств при психоэмоциональном перенапряжении (А.М. Вейн, 1991).

Нарушения нейровегетативной регуляции, возникающие практически при всех заболеваниях, при воздействии огромного количества повреждающих факторов, являются неспецифическими, адаптационно-компенсаторными. У детей в большинстве случаев встречается психовегетативный синдром, характеризующийся

сочетанием психоэмоциональных и вегетативных расстройств (Д.Д. Панков, Е.В. Неудахин, И.Г. Морено 2010).

За последние годы появились исследования, посвященные изучению вегетативных расстройств у детей при ряде патологии - это пищевые и респираторные аллергии (Самсонова Е. И., 2007г.); дискинезии желчевыводящих путей у лиц молодого возраста (Плотникова Е.Ю., 2002г.); гастродуодениты и язвенная болезнь у детей (Сорокоумова А.Ф., 1992г.).

Появились единичные работы по проблеме вегетативных расстройств при инфекционных заболеваниях у детей – при нейроинфекциях (Ильичева Т.Г., 2012г.), при кишечных инфекциях (Григорович М.С., 2013г.); при сепсисе (D.Rabbimova., 2011г.).

Однако изучение нейровегетативных изменений при ОРИ у детей не проводилось. Все это определяет актуальность, цели и задачи данной работы.

Степень разработанности темы исследования

Основанием для проведения диссертационного исследования послужила распространенность ОРИ в педиатрической практике, которые являются наиболее значимыми в общей структуре инфекционной патологии у детей. Существенный вклад в изучение проблем этиологии, диагностики, клиники и терапии ОРИ у детей внесли Покровский В.И., Татотченко В.К., Учайкин В.Ф., Шамшева О.В., Горелов А.В., Калюжин О.В., Захарова И.Н., Лобзин Ю.В., Михайлова Е.В. и др. В работах данных ученых показана этиологическая роль респираторно-синцитиального вируса, метапневмовируса, бокавируса, вируса гриппа А, аденовируса и *M. pneumoniae* в развитии внебольничной пневмонии в детском возрасте.

При различных заболеваниях, в том числе инфекционных, могут развиваться нарушения нейровегетативного статуса. В последние годы уделяется большое внимание изучению этой проблемы. Фундаментальные исследования Белоконь Н.А., Беляевой Л.М., Антропова Ю.Ф., Вейна А.М. по оценке нейровегетативного статуса у детей при ОРИ создали основу диагностических подходов. Однако остаются нерешенными вопросы диагностики синдрома «белого халата» у детей, определение особенностей клинических проявлений нарушений нейровегетативного статуса у детей при ОРИ различной этиологии. Проблемам повышения эффективности терапии нарушений вегетативной нервной системы у детей посвящены труды авторов Михайловой Е.В., Ильичевой Т.Г., Чернышовой Е.М., Сухаревой Г.Е. и др. Их работы в значительной мере способствовали изучению различных аспектов терапевтической тактики данных состояний, однако место различных препаратов в терапии нейровегетативных нарушений при ОРИ до конца не определено.

В связи с этим, учитывая результаты многолетних предыдущих исследований, проведенных как в нашей стране, так и за рубежом, разработка новых подходов к диагностике и терапии нарушений нейровегетативной регуляции у детей с острыми респираторными инфекциями имеет большое научное и практическое значение.

Цель исследования

Оптимизация диагностических подходов и принципов терапии нарушений нейровегетативной регуляции при острых респираторных инфекциях у детей на основании изучения особенностей их клинических проявлений, выявления значимости диагностических тестов и объективизации критериев оценки состояния нейровегетативной регуляции у инфекционных больных.

Задачи исследования

1. Определить частоту развития нарушений нейровегетативного статуса у детей с острыми респираторными инфекциями различной этиологии (бактериальной, вирусно-бактериальной и заболеваний, вызванных хламидийной и микоплазменной этиологией).

2. Определить особенности нарушений нейровегетативного статуса у детей с острыми респираторными инфекциями в зависимости от клинической картины основного заболевания, возраста, особенностей преморбидного фона детей, этиологии основного заболевания и фактора госпитализации.

3. Определить клинико-лабораторные особенности и разработать критерии диагностики синдрома «белого халата» у детей с острым респираторными инфекциями.

4. Сравнить клинико-лабораторную эффективность различных терапевтических методов к коррекции нейровегетативных нарушений при инфекционных инфекциях и синдроме «белого халата» (препарат, содержащий антитела к мозгоспецифическому белку S-100, аминокислота, убидекаренол) у детей при острых респираторных инфекциях и разработать оптимальный алгоритм их терапии.

Научная новизна исследования

Установлены неизвестные ранее данные по частоте развития нарушений нейровегетативного статуса при острых респираторных инфекциях различной этиологии у детей.

Установлены неизвестные ранее взаимосвязи между клиническими особенностями нарушений нейровегетативного статуса и этиологией ОРИ у детей. Разработаны диагностические подходы к раннему выявлению больных с нарушениями нейровегетативного статуса при острых респираторных инфекциях и доказана необходимость катamnестического наблюдения за данной группой детей.

Раскрыты неизвестные ранее аспекты клинических проявлений синдрома «белого халата» при острых респираторных инфекциях у детей, заключающиеся в развитии нарушений со стороны психоэмоциональной сферы и сердечно - сосудистой системы. Разработан алгоритм активного диагностического поиска пациентов с высоким риском развития «синдрома белого халата».

Сформулирована и научно обоснована новая научная концепция терапевтических подходов к коррекции нарушений нейровегетативного статуса и синдрома «белого халата» при острых респираторных инфекциях у детей.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Разработана и внедрена новая система практических рекомендаций по диагностике нарушений нейровегетативного статуса и синдрома «белого халата» у детей при острых респираторных инфекциях, что позволяет выделить группу риска пациентов, нуждающихся в терапевтической коррекции и катamnестическом наблюдении.

На основании полученных клинических данных об эффективности современных подходов к терапии нарушений нейровегетативного статуса и синдрома «белого халата» у детей при острых респираторных инфекциях обоснован с позиций доказательной медицины и внедрен в практику новый алгоритм комплексной терапии.

Методология и методы исследования

Методологически диссертационная работа спланирована согласно поставленной цели исследования и включает последовательное применение методов научного познания с целью решения поставленных задач.

Исследование включает в себя анализ эпидемиологических и клинических особенностей нарушений нейровегетативного статуса и синдрома «белого халата» и выполнено по принципу сплошного скрининга, дизайн клинических исследований представляет собой сравнительный открытый рандомизированный характер с применением клинических, лабораторных, инструментальных, аналитических и статистических методов исследования.

Положения выносимые на защиту

1. Нарушения нейровегетативного статуса при ОРИ отмечаются у 62,5% пациентов. В возрасте от 3 до 7 лет нарушения нейровегетативного статуса чаще диагностируются при хламидийной и микоплазменной инфекциях ($69,8 \pm 7,0\%$), а у пациентов возрастной категории 8-14 лет - при бактериальной ($71,1 \pm 7,4\%$), хламидийной и микоплазменной инфекциях ($75,0 \pm 9,7\%$).

2. Клинические проявления нарушений нейровегетативного статуса при ОРИ у детей определяются этиологическим фактором и характеризуются большей выраженностью при ОРИ хламидийной и микоплазменной этиологии, чем при инфекциях бактериальной и вирусно-бактериальной этиологии.

3. Для алгоритма диагностики синдрома «белого халата» наиболее клинически значимыми являются: оценка состояния ССС (ЧСС, АД, жалобы на боли и перебои в области сердца, показатели ЭКГ, Холтеровского мониторирования: показатели спектрального анализа ВСР: TF VLF, LF, HF, соотношение LF/HF, увеличение амплитуды зубца R после физической нагрузки в левых грудных отведениях), проведение тестов на выявление эмоциональной лабильности, повышенной тревожности.

4. Факторами риска развития синдрома «белого халата» у детей являются данные анамнеза (острая асфиксия в родах, кесарево сечение, наличие отягощенной наследственности (эндокринная патология), продолжительность заболевания более 8 суток, предшествующие госпитализации.

5. Препарат, содержащий антитела к мозгоспецифическому белку S-100 эффективен в коррекции нарушений нейровегетативного статуса, в том числе при синдроме «белого халата» у пациентов начиная с трех летнего возраста. Препарат аминокислоты показан для коррекции нарушений нейровегетативного статуса у подростков с цефалгиями. Препарат убидекаренон эффективен у пациентов при выявлении симптомов вегетативной дисфункции, сопровождающийся изменениями со стороны сердечно - сосудистой системы.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Степень достоверности результатов проведенного исследования определяется соответствием его критериям доказательной медицины, репрезентативностью выборок обследованных пациентов, достаточным объёмом проведенных наблюдений и использованием современных аналитических методов исследования. Примененные статистические методы адекватны поставленным задачам, а сформулированные положения, выводы и практические рекомендации аргументированы и логически вытекают из анализа полученных данных.

Разработанные в диссертации рекомендации были внедрены в лечебно-диагностический процесс Государственного бюджетного учреждения

здравоохранения Московской области «Мытищинская городская клиническая больница» (ГБУЗ МО «МГКБ») (главный врач В.А. Янин).

Материалы диссертации доложены и обсуждены на Ежегодных Всероссийских Конгрессах по инфекционным болезням с международным участием (2015, 2016, 2017), Всероссийской научно-практической конференция «Инфекционные болезни как междисциплинарная проблема — вчера, сегодня, завтра» (2015г.), V Всероссийской научно - практической конференции "Инфекционные болезни взрослых и детей: актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики" (2014 г.).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.01.09-инфекционные болезни. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 1, 2 и 3 паспорта специальности инфекционные болезни.

Публикации

Основные научные результаты по теме диссертации опубликованы в 9 печатных работах, в том числе в 5 журналах, рекомендованных ВАК для публикации основных научных результатов диссертаций.

