

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ СВЕРХМАЛЫХ ДОЗ АФФИННО ОЧИЩЕННЫХ АНТИТЕЛ К БЕЛКУ S-100 У ДЕТЕЙ С ВЕГЕТАТИВНЫМ ДИСБАЛАНСОМ, ПЕРЕНЕСШИХ ОСТРЫЙ ОБСТРУКТИВНЫЙ БРОНХИТ

© И.М. Мельникова¹, Ю.Л. Мизерницкий², В.А. Павленко¹

¹ГБОУ ВПО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России;

²Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Контактная информация: E-mail: imyar@mail.ru – Мельникова Ирина Михайловна

Статья принята к печати 11.01.2016

Резюме. Большое значение в патогенезе острой бронхиальной обструкции, развитии неспецифической гиперреактивности бронхов принадлежит нейрогенным механизмам. Известно, что перинатальные поражения центральной нервной системы являются неблагоприятным фоном для развития острого обструктивного бронхита и бронхиальной астмы у детей. Имеющиеся данные о роли функционального состояния вегетативной нервной системы при бронхообструктивном синдроме немногочисленны и достаточно противоречивы, что требует дальнейших исследований, в том числе в плане выбора методов реабилитации. Целью данного исследования явилась оценка клинико-функциональной эффективности включения сверхмалых доз аффинно очищенных антител к белку S-100 в комплексную реабилитацию у детей раннего возраста, перенесших острый обструктивный бронхит на фоне перинатального поражения центральной нервной системы гипоксического генеза легкой степени тяжести. Наши данные свидетельствуют о том, что дополнительное включение сверхмалых доз аффинно очищенных антител к белку S-100 в комплекс оздоровления этих пациентов положительно влияет на вегетативный дисбаланс, вегетативный компонент бронхообструкции. В то же время применение коротким курсом (1 месяц) сверхмалых доз аффинно очищенных антител к белку S-100 не предупреждало возникновения повторных эпизодов острого обструктивного бронхита. Возможно, пациенты с повторными эпизодами бронхиальной обструкции в совокупности с выраженным функциональными нарушениями вегетативного статуса требуют более длительных курсов препарата, нормализующего деятельность ЦНС, что может оказаться полезным в комплексе реабилитации.

Ключевые слова: дети; острый обструктивный бронхит; перинатальное поражение ЦНС; реабилитация; сверхмалые дозы аффинно очищенных антител к белку S-100.

CLINICAL EFFICIENCY OF MIDGET DOSES OF THE AFFINE CLEARED ANTIBODIES TO S-100 PROTEIN AT THE CHILDREN WITH DYSFUNCTION OF AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM AND ACUTE OBSTRUCTIVE BRONCHITIS IN ANAMNESIS

© I.M. Melnikova¹, Yu.L. Mizernitskiy², V.A. Pavlenko¹

¹Yaroslavl State Medical University;

²Academician Yu.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

Contact Information: E-mail: imyar@mail.ru – Irina M. Melnikova

For citation: Pediatrician, 2016, vol. 7, No. 1, pp. 43–49

Accepted: 11.01.2016

Abstract. The importance in a pathogenesis of the wheezing and a development of a nonspecific bronchial hyperreactivity belongs to neurogenic mechanisms. It is known that perinatal damage of the central nervous system are an adverse background for a forwardness of acute wheezing and bronchial asthma at children. The available data on a role of a functional condition of autonomic nervous system at the wheezing aren't numerous and rather contradictory that demands further researches, including in respect of a choice of methods of the rehabilitation. The aim of our study was to determine of the clinical and functional efficiency of including of midget doses of the affine cleared antibodies to S-100 protein in complex

rehabilitation of the children of early age with wheezing, depending on the presence of mild severity of perinatal damage to the CNS hypoxic genesis. Our data showed that additional including of midget doses of the affine cleared antibodies to S-100 protein in a complex of rehabilitation of these patients a positive effect on the autonomic imbalance, vegetative component of the wheezing. At the same time, prescription by a short course (less 5 weeks) of midget doses of the affine cleared antibodies to S-100 protein didn't prevent emergence of episodes of the wheezing. Perhaps, patients with recurrent wheezing with the expressed functional disturbances of the autonomic nervous system, need longer courses of the this medicine that can be useful in a complex of rehabilitation.