Личное участие автора в получении результатов

Автором осуществлено планирование, организация и проведение исследований по всем разделам диссертации: отбор пациентов, динамическое наблюдение за пациентами, анализ данных клинического обследования, назначение и контроль терапии, забор биологического материала для исследования, проведение экспериментального исследования. Разработан алгоритм терапии. Подготовлены материалы для публикаций, в том числе в англоязычной литературе. Проведены обобщение, анализ и статистическая обработка полученных данных, сформулированы научные положения работы, выводы, практические рекомендации.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 258 страницах, включая список использованной литературы, написана по традиционному плану, содержит введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, главы собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций. Список литературы состоит из 348 источников, в том числе 193 иностранных. Работа иллюстрирована 146 таблицами, 20 рисунками, 2 схемами.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Общая характеристика исследуемых групп и дизайн исследования

В соответствии с поставленными задачами в исследование с февраля 2014г. по март 2017г. в ДНО (ПК) ГБУЗ МО «МГКБ» под наблюдением находилось 786 детей с острыми респираторными инфекциями, из них 497 детей с диагнозом острый бронхит и 289 детей с диагнозом острая внебольничная пневмония легкой и средней степени тяжести. Из 786 госпитализированных и обследованных детей у 492 детей (62,5%) было выявлены изменения нейровегетативного статуса.

Критериями включения пациентов в исследование были: наличие информированного согласия родителей/законных представителей пациента, наличие клинических признаков нарушений НВС, ОРИ нижних дыхательных путей. Критериями невключения пациентов в исследование были: наличие у пациентов коморбидной патологией ССС, онкологических заболеваний, сахарного диабета 1 типа, ВИЧ-инфекции, туберкулеза, ранее имевшиеся нарушения НВС.

Для решения второй задачи из 492 пациентов с нарушением НВС на фоне ОРИ были подробно обследованы 105 пациентов. Группа сравнения была представлена 69 больными с ОРИ без нарушения НВС. В группах сравнения у пациентов с нарушениями НВС и без таковых достоверно значимых отличий по полу и возрасту не отмечено.

Для решения третьей задачи из 492 пациентов с нарушением НВС на фоне ОРИ были подробно обследованы 69 детей. Всем детям был выставлен диагноз: «синдром белого халата» (СБХ). Критериями постановки диагноза было развитие нарушений НВС при взаимодействии с медицинским работником (измерение артериального давления, ЧСС, изменение влажности кожных покровов, эмоциональную лабильность, повышенную тревожность, показателей ВСР при проведении Холтеровского мониторирования ЭКГ, показателей ЭКГ в покое и при нагрузке) и их купирование при прекращении контакта. Достоверно чаще СБХ встречался в возрастной группе 8-14 лет.

Для решения четвертой задачи методом случайной выборки с использованием рандомизированных таблиц было проведено проспективное, рандомизированное исследование сравнительной эффективности препаратов: препарат, содержащий антитела к мозгоспецифическому белку S-100, аминокислота, убидекаренон.

В исследование было включено 105 детей (52 мальчика и 53 девочки), с подтвержденным клинически и инструментально диагнозом острой внебольничной пневмонией и острым бронхитом, среднетяжелой степени тяжести в возрасте от 3 до 17 лет, госпитализированных ГБУЗ МО «Мытищинская городская клиническая больница» (главный врач В.А. Янин).

Группа пациентов, получавших препарат, содержащий антитела к мозгоспецифическому белку S-100 в возрастной дозировке составляла 26 человек (24,8%), группа пациентов, получавших препарат аминокислота 28 больных (26,6%) и в терапии которых использовался убидекаренон – 25 детей (23,8%). В группу сравнения было включено 26 (24,8%) пациентов.

Методы исследования

Этиологическая диагностика заболевания проводилась с применением метода ПЦР (исследование мазков и/или отделяемого слизистой полости рта, носа, мокроты); ИФА: цитомегаловирусная (CMV), Эпштейна-Барр-вирусная инфекция, герпес-вирусы I, II, VI типов, хламидийная, микоплазменная инфекции (Центр молекулярной диагностики ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, заведующий Шипулин Г.А., при непосредственном участии главы референсного центра мониторинга респираторных заболеваний Яцышиной С.Б.). Инструментальные методы диагностики: рентгенография грудной клетки, электрокардиография (ЭКГ), функция внешнего дыхания по показаниям (ФВД), ультразвуковое исследование (УЗИ) – по показаниям на базе ГБУЗ МО «МКГБ», диагностическое отделение.

В ходе работы использовались следующие лабораторные методы обследования: клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, посев материала из зева на флору и чувствительность к препаратам (клинико-диагностическая лаборатория МБУЗ «МКГБ», заведующая Зубкова Н.В.). Проводился анализ первичной документации – историй развития ребенка и медицинских карт стационарного больного (жалобы, анамнез жизни, физическое развитие, анамнез заболевания, преморбидный фон, проводимая терапия в амбулаторных и

стационарных условиях). Данные анамнеза, клинического осмотра, результаты обследования фиксировались в специально разработанной карте.

Всем детям в динамике (при поступлении, при выписке, в катамнезе через 1 месяц) проводили комплексную оценку состояния вегетативной нервной системы с помощью таблиц А.М. Вейна, модифицированных для детей Н.А.Белоконь, вегетативного индекса Кердо, коэффициента Хильдебранта, клиностатического рефлекса Даниелополу, ортостатического рефлекса Превеля. Для определения состояния психоэмоциональной сферы использовали анкету-вопросник родителей, шкалу эмоционального состояния и определение уровня астении по Шац И.К.. Для оценки степени нарушения внимания и поведения у детей применяли таблицы Шульте и опросник родителей, самооценка уровня тревожности проводилась по методике Спилберга и Ханина. Оценка функционального состояния сердечно - сосудистой и вегетативной нервной системы (ВНС) включала проведение ЭКГ, Холтеровское мониторирование ЭКГ с анализом вариабельности сердечного ритма. Всем детям проводили измерение влажности кожных покровов в динамике для установления типа реакции вегетативной нервной системы с помощью аппарата SkinMoistureAnalyzer FCM-1.

Таким образом, объем исследования соответствует поставленным задачам, рандомизация пациентов носит случайный характер, все группы пациентов сопоставимы по основным характеристикам (пол, возраст, этиология заболевания, проводимая базисная терапия).

Методы статистической обработки

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью методов вариационной статистики на компьютере с использованием лицензионных программ средств Microsoft Excel. Статистический анализ включал в себя описательный анализ количественных и порядковых данных с расчетом значений среднего арифметического (M), стандартного отклонения (SD), ошибки среднего (m) для всех групп пациентов. Оценка качественных переменных проводилась путем расчета значений выборочной доли (W), ее стандартной ошибки (SE).

Сравнение достоверности различий количественных и порядковых переменных между группами проводили после проверки допущений для применения параметрического многофакторного одномерного дисперсионного анализа с последующим расчетом достигнутых уровней значимости по t -критериям для связанных и несвязанных выборок или непараметрическими критериями. Различия считались достоверными при $p < 0,05$, высоко достоверными – при $p < 0,01$ и $p < 0,001$, недостоверными – при $p > 0,05$. Сравнительный анализ качественных переменных проводился с помощью точного двухстороннего критерия Фишера для частот менее 5. Расчет показателей чувствительности и специфичности диагностических тестов осуществлялся по общепринятым формулам [А. Петри, 2003].

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ МЕСТО НАРУШЕНИЙ НЕЙРОВЕГЕТАТИВНОГО СТАТУСА ПРИ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЯХ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ У ДЕТЕЙ

В ходе исследования было установлено, нарушения НВС при ОРИ у детей отмечаются у 62,5% госпитализированных пациентов.

Было получено, что частота встречаемости нарушений НВС достоверно чаще в группе пациентов с ОРИ хламидийной и микоплазменной этиологией заболевания $69,8 \pm 7,0\%$ ($p < 0,01$), чем при вирусно-бактериальной и вирусной этиологии. В

возрастной группе 3-7 лет достоверно чаще встречаются нейровегетативные нарушения при заболеваниях нижних дыхательных путей, вызванных хламидийной и микоплазменной инфекциями $75,0 \pm 12,0\%$ ($p < 0,05$). Частота выявления нейровегетативных нарушений у пациентов возрастной категории 8-14 лет достоверно чаще при бактериальной $71,1 \pm 7,4\%$ ($p < 0,05$), хламидийной и микоплазменной этиологии заболевания $75,0 \pm 9,7\%$ ($p < 0,05$). Достоверно значимые различия по данным параметрам у пациентов в возрастной категории 15-17 лет не получены.

Оценка факторов риска развития у пациентов при хламидийной и микоплазменной инфекции показала наиболее высокие риски развития нарушений НВС: шансы их развития у больных с хламидийной и микоплазменной инфекциями в 5,2 раза выше (oddsratio 5,2, относительный риск 1,3), чем без таковой.

В группе пациентов с выявленными нарушениями НВС достоверно чаще встречается патология интра - и перинатального периода. Так, патология I триместра встречается у $74,3 \pm 4,3\%$ детей по сравнению с группой пациентов без нарушения НВС – у $33,3 \pm 5,7\%$ детей ($p < 0,01$), патология III триместра встречается у $53,3 \pm 4,9\%$ и $21,7 \pm 5,0\%$ детей ($p < 0,01$) в группе пациентов с нарушениями НВС и без нарушений ($p < 0,01$). Патология интранатального периода встречается у $43,8 \pm 4,8\%$ и $23,2 \pm 5,15\%$ пациентов в группах пациентов с нарушениями и без нарушений НВС соответственно ($p < 0,01$). Избыточная масса тела достоверно чаще зафиксирована в группе пациентов с нарушением НВС ($p < 0,01$). Отягощенная наследственность достоверно чаще отмечалась в группе пациентов с нарушениями НВС. Так, отягощенная наследственность по аллергической патологии в группе с нарушением НВС отмечалась у $13,3 \pm 3,0\%$ случаев и у $4,3 \pm 2,5\%$ пациентов в группе без нарушений НВС ($p < 0,01$). Отмечается отягощенная наследственность по заболеваниям ССС в группе с нарушением НВС у $17,1 \pm 3,7\%$ пациентов и у $7,2 \pm 3,1\%$ пациентов в группе без нарушений НВС ($p < 0,01$). Регистрировалась отягощенная наследственность по эндокринной патологии в группе с нарушением НВС у $14,3 \pm 3,4\%$ пациентов и $4,3 \pm 2,5\%$ пациентов в группе без нарушений НВС ($p < 0,01$). Дети с нарушением НВС госпитализированы в стационар на 8-9 сутки, дети без нарушений НВС госпитализированы на 3 сутки заболевания ($p < 0,01$). Достоверно чаще заболевание в группе детей с нарушением НВС имело подострое начало ($p < 0,01$). Длительность фебрильной температуры достоверно выше у детей с нарушением НВС ($p < 0,01$).

В группе пациентов с нарушением НВС во всех возрастных группах отмечалось достоверно значимое увеличение продолжительности заболевания. У детей возрастной категории 3-7 лет достоверно чаще отмечалось увеличение длительности кашля $8,84 \pm 0,65$ дня ($p < 0,01$) и явлений ринита $5,05 \pm 0,16$ дня ($p < 0,01$). В возрастной группе 8-14 лет также достоверно чаще фиксировалось удлинения кашлевого периода $8,82 \pm 0,88$ дня ($p < 0,01$) и выраженности явлений ринита $5,42 \pm 0,27$ дня ($p < 0,01$). В группе детей 15-17 лет достоверно чаще фиксировалось пролонгирование кашлевого периода $8,72 \pm 0,11$ дня ($p < 0,01$) и явлений ринита $5,0 \pm 0,50$ ($p < 0,05$).

Таким образом, нарушения НВС при ОРИ у детей представляют собой значимую проблему: у 62,5% детей, госпитализированных с ОРИ различной этиологии, были установлены нарушения НВС. Частота встречаемости нейровегетативных нарушений достоверно чаще при ОРИ хламидийной и микоплазменной этиологии, что наиболее актуально для пациентов в возрастной группе 3-7 лет. Факторами риска развития нарушений НВС являются наличие

патологии беременности и перинатального периода, отягощенная наследственность (аллергические заболевания, эндокринная патология). Течение ОРИ у пациентов с нарушениями НВС характеризовалось более длительным сохранением основных симптомов заболевания (кашель, ринит) и общим увеличением продолжительности заболевания, что имеет важное социальное значение.

ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЙ НЕЙРОВЕГЕТАТИВНОГО СТАТУСА У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМИ РЕСПИРАТОРНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ

Особенности нарушений нейровегетативного статуса у детей в острый период острых респираторных инфекций

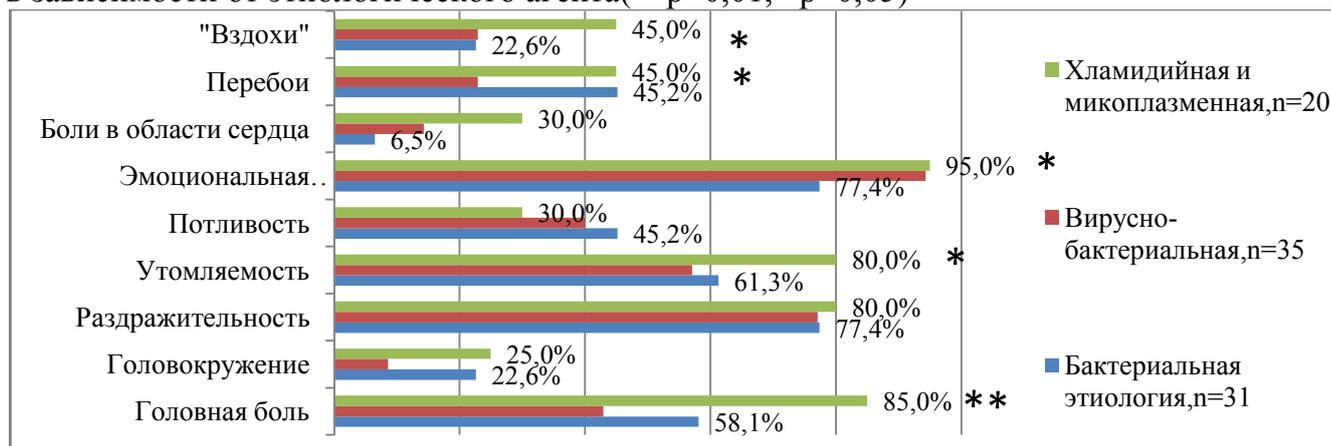
Особенности нарушений НВС у детей в острый период острых респираторных инфекций было изучены в ходе наблюдения за 105 детьми. Этиология ОРИ была установлена в 82,9% случаев, из них бактериальная этиология была определена в 29,5% случаев, вирусно-бактериальная в 33,3%, вирусная в 1%, неуточненная в 17,1%. У 19,0% пациентов была определена хламидийная и микоплазменная этиология ОРИ.

Пациенты были распределены на три группы по этиологии ОРИ: первая группа – дети с бактериальной этиологией ОРИ, вторая группа – с вирусно-бактериальной этиологией, третья группа – заболевания, вызванные хламидийной и микоплазменной этиологией.

В острый период заболевания, кроме жалоб, характерных для основного заболевания, пациенты с бактериальной этиологией заболевания предъявляли следующие жалобы: так, наиболее часто отмечалась эмоциональная лабильность $77,4 \pm 7,5\%$ и раздражительность $77,4 \pm 7,5\%$, повышенная утомляемость $61,3 \pm 8,7\%$. Головная боль встречалась в $58,1 \pm 8,9\%$ случаев, головокружение в $22,6 \pm 7,5\%$, боли в области сердца $22,6 \pm 4,4\%$ случаев. Головная боль, как правило, носила диффузный характер у старших детей в лобно-височной области, не сопровождалась тошнотой или рвотой. У $12,9 \pm 6,0\%$ детей с бактериальной этиологией заболевания в острый заболевания головная боль сочеталась с головокружениями и достоверно не отличался от частоты встречаемости в группе детей с вирусно-бактериальной этиологией заболевания ($11,4 \pm 4,5,4\%$).

В группе пациентов с ОРИ вирусно-бактериальной этиологии заболевания эмоциональная лабильность встречалась в $94,3 \pm 3,9\%$ и раздражительность $77,1 \pm 7,1\%$, повышенная утомляемость $57,1 \pm 8,4\%$. Головная боль встречалась в $42,9 \pm 8,4\%$ случаев, головокружение в $8,6 \pm 4,7\%$, боли в области сердца в $14,3 \pm 5,9\%$, перебои в области сердца в $22,9 \pm 7,1\%$, неудовлетворенность вдоха в $22,9 \pm 7,1\%$, случаев. Головные боли беспокоили в лобно-височных областях или носили диффузный характер, усиливающиеся преимущественно в вечернее время. Головная боль достоверно чаще встречалась при заболеваниях, вызванных хламидийной и микоплазменной этиологии, чем при бактериальной ($p < 0,05$) и при вирусно-бактериальной этиологии ($p < 0,01$) заболеваний. Эмоциональная лабильность достоверно чаще встречается при вирусно-бактериальной этиологии ($p < 0,01$) и заболеваниях, вызванных хламидийной и микоплазменной этиологии ($p < 0,01$). Перебои в области сердца достоверно чаще встречались в группе заболеваний, вызванных бактериальным агентом ($p < 0,01$) (рис.1).

Рисунок 1. Частота клинических проявлений нарушений НВС у детей при ОРВИ в зависимости от этиологического агента (**p<0,01, *p<0,05)



В группе заболеваний, вызванных хламидийной и микоплазменной этиологии, выявлены достоверно значимые отличия в проявлении выраженных симптомов астении по сравнению с вирусно-бактериальной этиологии заболеваний ($p<0,01$).

Средние значения показателя индекса Кердо, что характеризует системную дистонию, составляют в группе ОРВИ бактериальной этиологии $18,31\pm 3,91\%$, в группе вирусно-бактериальной этиологии – $23,97\pm 3,93\%$, в группе заболеваний, вызванных хламидийной и микоплазменной этиологии – $22,37\pm 5,12\%$, что свидетельствует о превалировании симпатических влияний на организм.

При анализе тестирования по таблицам Шульте (оценка внимания у детей с 7 лет), отмечаются достоверные различия по эффективности работы (выраженную в баллах), степени вработываемости и психической устойчивости между пациентами из группы бактериальной этиологии и группы заболеваний, вызванных хламидийной и микоплазменной этиологии по отношению к вирусно-бактериальной этиологии (табл. 1).

Таблица 1. Сравнительный анализ. Оценка внимания. Таблица Шульте. Острый период ОРВИ

Таблица Шульте Острый период ОРВИ	Бактериальная этиология	Вирусно- бактериальная	Хламидийная и микоплазменная	Достоверность		
	1, n=27	2, n=14	3, n=14	1..2	1..3	2..3
	Абс.	Абс.	Абс.			
Эффективность работы (баллы)	$2,96\pm 0,26$	$1,92\pm 0,35$	$3,0\pm 0,41$	$p<0,01$	$p>0,05$	$p<0,05$
Степень вработываемости	$1,02\pm 0,03$	$0,96\pm 0,03$	$1,03\pm 0,02$	$p<0,05$	$p>0,05$	$p<0,05$
Психическая устойчивость	$1,02\pm 0,03$	$1,02\pm 0,03$	$1,16\pm 0,08$	$p>0,05$	$p<0,01$	$p<0,05$

Оценка состояния слуховой памяти на слова, утомляемости, активности внимания, запоминания, сохранения, воспроизведения проводилась с помощью методики 10 слов А.Р. Лурия. В исследование включались дети от 7 лет. Успешно справились с заданием $33,3\pm 9,6\%$ детей в группе бактериальной этиологии заболевания, $40,0\pm 12,6\%$ детей в группе вирусно-бактериальной этиологии заболевания и $26,7\pm 11,4\%$ детей в группе заболеваний, вызванных хламидийной и микоплазменной этиологией, которым для воспроизведения слов потребовалось 1-2 повторения. Отмечено, что для воспроизведения полного списка слов в группе бактериальной этиологии заболевания $54,2\pm 10,2\%$ детей потребовалось 3-4 повторения, что достоверно отличается от показателей в группе вирусно-

бактериальной этиологии заболевания $13,3\pm 8,8\%$ ($p<0,01$). В группе заболеваний, вызванных хламидийной и микоплазменной этиологией, для воспроизведения полного списка слов потребовалось 3-4 повторения $66,7\pm 12,2\%$ детей, что также достоверно отличается от показателей в группе вирусно-бактериальной этиологии заболевания ($p<0,01$).