Keywords: infants; wheezing; perinatal damage to the CNS; rehabilitation; midget doses of the affine cleared antibodies to S-100 protein.

Острый обструктивный бронхит (ООБ) у детей раннего возраста является одной из актуальных проблем педиатрии и детской пульмонологии. Это обусловлено его высокой распространенностью, часто тяжелым течением, осложнениями, трудностями дифференциальной диагностики [16, 18, 21]. Сохраняется много нерешенных и спорных вопросов с выбором методов реабилитации у детей, перенесших ООБ. Причины и патогенетические механизмы развития бронхиальной обструкции могут быть самыми разнообразными и зависят от возраста детей, от их анатомо-физиологических и иммунологических особенностей, течения антенатального и раннегопостнатального периодов [3, 4]. Согласно данным ряда исследований, более 80% всех случаев бронхиальной астмы имеют истоки в возрасте до 3 лет, проявляясь повторными эпизодами острого обструктивного бронхита на фоне ОРИ [15].

Большое значение в патогенезе острой бронхиальной обструкции, развитии неспецифической гиперреактивности бронхов принадлежит нейрогенным механизмам [10, 27]. Перинатальные поражения центральной нервной системы (ПП ЦНС) являются неблагоприятным фоном для раннего развития ООБ и бронхиальной астмы (БА) у детей [7, 13, 17, 26].

В последнее время уделяется большое внимание оценке состояния вегетативной нервной системы при бронхиальной обструкции, однако данные о функциональном состоянии вегетативного гомеостаза у пациентов с БА достаточно противоречивы, что связано, с одной стороны, со сложностями, возникающими при определении параметров вегетативной нервной системы, которые могут меняться у одного и того же больного в динамике заболевания, с другой — с различиями в методических подходах при изучении данной проблемы [2, 14, 28, 29, 34].

Рецепторный дисбаланс является предрасполагающим фактором манифестации БА у детей. В настоящее время имеется предположение о дефекте генного локуса, кодирующего $\beta 2$ -адренорецепторы. Неустойчивость регулирующих респираторный комплекс подкорковых и спинальных структур

мозга, вегетативной нервной системы, приводящая к функциональным нарушениям респираторной системы, в большинстве случаев является следствием патологии внутриутробного развития, перинатального поражения ЦНС. В развитии гиперреактивности бронхов большое значение придается как первичным (наследственным), так и вторичным паторецепторным (неймунным) механизмам в виде повышенной чувствительности ирритативных рецепторов бронхов (адренорецепторов, M2-ацетилхолиновых рецепторов и др.), что требует дальнейших исследований [12, 19].

С учетом современных данных о роли нейрогенных механизмов в развитии и течении респираторной патологии актуальным видится применение нейротропных препаратов с целью коррекции функционального состояния центральной нервной системы. Однако в данном направлении сохраняется целый ряд неизученных аспектов, что представляет перспективное научное направление.

Около полувека в клинической медицине применяются ноотропные препараты — вещества, влияющие на основные нейромедиаторные системы, метаболизм нейронов головного мозга, улучшающие мнестические функции, повышающие устойчивость ЦНС к повреждающим воздействиям [9].

В последние годы высокими темпами нарастает исследовательская деятельность, связанная с поиском и изучением механизма действия новых и уже имеющихся нейропротекторов. Эффект этих препаратов обусловлен комплексным взаимодействием различных биологических систем. Основное их действие связано с изменением метаболических, биоэнергетических процессов в нервной клетке, с повышением скорости обмена информационных макромолекул и активацией синтеза белка [6]. В связи с тем, что ЦНС является главным регулирующим звеном в организме, ноотропные препараты не только улучшают функционирование нервной системы, но и положительно влияют на течение различных соматических и аллергических заболеваний, а также на функциональное состояние иммунной системы [5, 23].

Использование нейроспецифических белков в качестве маркеров различных патологических изменений, происходящих в ЦНС, особенно у детей раннего возраста, стало перспективным направлением современной нейрофизиологии и медицины. Особый интерес представляет мозгоспецифический белок S-100, который участвует в базовых функциях, таких как генерация и проведение нервного импульса, деление и рост нейронов, энергетический обмен. Существующие антитела к этому белку регулируют обменные и информационные процессы в мозге, повышают активность стресслимитирующих систем, оказывая нейротрофическое действие, способствуют восстановлению процессов нейрональной пластичности [1, 25].

L.J. Van Eldik и др. (2003) описали двойственное действие белка S-100 на головной мозг. В развивающемся мозге и при активации глии в ответ на повреждение белок S-100 работает как нейротрофический, защитный фактор. При этом чрезмерная продукция белка S-100 активированной глией может обусловливать усиление воспаления и нейрональной дисфункции [33].

Особенности экспрессии мозгоспецифических белков у детей и возможность их использования для диагностики перинатальных поражений ЦНС представляют особый интерес. Так, при изучении динамики содержания белка S-100 у детей с ПП ЦНС отмечалось значительное увеличение его концентрации в первые 48 часов жизни, затем наблюдалось его постепенное снижение. Сохранение повышенной концентрации коррелирует с увеличением частоты формирования тяжелого ПП ЦНС и неблагоприятным неврологическим прогнозом [8]. Кроме того, при обследовании новорожденных с тяжелой перинатальной асфикссией выявлены чрезвычайно высокие концентрации S-100 в моче (до 28,4 мкг/л), при этом у здоровых новорожденных уровень данного показателя менее 1 мкг/л [32]. Однако, по мнению M. Hermann и др. (2000), протеин S-100 не может являться диагностическим опорным показателем церебральной ишемии, так как его повышение неспецифично и может отмечаться при повреждении мышечной, жировой, костной ткани [31].

В педиатрической практике предпочтение отдают препаратам, обладающим поливалентным терапевтическим действием и минимальными побочными эффектами. Одним из них является тенотен, который содержит сверхмалые дозы (СМД) аффинно очищенных антител к мозгоспецифическому белку S-100 (СМД антител к S-100) в гомеопатических разведениях [1]. Данные литературы свидетельствуют, что применение СМД антител к S-100 в комплексной терапии соматических забо-

леваний оптимизирует основную терапию и повышает качество жизни пациентов [11, 20, 22]. Однако научные исследования в этом направлении единичны и актуальны.

Целью нашего исследования явилась оценка клинико-функциональной эффективности включения сверхмалых доз антител к S-100 в комплексную терапию у детей раннего возраста, перенесших острую бронхиальную обструкцию на фоне перинатального поражения центральной нервной системы гипоксического (ПП ЦНС) генеза легкой степени тяжести.

В условиях стационара и поликлиники нами обследовано 52 пациента, перенесших 1–2 эпизода ОOB в возрасте от 28 до 36 месяцев и имевших в анамнезе перинатальное поражение центральной нервной системы гипоксического генеза легкой степени тяжести. В контрольную группу включено 74 практически здоровых ребенка, отнесенных ко 2-й группе здоровья, без отягощенного аллергоанамнеза и без ПП ЦНС, не болевших ОРИ в течение 1 месяца и более.

С учетом выявленных клинико-функциональных нарушений у детей, перенесших ОOB, таких как гиперактивное поведение, гипервозбудимость, расстройство вегетативной автономной нервной системы, что проявлялось выраженным преобладанием парасимпатического тонуса вегетативной нервной системы (при уровне SDNN выше 40,3 мс; RMSSD — выше 34,5 мс), высокой напряженностью вегетативных регуляторных механизмов (при уровне SI ниже 189,0 усл.ед.), в зависимости от вида реабилитации методом «копи-пара» (попарного отбора) пациенты были распределены на две сходные по клинике и возрасту группы. Группа А — 26 детей, получавших базисную реабилитацию (по показаниям гипоаллергенные быт и диета, массаж, общий оздоровительный комплекс лечебной физкультуры); группа Б — 26 детей, наряду с базисным оздоровлением получавших СМД антител к S-100 (тенотен детский) (по 1 таблетке 3 раза в день в течение 1 месяца). Все дети наблюдались в катамнезе в течение 12 месяцев.