Используя шкалу тревожности выявили, что показатели ситуационной тревожности в группе бактериальной этиологии составляет $2,19\pm 0,07$ балла, что достоверно выше чем в группе вирусно-бактериальной этиологии - $2,03\pm 0,12$ ($p<0,05$), в группе заболеваний, вызванных хламидийной и микоплазменной этиологии показатели ситуационной тревожности достоверно отличны от показателей в группе вирусно-бактериальной этиологии - $2,25\pm 0,09$ ($p<0,05$). Средний уровень ситуационной тревожности достоверно чаще встречается в группах пациентов с бактериальной этиологией заболевания и заболеваниях, вызванных хламидийной и микоплазменной этиологией ($p<0,05$ и $p<0,01$ соответственно) чем при вирусно-бактериальных заболеваниях. Низкий уровень ситуационной тревожности достоверно чаще отмечается у пациентов с вирусно-бактериальной этиологией заболевания ($p<0,05$).

По данным спектрального анализа у обследуемых пациентов бактериальной и хламидийной и микоплазменной этиологии достоверно преобладают волны очень низкочастотного диапазона (VLF), что отражает активность центральных эрготропных и гуморально-метаболических механизмов регуляции сердечного ритма при ОРИ у детей (табл. 2). В процентном соотношении характерно преимущественные колебания ВСР в диапазоне очень низкочастотного компонента (VLF %), что характеризует гипердаптивную реакцию детского организма, развивающуюся в ответ на развитие ОРИ.

Таблица 2. Сравнительная характеристика показателей спектрального анализа variability сердечного ритма у детей в острый период в зависимости от этиологии по отношению к верхней границе возрастных норм (с учетом пола и возраста)

	Бактериальная этиология, n=20	Вирусно-бактериальная этиология, n=22	Хламидийная и микоплазменная этиология, n=12	Достоверность		
				1..2	1..3	2..3
VLF, мс ²	3222,0±360,11	3045,227±416,97	2904,533±283,55	p<0,05	p>0,05	p<0,05
LF, мс ²	3679,84±1184,02	2973,709±570,71	3926,108±1963,34	p>0,05	p>0,05	p>0,05
HF, мс ²	2430,615±462,52	2599,082±590,89	1828,583±584,58	p>0,05	p>0,05	p>0,05
LF/HF	2,64±0,21	2,20±0,18	2,72±0,32	p>0,05	p<0,05	p>0,05

Таким образом, клинические особенности нарушений НВС при ОРИ у детей определяются этиологией: для ОРИ хламидийной и микоплазменной этиологии характерны головная боль, утомляемость, раздражительность, синдром дефицита внимания), для ОРИ бактериальной этиологии – изменения со стороны сердечно-сосудистой системы (перебои в области сердца). Общим для ОРИ бактериальной, хламидийной и микоплазменной этиологии было развитие выраженного астенического синдрома.

Особенности нейровегетативных изменений при синдроме «белого халата» у детей при острых респираторных инфекциях

Следует отметить, что до настоящего времени под термином синдром «белого халата» (СБХ) ряд авторов рассматривали только реакцию пациента на любые медицинские вмешательства в виде повышения артериального давления. Однако в клинической практике отмечается целый спектр вегетативных, эмоциональных, психических реакций и когнитивных расстройств (снижение внимания, мышления, поведенческие реакции) у пациентов при обращении за медицинской помощью.

Были изучены показатели спектрального анализа вариабельности сердечного ритма в начале исследования, через 1 час от начала исследования и в конце 24-х часового исследования. Были получены достоверно значимые отличия в показателях VLF, LF в начале и конце исследования (в момент проведения медицинской манипуляции) по сравнению с показателями спустя 1 час от начала исследования (не проводились какие-либо медицинские вмешательства). Эти данные позволили выделить группу пациентов с проявлениями СБХ (табл. 3).

Таблица 3. Показатели спектрального анализа в зависимости от времени исследования.

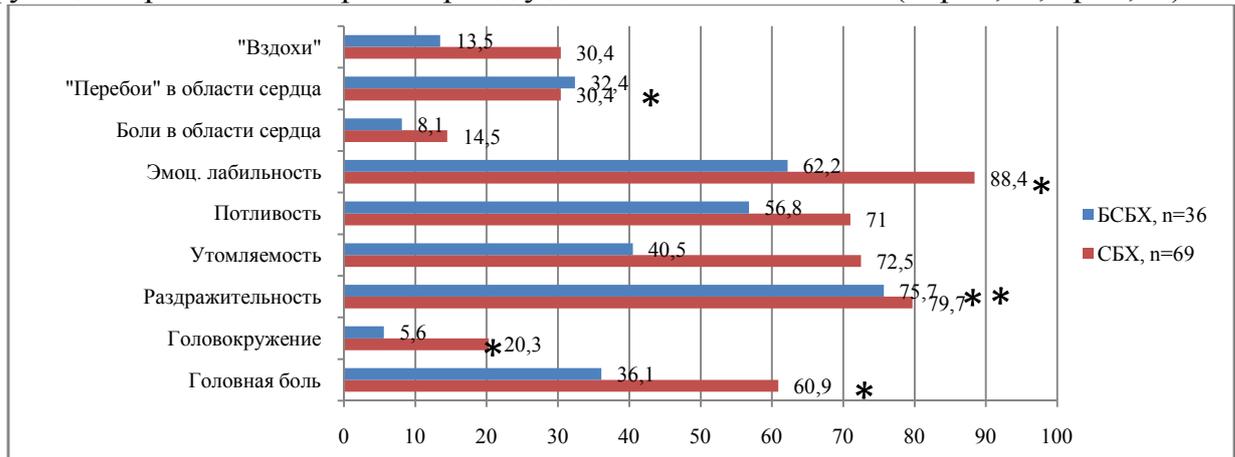
Показатели спектрального анализа вариабельности сердечного ритма		Начало исследования	Через 1 час от начала исследования	Конец исследования	Достоверность		
					1	2	3
СБХ, n=69	VLF, мс2	3146,098±570,12	1384,763±254,88	4651,943±811,78	p<0,05	p>0,05	p<0,01
	LF, мс2	2098,790±408,54	1184,227±214,80	3493,979±851,04	p<0,05	p>0,05	p<0,05
	HF, мс2	1103,122±205,79	566,959±179,82	2644,665±699,11	p<0,05	p<0,05	p<0,05
БСБХ, n=36	VLF, мс2	1728,387±174,17	2133,099±315,26	1650,748±198,29	p>0,05	p>0,05	p>0,05
	LF, мс2	1495,812±245,87	1811,309±343,47	1385,075±219,58	p>0,05	p>0,05	p>0,05
	HF, мс2	799,109±190,44	860,721±207,76	903,084±231,27	p>0,05	p>0,05	p>0,05

СБХ у детей с нарушениями НВС достоверно чаще встречался в возрастной группе 8-14 лет - у 56,5±6,0% (p<0,01). Был проанализирован ante- и интранатальный период у обследуемых детей. Отмечено, что в группе СБХ в 33,3±5,7% случаев родоразрешение проводилось методом кесарева сечения, что достоверно отличается от показателей группы БСБХ 11,1±5,2% (p<0,05), в 33,3±5,7% случаев в группе СБХ имела интранатальная асфиксия плода, что также имеет достоверно значимые отличия от показателей группы БСБХ (p<0,05). Получены достоверно значимые различия в показателях отягощенной наследственности в группе СБХ по сахарному диабету (СД) 7,2±3,1% (p<0,05) и эндокринной патологии 5,8±2,8% (p<0,05). Давность заболевания составляла в группе СБХ 8,78±0,82 дней, в группе БСБХ 7,5±0,78 дня, что достоверно различимо (p<0,05).

Следует отметить, что в группе СБХ 13 детей (18,8±4,7%) за последние 3-6 месяцев были госпитализированы в стационары круглосуточного пребывания с заболеваниями, не связанными с ОРЗ дыхательных путей (аллергическая реакция, хирургический профиль, у 4-х проведена аденотомия), что достоверно отличается от показателей группы БСБХ -2 человека (5,6±3,8%) (p<0,05). В нозологической структуре в возрастной категории 8-14 лет у детей с СБХ достоверно чаще встречалась пневмония, дыхательная недостаточность, плеврит, анемия. У детей 3-7 лет с СБХ достоверно чаще встречалась анемия.

В острый период заболевания, кроме жалоб, характерных для основного заболевания, у пациентов с СБХ в возрастной достоверно чаще отмечалась головная боль, которая беспокоила в лобно-височных областях или носила диффузный характер, усиливающаяся преимущественно в вечернее время; головокружение, как следствие цереброваскулярных расстройств, неудовлетворенность «вздохом» достоверно чаще отмечалось в группе СБХ, повышенная утомляемость достоверно чаще беспокоила пациентов с СБХ. При СБХ достоверно чаще регистрировались жалобы на раздражительность, эмоциональную лабильность, ощущение «перебоев в области сердца» (рис. 2).

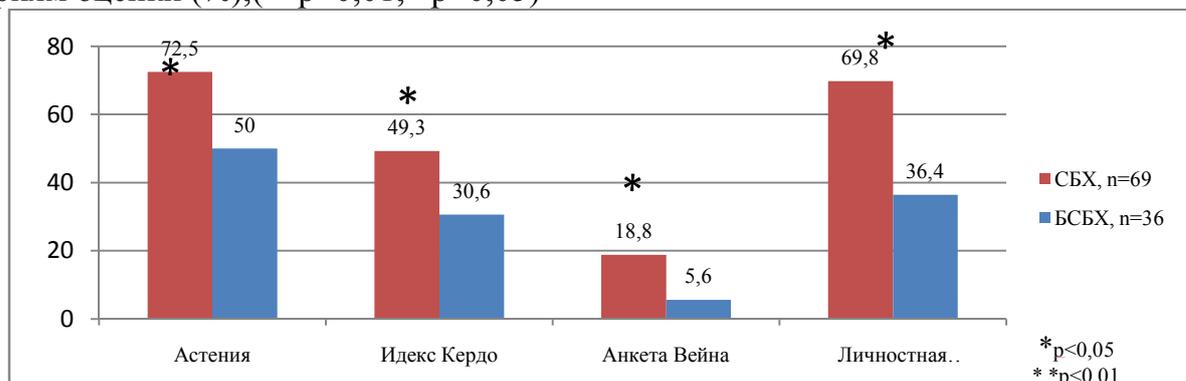
Рисунок 2. Частота(%) клинических проявлений синдрома вегетативной дисфункции при ОРИ в острый период у детей с СБХ и без СБХ(**p<0,01, *p<0,05)



Проявление астенического синдрома оценивали по шкале Шац. В первой группе средние значения в острый период были равны $9,1 \pm 0,57$ баллов, во второй – $7,40 \pm 0,40$ ($p < 0,01$). В группе детей с проявлением СБХ в $73,9 \pm 5,3\%$ случаев отмечается реакция астении, в группе детей БСБХ астения регистрируется у $47,29 \pm 8,3\%$ детей. Следует отметить, что астения достоверно чаще отмечалась в группе детей с СБХ ($p < 0,05$). При анализе тестирования по таблицам Шульте (оценка внимания у детей с 7 лет) время, затраченное на выполнение задания в острый период, в группе СБХ составило $56,98 \pm 3,05$ сек, в группе БСБХ – $53,11 \pm 4,14$ ($p < 0,01$). Значение показателя степени вработываемости (СВ) в группе СБХ достоверно выше, чем в группе БСБХ, и составляет $0,93 \pm 0,03$ по сравнению с $1,02 \pm 0,04$ ($p < 0,01$).

Используя различные методики оценки нарушений НВС у детей при СБХ выявлены достоверно значимые отличия по сравнению с показателями у детей без СБХ (рис. 3).

Рисунок 3. Характеристика нарушений НВС у детей с СБХ по разным критериям оценки (%), (**p<0,01, *p<0,05)



При спектральном анализе у пациентов рассчитывались спектральная мощность в диапазоне до 0,04 Гц (VLF, мс², очень низкочастотный диапазон); 0,04-0,15 Гц (LF, мс², низкочастотный диапазон); 0,15-0,4Гц (HF, мс², высокочастотный диапазон) и соотношение мощностей LF/HF. При анализе ВСП у детей с СБХ и БСБХ получены достоверно значимые различия показателя спектрального анализа VLF, мс²; LF, мс² (табл. 4).

Таблица 4. Сравнительный анализ variability сердечного ритма

Показатели спектрального анализа variability сердечного ритма	СБХ	БСБХ	Достоверность
VLF, мс ²	3517,457±383,37	2469,979±292,80	p<0,05
LF, мс ²	3372,327±557,65	2073,429±297,87	p<0,05
HF, мс ²	2954,177±487,36	2225,871±560,86	p>0,05

На ЭКГ регистрировались синусовая тахикардия, предсердный ритм, нарушение реполяризации, неполная блокада пучка Гиса. Следует отметить, что синусовая тахикардия достоверно чаще встречалась в группе СБХ, а синусовый нерегулярный ритм достоверно чаще встречалась у пациентов БСБХ. В группе пациентов с СБХ достоверно отмечается увеличение зубца R после физической нагрузки в левых грудных отведениях, что косвенно указывает на увеличение конечного систолического объема левого желудочка (p<0,05).

На основе проведенных исследований был разработан алгоритм диагностики синдрома «белого халата» у детей при острых респираторных инфекциях (схема 1), включающий оценку нарушений ЧСС, АД, жалоб, показатели психоэмоционального статуса пациента и спектрального анализа ВСП и ЭКГ (TF, VLF, LF, HF, соотношение LF/HF, изменения параметров ЭКГ в покое и при нагрузке (увеличение амплитуды зубца R после физической нагрузки в левых грудных отведениях), возникающие при контакте с медицинским персоналом, проведении медицинских манипуляций или при посещении лечебного учреждения.

Схема 1. Алгоритм диагностики синдрома «белого халата» при острых респираторных инфекциях у детей.

Этапы	Тактика обследования пациента	Значимые параметры	Параметры вспомогательные
I	Анализ жалоб пациента, возникающих при контакте с медицинским персоналом, проведением медицинских манипуляций, посещении лечебного учреждения	Жалобы на головную боль, боли в области сердца, ощущение перебоев в области сердца. Покраснение или бледность кожных покровов. Эмоциональная лабильность.	Повышенная утомляемость. Снижение аппетита.. Нарушения сна
II	Анализ факторов риска	Возрастная группа 8-14 лет. Патология интранатального периода (острая асфиксия в родах, кесарево сечение). Отягощенная наследственность (эндокринная патология). Затяжной характер заболевания. Наличие	Наличие коморбидной патологии

		предшествующих госпитализаций	
III	Проведение оценки физикальных данных	Повышение АД. Увеличение/снижение частоты ЧСС	Повышение влажности кожных покровов
IV	Проведение ЭКГ в покое и при нагрузке	Увеличение амплитуды зубца R после физической нагрузки в левых грудных отведениях. Синусовая тахикардия	
V	Оценка синдрома вегетативной дисфункции	Анализ вегетативной дисфункции с использованием таблицы Вейна (модифицированных для детей Н.А. Белоконов, 1987 г.). Оценка психической устойчивости по таблице Шульце (2002 г.). Оценка степени тревожности по тесту Спилберга (адаптированная на русском языке Ю.Л. Ханиным, 2002 г.)	Установление астенического синдрома по шкале Шац. Расчет индекса Кердо. Расчет индекса Хильдебранда. Диагностика синдрома дефицита внимания и гиперактивности у детей до 12 лет на основе анкеты SNAP-IV
VI	Проведение Холтеровского мониторирования	TF, VLF, LF, HF, соотношение LF/HF	NN, SDNNi

КЛИНИКО- ЛАБОРАТОРНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ К КОРРЕКЦИИ НЕЙРОВЕГЕТАВНЫХ НАРУШЕНИЙ И СИНДРОМА «БЕЛОГО ХАЛАТА» У ДЕТЕЙ ПРИ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЯХ
Клинико-лабораторная эффективность различных терапевтических подходов к коррекции нейровегетативных нарушений у детей при ОРВИ

Пациенты были рандомизированы случайным образом на четыре группы: первая, получавшие препарат, содержащий антитела к мозгоспецифическому белку S-100 – 26 человек (24,8%), вторая и третья группы: пациенты, которые получали терапию препаратом аминокислота и убидекарбон – соответственно 28 (27,6%) и 25 (23,8%) пациентов. Группа сравнения составляла 26 (24,8%) пациентов.

Были проведены осмотр и обследование пациентов в катамнезе через 1 месяц. На фоне терапии препаратом, содержащим антитела к мозгоспецифическому белку S-100 получены достоверно значимое снижение показателей: уменьшении жалоб на головокружение, повышенную утомляемость и раздражительность. При анализе клинических проявлений синдрома вегетативных дисфункций в первой группе и группе сравнения получены достоверно значимые показатели в виде уменьшения раздражительности и уменьшения проявлений эмоциональной лабильности (рис.4,5).

Рисунок 4. Клиническая эффективность терапии нейровегетативных нарушений на фоне терапии препаратом, содержащим антитела к мозгоспецифическому белку S-100. Острый период и катамнез через 1 месяц (**p<0,01, *p<0,05)