Наряду с общеклиническими методами исследования (анамнез, осмотр, общий анализ крови, консультация в динамике неврологом, УЗИ головного мозга, допплерография головного мозга и др.), для определения функционального состояния вегетативной нервной системы в динамике наблюдения пациентам проводилась оценка вариабельности сердечного ритма с использованием кардиоритмографического комплекса «Кардиовизор-6 С» (ООО «Медицинские компьютерные системы», Россия); компьютерная бронхография (прибор бронхографический диагностический автоматизированный «Паттерн 01», МЭИ, Россия) с использо-

Таблица 1

Динамика клинической эффективности при различных комплексах реабилитации у детей, перенесших острый обструктивный бронхит на фоне ПП ЦНС (катамнез 12 месяцев)

Показатель	Группа А (n=26)		Группа Б (n=26)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Среднее количество перенесенных ОРИ за 12 месяцев	6,04±0,62	5,45±0,84	7,61±0,76*	5,33±0,68*
Средняя продолжительность ОРИ (дни)	10,95±0,76	11,5±0,91	11,85±1,02*	8,42±0,66*
Средняя продолжительность обструкции (дни)	3,26±0,30	3,26±0,34	2,77±0,14*	1,55±0,24*
Средняя продолжительность кашлевого синдрома (дни)	8,06±1,44	8,73±1,33	11,44±1,74*	6,44±1,13*

Достоверность различия показателей по критерию Вилкоксона в группах до и после лечения: * — $p < 0,05$

зованием лицевой маски. Исследование одобрено Этическим комитетом ЯГМУ. Родителями детей подписывалось информированное согласие на участие в данном исследовании.

В результате катамнестического наблюдения у детей группы Б после реабилитации с включением СМД антител к S-100 выявлено достоверное снижение частоты и продолжительности острых респираторных заболеваний (табл. 1). При этом улучшение общего состояния детей, выражющееся в уменьшении отрицательных эмоций, плаксивости, нормализации засыпания и сна, по данным анкетирования родителей, отмечено у 87% детей группы Б и только у 24% группы А.

У детей группы Б после комплексной реабилитации с включением СМД антител к S-100 выявлено снижение продолжительности бронхообструкции и кашлевого синдрома ($p < 0,05$) (см. табл. 1).

В динамике катамнестического наблюдения была проведена оценка параметров вариабельности сердечного ритма, в результате которой выявлено, что у детей после комплексной реабилитации с включением СМД антител к S-100 отмечалось достоверное улучшение деятельности вегетативной нервной системы. Так, у детей группы Б отмечалось смещение парасимпатического дисбаланса в сторону нормотонии, о чем свидетельствовало снижение уровня SDNN и RMSSD ($p < 0,05$), восстановление баланса между центральным и автономным контуром регуляции сердечного ритма в виде увеличения показателя SI и снижения уровня IC ($p < 0,05$). При этом у пациентов группы А в динамике отмечалось усиление ваготонии, о чем свидетельствовало повышение величины SDNN; RMSSD; pNN50, снижение показателя Amo ($p < 0,05$), нарастание реактивной напряженности вегетативной нервной системы, характеризующееся повышением уровня SI и снижением

соотношения LF/HF, а также усиление дисбаланса автономной регуляции, характеризующееся повышением IC. Все это свидетельствовало о недостаточной эффективности базисной реабилитации.

Аналогичные данные были получены при применении этого препарата у детей после перенесенных респираторных инфекций, протекающих с синдромом нейротоксикоза. При этом нормализация показателей вегетативного тонуса и уменьшение частоты соматоневрологических проявлений вегетативной дисфункции способствовали более быстрому восстановлению [20]. При включении СМД антител к S-100 в комплексную терапию хронического гастроуденита и язвенной болезни двенадцатиперстной кишки наблюдалось отчетливое снижение уровня тревожности и частоты болей в эпигастральной области [11].

Вероятные механизмы действия сверхмалых доз анти-S-100 связаны с модификацией функциональной активности эндогенного белка S-100 и его лигандов [25]. В результате реализуются его ГАМК-миметическое действие, восстановление ГАМК-ergicической нейропередачи и повышение порога тревожного реагирования в ЦНС. СМД анти-S-100 модулируют нейрохимические процессы в головном мозге, что способствует купированию невротических и неврозоподобных состояний [30].