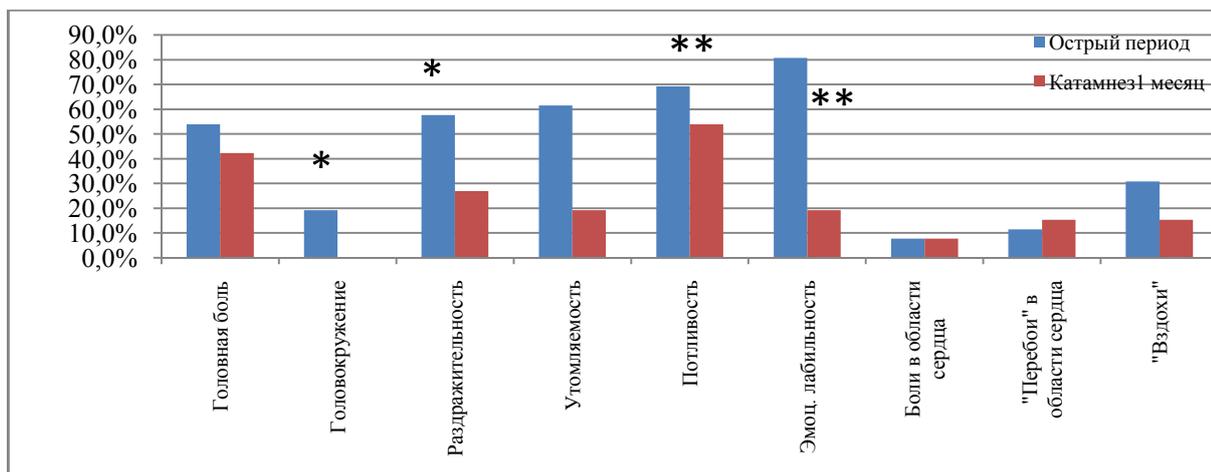
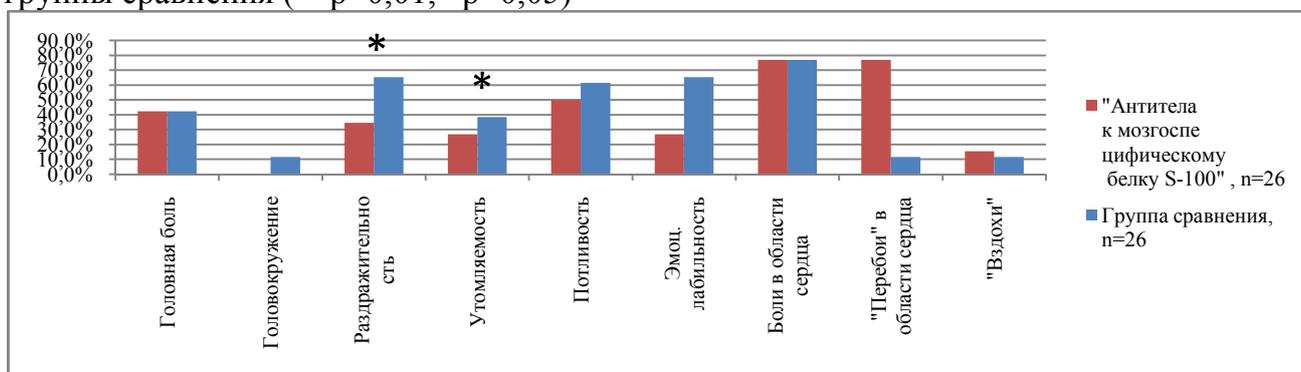


Рисунок 5. Клинические проявления вегетативных изменений на фоне терапии препаратом, содержащим антитела к мозгоспецифическому белку S-100 и группы сравнения (** $p < 0,01$, * $p < 0,05$)



В группе пациентов, получавших терапию препаратом аминокислотами, получены достоверно значимые отличия в катамнезе через 1 месяц в виде уменьшения раздражительности, эмоциональной лабильности и утомляемости. При анализе клинических проявлений синдрома вегетативных дисфункций во второй группе и группе сравнения получены достоверно значимые показатели в виде уменьшения раздражительности и уменьшению проявлений эмоциональной лабильности (рис 6,7).

Рисунок 6. Клинические проявления вегетативных изменений на фоне терапии препаратом аминокислотами (** $p < 0,01$, * $p < 0,05$)

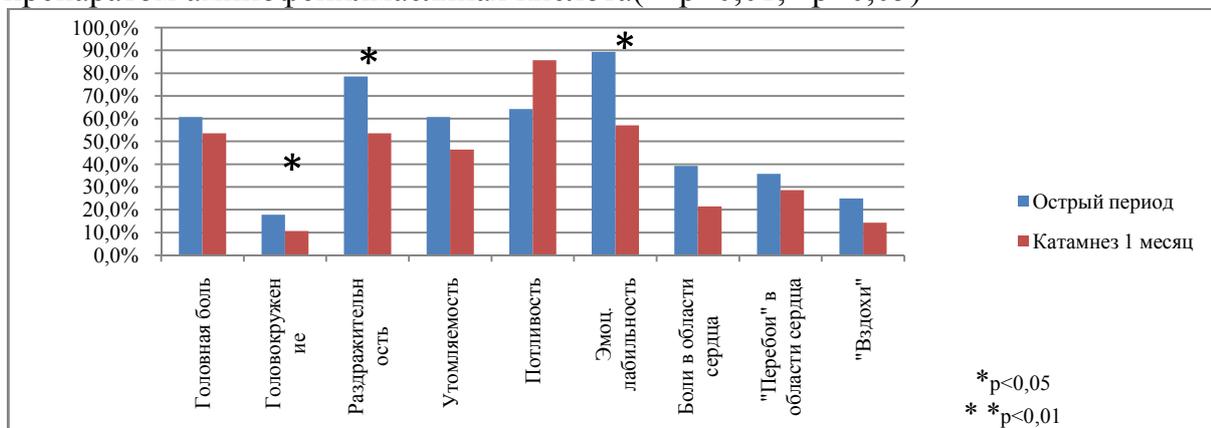
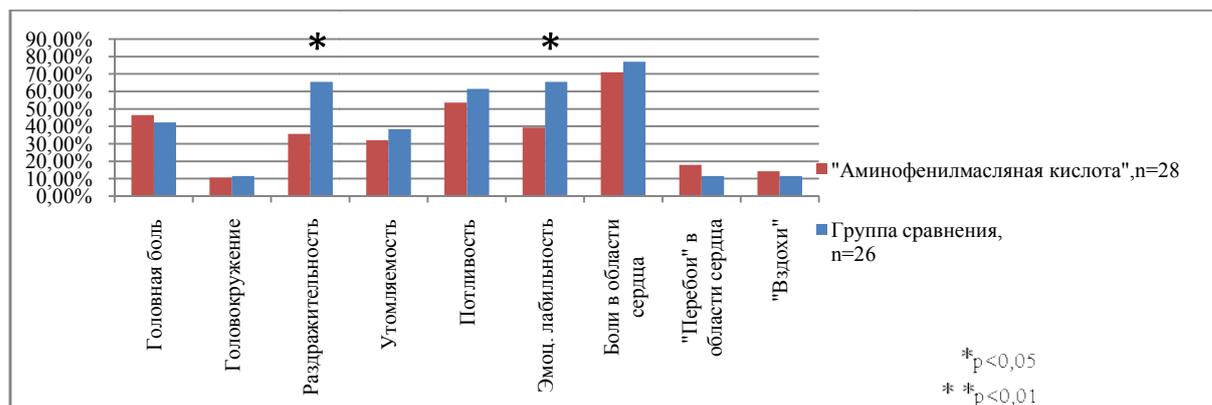
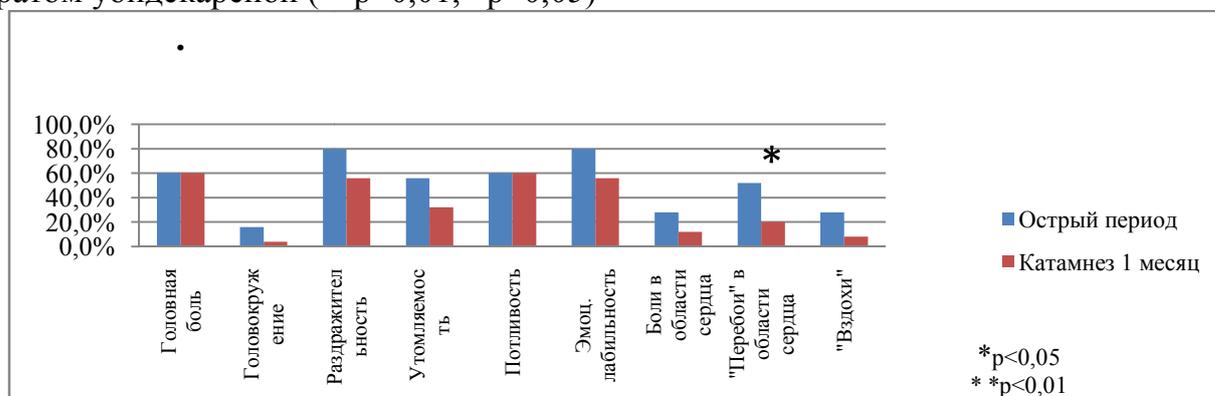


Рисунок 7. Клинические проявления вегетативных изменений на фоне терапии препаратом аминокислотами и группы сравнения (** $p < 0,01$, * $p < 0,05$)



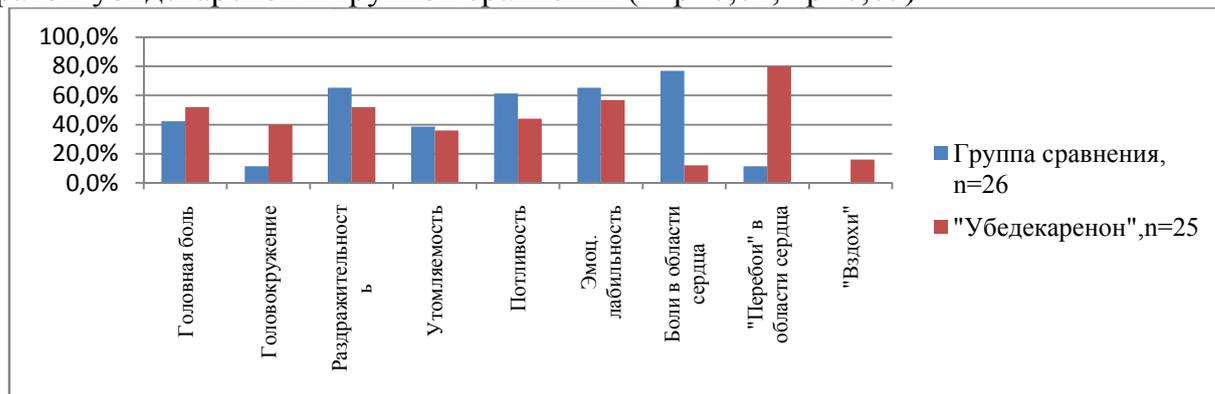
В группе пациентов, получавших терапию препаратом убидекаренон получены достоверно значимые отличия в анамнезе через 1 месяц в виде уменьшения ощущений «перебоев в области сердца» (рис. 8).