По-видимому, под действием ноотропов происходит сдвиг в сторону оптимального соотношения и уравновешенности процессов возбуждения и торможения в ЦНС, улучшается организация основной ритмической активности мозга [24]. Применение нейропротекторов, обладающих многокомпонентным действием, регулирующих множество метаболических, нейромедиаторных и других сдвигов в организме, повышает компенсаторные возможности мозговых структур [9].

В то же время повторные эпизоды ОOB одинаково часто наблюдались в обеих группах детей (соответственно 52 и 53%; $p>0,05$).

При этом у детей с повторными обструктивными эпизодами по данным компьютерной бронхографии исходно показатель общей акустической работы дыхания был выше, чем у детей без повторных обструкций (соответственно $18,90\pm9,61$ и $7,88\pm2,83$ мкДж; $p<0,05$).

Отмечено, что у пациентов группы Б с повторными обструкциями в катамнезе отмечалась исходно более выраженная ваготония, в отличие от пациентов без повторных эпизодов обструкции после комплексного восстановительного лечения с включением СМД антител к S-100 (соответственно SDNN $54,6\pm5,6$ мс и $43,6\pm1,4$ мс; RMSSD $55,7\pm7,5$ мс и $36,5\pm4,0$ мс; pNN50 $26,6\pm5,6\%$ и $14,1\pm2,4\%$; $p<0,05$). В динамике лечения у пациентов с повторными обструкциями в катамнезе отмечался менее значимый положительный эффект, свидетельствующий о недостаточном восстановлении вегетативного баланса (соответственно SDNN $44,9\pm6,2$ и $39,7\pm4,0$ мс; HF $41,5\pm3,5$ и $33,6\pm3,4\%$; pNN50 $17,2\pm6,7$ и $15,4\pm3,8\%$; $p>0,05$). Возможно, в этих случаях необходим более длительный курс вегетотропной терапии.

Данные литературы свидетельствуют, что, несмотря на полвека, прошедшие с открытия ноотропов, вопрос о применении этих препаратов до настоящего времени остается одним из самых дискуссионных. Сложность и многокомпонентность нарушений нейрогуморальной регуляции, а также известные ограничения экстраполяции экспериментальных данных на клиническую практику, в том числе при восстановительном лечении детей раннего возраста, перенесших ОOB и имеющих вегетативные нарушения, обусловливают актуальность и перспективность дальнейших исследований в данном направлении. Это может способствовать профилактике формирования у таких детей бронхиальной астмы.

Таким образом, наши данные свидетельствуют о том, что дополнительное включение СМД антител к S-100 в комплекс восстановительного лечения пациентов, перенесших острый обструктивный бронхит на фоне ПП ЦНС гипоксического генеза, церебральной ишемии 1-й степени, положительно влияет на вегетативный дисбаланс, вегетативный компонент бронхоблокации, облегчая ее течение, хотя и не предупреждает появления повторных эпизодов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Амосов М.Л., Салеев Р.А., Зарубина Е.В., Макарова Т.В. Применение препарата тенотен при лечении эмоциональных расстройств у пациентов с преходящими на-
- рушениями мозгового кровообращения // Российский психиатрический журнал. – 2008. – № 3. – С. 48–2. [Amosov ML, Saleev RA, Zarubina EV, Makarova TV. Application of a preparation Tenoten at treatment of emotional frustration at patients with passing damages of the brain blood circulation. *Rossiyskiy psichiatricheskiy zhurnal*. 2008(3):48-2. (In Russ).]
2. Антипкин Ю.Г., Лапшин В.Ф., Уманец Т.Р. Рецидивирующий бронхит у детей: дискуссионные вопросы // Здоровье Украины. – 2008. – № 18/1. – С. 19–1. [Antipkin YG, Lapshin VF, Umanets TR. Recurrent bronchitis in children: discussion]. *Zdorov'e Ukrayny*. 2008;(18/1):19-1 (In Russ).]
3. Арутюнян К.А. Прогнозирование развития, течения и исходов обструктивного бронхита у детей раннего возраста на фоне перинатальной энцефалопатии: Автореф. дис.... канд. мед. наук. – Владивосток, 2004. [Arutyunyan KA. Forecasting of development, current and outcomes of obstructive bronchitis at children of early age with perinatal encephalopathy. Vladivostok; 2004. (In Russ).]
4. Барашнев Ю.И. Перинатальная неврология. – М., 2001. [Barashnev YI. Perinatal neurology. Moscow; 2001. (In Russ).]
5. Васильева Л.В., Орлова Е.В., Золотарева М.А. Антиоксидантное и иммунокорригирующее действие препарата мексидол в терапии бронхиальной астмы // Медицинский вестник. – 2008. – № 2(429). – С. 15. [Vasil'eva LV, Orlova EV, Zolotareva MA. Antioxidant and immunocorrective action of a Meksidol in therapy of bronchial asthma]. *Meditsinskiy vestnik*. 2008;2 (429):15. (In Russ).]
6. Воронина Т.А., Середенин С.Б. Ноотропные и нейропротекторные средства // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2007. – № 4. – С. 44–8. [Voronina TA, Seredenin SB. The nootropic and neurotropic drugs. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2007;(4):44-8. (In Russ).]
7. Гаймolenко И.Н., Потапова Н.Л. Факторы риска развития бронхиальной астмы у детей // Бюллетень сибирской медицины. – 2007. – № 4. – С. 112–6. [Gaymolenko IN, Potapova NL. The factors of the risk of development of bronchial asthma in the children. *Byulleten'sibirskoy meditsiny*. 2007;(4):112-6. (In Russ).]
8. Голосная Г.С., Петрухин А.С., Маркевич К.А., Трифонова О.Е. Изменение уровня белка у новорожденных с перинатально-гипоксическим поражением ЦНС // Педиатрия. – 2004. – № 1. – С. 1–6. [Golosnaya GS, Petrukhin AS, Markevich KA, Trifonova OE. Change of level of protein at newborns with perinatal and hypoxic defeat of CNS. *Pediatriya*. 2004;(1):1-6. (In Russ).]
9. Гомазков О.А. Нейротрофическая регуляция и стволовые клетки мозга. – М.: ИКАР, 2006. [Gomazkov OA.