Рисунок 8. Клинические проявления вегетативных изменений на фоне терапии препаратом убидекаренон (** $p < 0,01$, * $p < 0,05$)



При анализе клинических проявлений синдрома вегетативных дисфункций в третьей группе и группе сравнения достоверно значимых различий не получены (рис.9).

Рисунок 9. Клинические проявления вегетативных изменений на фоне терапии препаратом убидекаренон и группой сравнения (** $p < 0,01$, * $p < 0,05$)



В анамнезе через 1 месяц на фоне терапии препаратом, содержащим антитела к мозгоспецифическому белку S-100 достоверно ниже число пациентов с астенией $34,6 \pm 9,3\%$, чем в группе сравнения $61,5 \pm 9,5\%$ ($p < 0,05$). Во второй группе, получавших препарат аминокислоты показатели приближаются к достоверно значимым по сравнению с группой без терапевтической поддержки, в третьей группе пациентов, получавших препарат убидекаренон не получено достоверно значимое уменьшение выраженности астенического синдрома.

Используя шкалу тревожности, выявлено, что в острый период заболевания у детей достоверно значимых различий в числовом эквиваленте не выявлено, в катамнезе через 1 месяц получено достоверно значимые различия в уменьшении количества детей с ситуационной тревожностью в первой и второй группах и снижение числа детей с личностной тревожностью в первой группе. Во второй группе снижение числа детей с личностной тревожностью приближалось к достоверно значимому (табл 5).

Таблица 5. Уровень тревожности по шкале Спилберга

Острый период	Показатели	Препарат содержащий антитела к мозго специфическому белку S-100, n=11	Группа сравнения, n=13	Досто верность
	Ситуационная	2,10±0,38	2,3±0,10	p>0,05
	Личностная	2,04±0,10	2,14±0,11	p>0,05
		Препарат аминифенил масляная кислота, n=14	Группа сравнения, n=13	
	Ситуационная	2,22±0,10	2,3±0,10	p>0,05
	Личностная	2,15±10,19%	2,14±0,11%	p>0,05
		Препарат убидекаренон, n=14	Группа сравнения, n13	
	Ситуационная	2,16±0,1	2,3±0,10	p>0,05
	Личностная	2,09±0,09	2,14±0,11	p>0,05
Катамнез через 1 месяц		Препарат содержащий антитела к мозго специфическому белку S-100, n=11	Группа сравнения, n=13	Досто верность
	Ситуационная	1,95±0,09	2,16±0,07	p<0,05
	Личностная	1,76±0,11	2,019±0,07	p<0,05
		Препарат аминифенил масляная кислота, n=14	Группа сравнения, n=13	
	Ситуационная	2,02±0,06	2,16±0,07	p<0,05
	Личностная	1,91±0,06	2,019±0,07	p>0,05
		Препарат убидекаренон, n=14	Группа сравнения, n=13	
	Ситуационная	2,09±0,07%	2,16±0,07	p>0,05

Была проанализирована эффективность препарата, содержащий антитела к мозгоспецифическому белку S-100 и препарата аминифенилмасляная кислота в группах 3-9 лет и 10-17 лет. Обе группы были сопоставимы по половозрастному составу. В ходе исследования, в группе детей от 3-9 лет, получавших препарат, содержащий антитела к мозгоспецифическому белку S-100 в катамнезе через 1 месяц достоверно реже отмечалась эмоциональная лабильность (p<0,05) (рисунок 10). В группе пациентов от 10-17 лет, получавших препарат аминифенилмасляная кислота в катамнезе через 1 месяц достоверно реже отмечалась головная боль (p<0,05) (рис. 11).

На фоне терапии препаратом, содержащим антитела к мозгоспецифическому белку S-100 в катамнезе через 1 месяц получено достоверно значимое уменьшение таких симптомов, как головокружение (p<0,05), повышенная раздражительность (p<0,01), эмоциональная лабильность (p<0,01).

Рисунок 10. Клинические проявления синдрома вегетативной дисфункции в катамнезе через 1 месяц на фоне терапии в возрастной категории 3 - 9 лет.

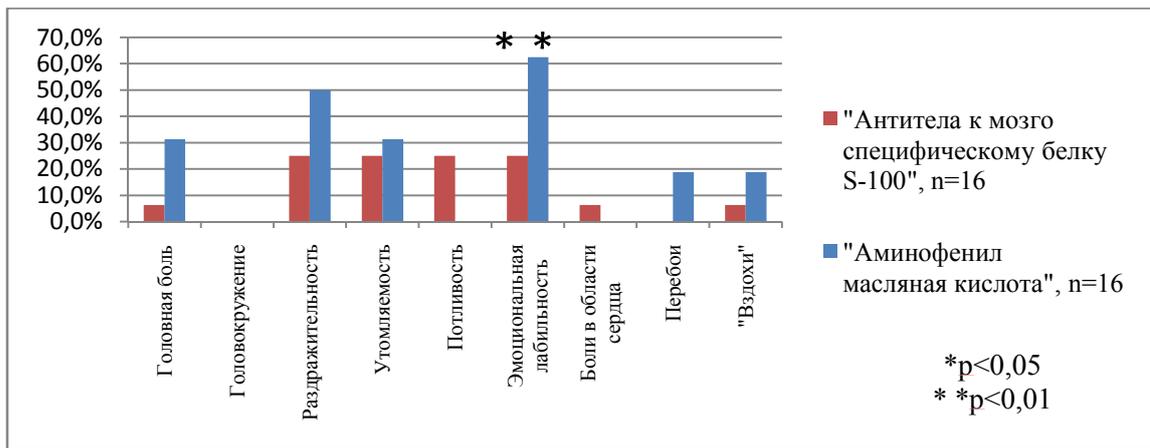
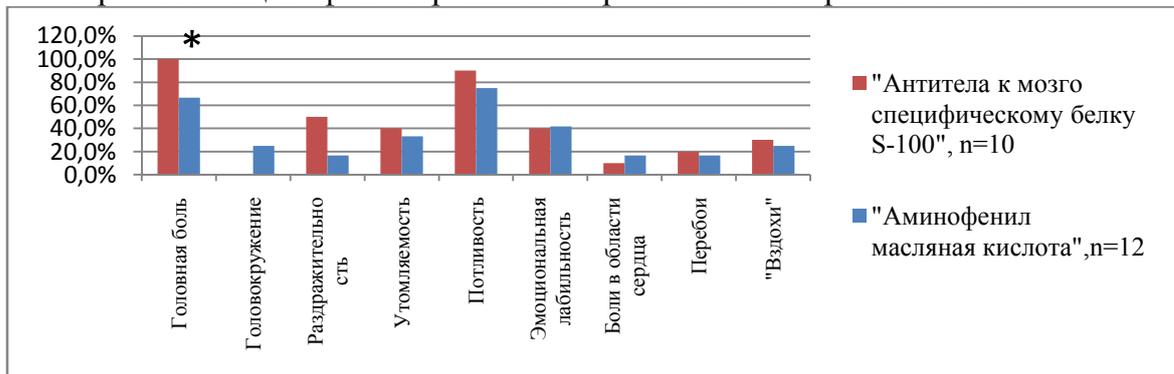


Рисунок 11. Клинические проявления синдрома вегетативной дисфункции в катмнезе через 1 месяц на фоне терапии в возрастной категории 10-17 лет



В группе пациентов с ОРИ с проявлением СБХ на фоне терапии препаратом, содержащим антитела к мозгоспецифическому белку S-100 в катмнезе через 1 месяц получено достоверно значимое уменьшение таких симптомов, как головокружение ($p<0,05$), повышенная раздражительность ($p<0,01$), эмоциональная лабильность ($p<0,01$). Отмечается достоверно значимое уменьшение выраженности клинических симптомов вегетативной дисфункции при ОРИ у детей с СБХ на фоне терапии препаратом аминофенилмасляная кислота: раздражительность ($p<0,05$), эмоциональная лабильность ($p<0,05$), «перебои в области сердца» ($p<0,05$). На фоне терапии препаратом убедикаренон достоверно значимых изменений клинических симптомов у пациентов с СБХ не получено.

При анализе степени выраженности астенического синдрома у детей с СБХ в острый период ОРИ и в катмнезе через 1 месяц достоверные различия в уменьшении проявлений астенического синдрома встречались только в группе пациентов на фоне терапии препаратом, содержащим антитела к мозгоспецифическому белку S-100 ($p<0,05$).