- Neurotrophic regulation and stem cells of a brain. Moscow: IKAR; 2006. (In Russ).]
10. Деев И.А., Петрова И.В., Кармалита Е.Г., и др. Гиперреактивность дыхательных путей при бронхиальной астме: основы патогенеза//Бюллетень сибирской медицины.– 2002. – № 4. – С. 65–4. [Deyev IA, Petrova IV, Karmalita EG, et al. Airway hyperresponsiveness in bronchial asthma: pathogenesis basics. *Byulleten' sibirskoy meditsiny*. 2002;(4):65-4. (In Russ).]
 11. Карпин В.А. Влияние тенотена на нейровегетативный статус и консолидацию ремиссии у больных хроническим гастродуоденитом и язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки // Поликлиника. – 2010. – № 1. – С. 130–5. [Karpin VA. Influence of a tenotene on the neurovegetative status and consolidation of remission at patients with a chronic gastroduodenit and stomach ulcer of a duodenum]. *Poliklinika*. 2010; (1):130-5. (In Russ).]
 12. Кельмансон И.А. Сон и дыхание детей раннего возраста. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2006. [Kel'manson IA. Dream and breath of children of the early age. Saint Petersburg: ELBI-SPb; 2006. (In Russ).]
 13. Князева Е.В., Халецкая О.В., Козлова Е.М., Большухина И.Е. Состояние дыхательных путей у детей школьного возраста, перенесших в перинатальный период тяжелую гипоксию // Нижегородский медицинский журнал. – 2006. – № 8. – С. 19–3. [Knyazeva EV, Khaletskaya OV, Kozlova EM, Bol'shukhina IE. Condition of airways at the children of school age who had a heavy hypoxia to the perinatal period]. *Nizhegorodskiy meditsinskiy zhurnal*. 2006;(8):19-3. (In Russ).]
 14. Ламден Ю.А. Состояние нейровегетативной регуляции у больных бронхиальной астмой в ходе реабилитации: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2008. [Lamden YA. Status autonomic regulation in patients with bronchial asthma during respiratory rehabilitation. [dissertation]. Saint Petersburg; 2008. (In Russ).]
 15. Мизерницкий Ю.Л. Бронхобструктивный синдром при ОРИ у детей раннего возраста: дифференциальная диагностика и принципы дифференциированной терапии. Материалы V региональной научно-практической конференции «Воронцовские чтения. Санкт-Петербург – 2012». – СПб., 2012. – С. 130–144. [Mizernitskiy YL. The wheezing in children of the early age: differential diagnostics and the principles of the differentiated therapy. Materialy V regional'noy nauchno-prakticheskoy konferentsii. «Vorontsovskie chteniya. Sankt-Peterburg – 2012». Saint Petersburg; 2012:130-144. (In Russ).]
 16. Мизерницкий Ю.Л. Дифференциальная диагностика и принципы дифференциированной терапии бронхобструктивного синдрома при острой респираторной инфекции у детей // Земский врач. – 2010. – № 3. – С. 5–10. [Mizernitskiy YL. Differential diagnostics and the principles of the differentiated therapy of the wheezing at the acute respiratory infection in the children. *Zemskiy vrach*. 2010;(3):5-10. (In Russ).]
 17. Мизерницкий Ю.Л., Косенкова Т.В., Маринич В.В., Васильева И.А. Влияние перинатального повреждения центральной нервной системы на формирование и течение бронхиальной астмы у детей // Аллергология. – 2004. – № 3. – С. 27–1. [Mizernitskiy YL, Kosenkova TV, Marinich VV, Vasil'eva IA. Influence of perinatal damage of the central nervous system on formation and the course of bronchial asthma in the children. *Allergologiya*. 2004;(3):27-1. (In Russ).]
 18. Мизерницкий Ю.Л. Бронхиальная астма. В кн.: Хронические заболевания легких у детей (под ред. Розиновой Н.Н., Мизерницкого Ю.Л.). – М: «Практика», 2011. – С. 149–168. [Mizernitskiy YL Bronchial asthma. In: Chronic lung diseases in children (ed. Rozinova NN, Mizernitskiy YL), Moscow: Praktika; 2011. (In Russ).]
 19. Мизерницкий Ю.Л., Цыплenkova C.Э., Мельникова И.М. Современные методы оценки функционального состояния бронхолегочной системы у детей. – М.: Медпрактика, 2012. [Mizernitskiy YL, Tsyplenkova SE, Melnikova IM. Modern methods of evaluation of the functional state of the bronchopulmonary system in children. Moscow: Medpraktika; 2012. (In Russ).]
 20. Михайлова Е.В., Ильичева Т.И. Астено-вегетативный синдром у детей после перенесенных инфекционных заболеваний // Лечебный врач. – 2009. – № 8. – С.35–8. [Mikhaylova EV, Il'icheva TI. Psycho-autonomic syndrome at children after the infectious diseases. *Lechashchiy vrach*. 2009;(8):35-8. (In Russ).]
 21. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика. – М.: Оригинал Макет, 2012. [National Program “Bronchial asthma in the children. The strategy of treatment and prevention”. Moscow: The Original Layout, 2012. (In Russ).]
 22. Павленко В.А., Мельникова И.М., Мизерницкий Ю.Л. Прогностическое значение функциональных показателей дыхательной системы и вегетативной нервной системы у детей раннего возраста, перенесших острый обструктивный бронхит на фоне перинатального поражения центральной нервной системы // Вопросы практической педиатрии. – 2015. – Т. 10. – № 1. – С. 7–4. [Pavlenko VA, Mel'nikova IM, Mizernitskiy YL. Predictive value of functional indicators of respiratory system and autonomic nervous system at the children of early age with acute obstructive bronchitis and the perinatal damage of the hypoxic genesis. *Voprosy prakticheskoy pediatrii*. 2015;10(1):7-14. (In Russ).]

23. Резниченко Ю.Г., Билаш В.И., Бессикало В.И., и др. Нарушения иммунного статуса у детей с перинатальным поражением нервной системы и поиск путей их коррекции // Современная педиатрия. – 2008. – Т. 19. – № 2. – С. 157–0. [Reznichenko YG, Bilash VI, Bessikalo VI, et al. Damages of the immune status at children with perinatal defeat of nervous system and search of ways of their correction. *Sovremennaya pediatriya*. 2008;19(2):157–0. (In Russ).]
24. Титова Н.В. Современный взгляд на ноотропную терапию // Русский медицинский журнал. – 2007. – № 24. – С. 1846–0. [Titova NV. Modern view on nootropic therapy]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2007;(24):1846-0. (In Russ).]
25. Эпштейн О.И., Штарк М.Б., Дыгай А.М., и др. Фармакология сверхмалых доз антител к эндогенным регуляторам функций. – М.: РАМН, 2005. [Epshteyn OI, Shtark MB, Dygay AM, et al. Pharmacology of midget doses of antibodies to endogenous regulators of functions. Moscow: RAMN; 2005. (In Russ).]
26. Aranda CS, Wandalsen GF, Mallol J, Solé D. Wheezing and low birth weight. *Pediatr Allergy Immunol*. 2015 Feb; 26(1):82-5.
27. Barnes PJ. Neurogenic inflammation in the airways. *Respir Physiol*. 2001;125(1–2):145-4. doi: 10.1016/s0034-5687(00)00210-3.
28. Emin O, Esra G, Aysegul D, et al. Autonomic nervous system dysfunction and their relationship with disease severity in children with atopic asthma. *Respir Physiol Neurobiol*. 2012;183(3):206-0. doi: 10.1016/j.resp.2012.07.002.
29. Garcia-Araújo AS, Pires Di Lorenzo VA, Labadessa IG, et al. Increased sympathetic modulation and decreased response of the heart rate variability in controlled asthma. *J Asthma*. 2014;31:1-8.
30. Heizmann CW, Fritz G, Schafer BW. S-100 proteins: structure, functions and pathology. *Front Biosci*. 2002; 7(1-3):1356-8. doi: 10.2741/heizmann.
31. Hermann M, Vos P, Wunderlich MT, et al. Release of glial tissue-specific proteins after acute stroke: A comparative analysis of serum concentrations of protein S-100B and glial fibrillary acidic protein. *Stroke*. 2000;(31):2670-7. doi: 10.1161/01.str.31.11.2670.
32. Ruetzler K, Bührer C, Grimmer I, et al. Urinary S-100B concentrations in term and preterm infants at risk for brain damage. *Biol Neonate*. 2006;89(4):260-4. doi: 10.1159/000090120.
33. Van Eldik LJ, Wainwright MS. The Janus face of glial-derived S100B: beneficial and detrimental functions in the brain. *Restor Neurol Neurosci*. 2003;21(3-4):97-8.
34. Wright RJ. Stress-related programming of autonomic imbalance: role in allergy and asthma. *Chem Immunol Allergy*. 2012;98:32-47. doi:10.1159/000336496.

◆ Информация об авторах

Ирина Михайловна Мельникова – д-р мед. наук, доцент. Заведующая кафедрой госпитальной педиатрии. ГБОУ ВПО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: imyar@mail.ru.

Юрий Леонидович Мизерницкий – д-р мед. наук, профессор. Заведующий отделом хронических воспалительных и аллергических болезней легких. ОСП НИКИ педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева. ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский Университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. E-mail: yulmiz@gmail.com.

Василиса Александровна Павленко – аспирант. Кафедра госпитальной педиатрии. ГБОУ ВПО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: grvasilisa@mail.ru.

Irina M. Melnikova – MD, PhD, Dr Med Sci, Associate Professor, Head, Department of Hospital Pediatrics. Yaroslavl State Medical University. E-mail: imyar@mail.ru.

Yuriy L. Mizernitskiy – MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Scientific Director Department of Chronic Inflammatory and Allergic Lung Diseases. Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: yulmiz@gmail.com.

Vasilisa A. Pavlenko – Postgraduate Student, Department of Hospital Pediatrics. Yaroslavl State Medical University. E-mail: grvasilisa@mail.ru.