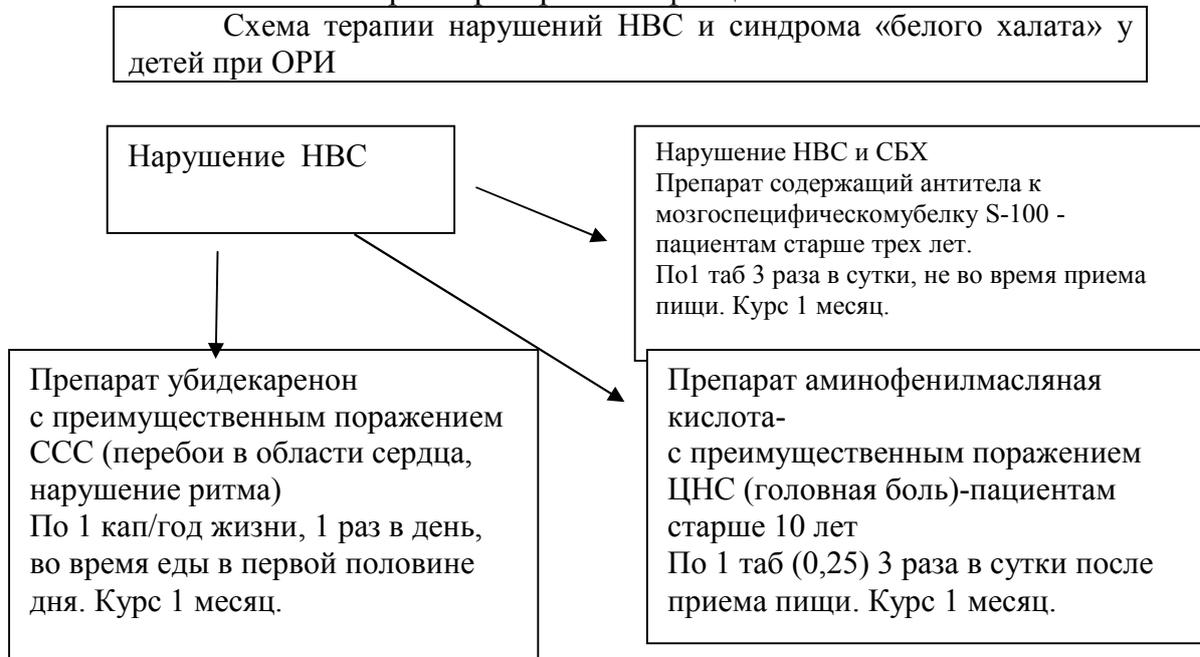
У пациентов с СБХ на фоне терапии препаратом, содержащим антитела к мозгоспецифическому белку S-100 средние значения ситуационной тревожности в острый период ОРИ составляет $2,93\pm 0,25$, что достоверно отличается от показателей данной группы в катмнезе через 1 месяц $1,97\pm 0,08$ ($p\leq 0,05$). Показатели личностной тревожности в этой группе в острый период ОРИ составляют $2,04\pm 0,08$, в катмнезе через 1 месяц $1,77\pm 0,06$ ($p<0,05$). Средний уровень ситуационной тревожности в группе пациентов с СБХ на фоне терапии препаратом аминофенилмасляная кислота в острый период ОРИ составляет $2,37\pm 0,07$, что достоверно отличается от показателей данной группы в катмнезе $2,1\pm 0,04$ ($p<0,05$). Показатели личностной тревожности в этой группе в острый период составляют $2,34\pm 0,09$, в катмнезе через 1 месяц $2,06\pm 0,09$ ($p<0,05$). Достоверно значимых изменений в показателях ситуационной и

личностной тревожности в катамнезе через 1 месяц в группе пациентов на фоне терапии препаратом убидекаренон и группе сравнения не получены.

Алгоритм терапии нейровегетативных нарушений у детей при острых респираторных инфекциях.

На основании поведенных исследований был разработан алгоритм терапии нейровегетативных нарушений у детей при острых респираторных инфекциях (схема 2).

Схема 2. Алгоритм терапии нейровегетативных нарушений у детей при острых респираторных инфекциях



ВЫВОДЫ

Нарушения нейровегетативного статуса при острых респираторных инфекциях отмечаются у 62,5% детей. При острых респираторных инфекциях хламидийной и микоплазменной этиологии шансы развития нарушений нейровегетативного статуса в 5,2 раза выше и являются наиболее высокими по сравнению с бактериальными (oddsratio 1,3), вирусными (oddsratio 0,1) и вирусно-бактериальными (oddsratio 0,3) инфекциями.

Клинические проявления нарушений нейровегетативного статуса при ОРИ у детей зависят от этиологии заболевания. При хламидийной и микоплазменной инфекциях регистрируются жалобы преимущественно нейровегетативного характера (головная боль, утомляемость, раздражительность, синдром дефицита внимания), при острых респираторных инфекциях бактериальной этиологии наиболее часто отмечаются изменения со стороны сердечно - сосудистой системы (перебои в области сердца). Эмоциональная лабильность характерна для острых респираторных инфекциях вирусно-бактериальной, хламидийной и микоплазменной этиологии. Астенический синдром, повышенная ситуационная тревожность, снижение психической устойчивости более выражены при острых респираторных инфекциях бактериальной, хламидийной и микоплазменной этиологии.

Критериями диагностики синдрома «белого халата» являются изменения ЧСС, повышение АД, жалобы на боли и перебои в области сердца, эмоциональная лабильность, тревожность, повышенная влажность кожных покровов, диагностически значимыми являются такие показатели спектрального анализа ВСР как, TF, VLF, LF, HF, соотношение LF/HF, изменения параметров ЭКГ в покое и при нагрузке (увеличение амплитуды зубца R после физической нагрузки в левых грудных

отведениях), возникающие при контакте с медицинским персоналом, проведении медицинских манипуляций или при посещении лечебного учреждения.

К группе риска по развитию синдрома «белого халата» относятся дети с патологией интранатального периода (острая асфиксия в родах, кесарево сечение), дети с отягощенной наследственностью (метаболический синдром), дети с продолжительной давностью заболевания, а также имевшие предшествующие госпитализации.

Назначения при нарушениях нейровегетативного статуса, особенно у детей с выраженными проявлениями эмоциональной лабильности, а также при синдроме «белого халата» препарата, содержащего антитела к мозгоспецифическому белку S-100, способствует более быстрому регрессу различных нарушений вегетативной дисфункции (купирование симптомов нарушений эмоциональной сферы, утомляемости, симпатикотонии, ситуационной тревожности, нарушений variability сердечного ритма, дисфункции ЖКТ, астенического синдрома, синдрома дефицита внимания) и является безопасным. У подростков при нарушении НВС при ярко выраженных жалобах на головную боль наиболее эффективен препарат аминокислоты фенилмасляная кислота. Для коррекции симптомов вегетативной дисфункции, сопровождающийся изменениями со стороны сердечно - сосудистой системы, показан препарат убедикаренон.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

В комплекс диагностических мероприятий для установления диагноза синдрома «белого халата» рекомендовано включать определение ЧСС, АД, проведение Холтеровского мониторирования ЭКГ (TF VLF, LF, HF, соотношение LF/HF), проведение анализа вегетативной дисфункции с использованием таблицы Вейна (модифицированных для детей Н.А. Белоконь, 1987 г.), психической устойчивости – таблицы Шульце (2002 г.), тревожности – тест Спилберга (адаптированная на русском языке Ю.Л. Ханиным, 2002 г.).

В стартовой терапии у пациентов старше 3 лет с нарушениями нейровегетативного статуса, а также при синдроме «белого халата» показано использование препарата, содержащего антитела к мозгоспецифическому белку S-100 в возрастных дозах курсом 30 дней. У пациентов подросткового возраста с симптомами нарушений нейровегетативного статуса, сопровождающихся выраженными цефалгиями, препаратом выбора является аминокислоты фенилмасляная кислота в возрастных дозах курсом 30 дней. В случае преобладания в клинической картине вегетативной дисфункции с поражением сердечно - сосудистой системы рекомендовано использование препарата убедикаренон в возрастных дозах курсом 30 дней.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Руженцова Т.А. Поражения миокарда на фоне острых инфекционных заболеваний у подростков / Руженцова Т.А., Горелов А.В., Попова Р.В., Хлыповка Ю.Н. // Лечащий врач. 2017. № 11. С. 46.*
2. Хлыповка Ю.Н. Нейровегетативная дисфункция в период напряжения адаптационно-компенсаторных реакций при острых респираторных инфекциях у детей и терапевтические подходы к ее коррекции / Хлыповка Ю.Н., Плоскирева А.А., Яцышина С.Б. // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2017. Т. 96. № 4. С. 28-34.*
3. Хлыповка Ю.Н. Эффективность метаболитной терапии нарушений нейровегетативного статуса у детей с острыми респираторными инфекциями /

Хлыповка Ю.Н., Плоскирева А.А., Руженцова Т.А., Нарциссов Я.Р., Максимова Л.Н. // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2017. №. - 4. С. 26-31.*

4. Хлыповка Ю.Н. Клинические особенности вегетативных нарушений у детей при острых респираторных инфекциях / Хлыповка Ю.Н., Плоскирева А.А. // Инфекционные болезни. 2016. Т. 14. №. - 2. С. 18-23.*

5. Хлыповка Ю.Н. Клинические особенности дисфункций вегетативной нервной системы и психоэмоционального статуса при острых респираторных инфекциях у детей / Хлыповка Ю.Н., Плоскирева А.А. // Инфекционные болезни. 2016. Т. 14. № S1. С. 296.*

6. Хлыповка Ю.Н. Клинические особенности дисфункций вегетативной нервной системы и психоэмоционального статуса при острых респираторных инфекциях у детей / Хлыповка Ю.Н., Плоскирева А.А. // В книге: Материалы VII Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием 2016. С. 296.

7. Хлыповка Ю.Н. Дисфункция вегетативной нервной системы и психоэмоционального статуса при острых пневмониях у детей / Хлыповка Ю.Н., Плоскирева А.А. // В книге: Материалы VII Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием 2015. С. 352.

8. Хлыповка Ю.Н. Клинические особенности синдрома белого халата у детей при острых респираторных инфекциях/ Хлыповка Ю.Н. // В книге: Материалы VI Всероссийской научно-практической конференции «Инфекционные болезни как междисциплинарная проблема — вчера, сегодня, завтра» Обнинск. - 2015г.

9. Хлыповка Ю.Н. Комплексная оценка нарушений нейровегетативной регуляции у детей с пневмониями в условиях стационара / Хлыповка Ю.Н., Плоскирева А.А.// В книге: Материалы V Всероссийской научно - практической конференции "Инфекционные болезни взрослых и детей: актуальные вопросы диагностики , лечения и профилактики" 2014.С. 184.

* - в журнале, поименованном в перечне ВАК, или приравненные к ним.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АВС - астеновегетативный синдром

БСБХ - без проявлений синдрома «белого халата»

ВНС - вегетативная нервная система

ВСП - вариабельность сердечного ритма

ОРВИ - острые респираторные вирусные инфекции

ОРИ - острые респираторные инфекции

СБХ - синдром «белого халата»

ССС - сердечно - сосудистая система

НВС - нарушение нейровегетативного статуса

LF (LowFrequency) - низкочастотные волны

SDNN - стандартное отклонение всех RR - интервалов

TF (TotalPower) – общая мощность спектра

VLF (VeryLowFrequency) - очень низкочастотный диапазон