

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ ОРГАНІВ ДИХАННЯ У ДІТЕЙ (методичні рекомендації)

АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ІНСТИТУТ ФТИЗИАТРІЇ І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ ІМ. Ф. Г. ЯНОВСЬКОГО АМН УКРАЇНИ

"УЗГОДЖЕНО"

Начальник лікувально-організаційного управління
АМН України

В. В. Лазоришинець
"29" 03 2005 р.

"УЗГОДЖЕНО"

Начальнику правління спеціалізованої медичної
допомоги населенню ДДОМДН МОЗ України

В. Д. Долот"
"22" 03 2005 р

Заклад-розробник:

Інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського АМН України

Укладачі: **Костроміна Вікторія Павлівна** — завідувач відділенням захворювань органів дихання у дітей Інституту фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського АМН України, доктор медичних наук, професор, 275-36-02.

Речкіна Олена Олександрівна — старший науковий співробітник, кандидат медичних наук, 275-54-77.

Усанова Віра Олександрівна — старший науковий співробітник, кандидат медичних наук, 275-54-77.

Рецензенти:

Гаврисюк В.К. — завідувач клініко-функціонального відділення Інституту фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського АМН України, доктор мед. наук, професор.

Сокур П.П. — головний дитячий пульмонолог МОЗ України, професор кафедри пульмонології Київської медичної академії післядипломної освіти ім. Шупика, доктор мед. наук, професор.

Голова профільної проблемної комісії МОЗ та АМН України — академік АМН України, доктор медичних наук, професор Ю.І. Фещенко.

Голова експертної комісії — доктор мед. наук, професор В.М. Мельник.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АСК — ацетилсаліцилова кислота

КС — кортикостероїдні препарати

млн. — мільйон

НПЗП — нестероїдні протизапальні препарати

ПГ — простогландіни

IL-1 — інтерлейкін-1

TNF — фактор некрозу пухлини

ВСТУП

Актуальною проблемою педіатрії залишаються захворювання органів дихання. Так, за даними офіційної статистики в структурі захворюваності дітей від 0 до 14 років включно хвороби органів дихання займають перше місце і складають біля 62–65 %, у 2003 році рівень захворюваності становив 818,75 на 1000 дітей [1]. За останні десять років кількість захворювань бронхолегеневої системи у дітей зросла майже в 3,6 раза, переважно за рахунок гострих та рецидивуючих запальних процесів верхніх і нижніх дихальних шляхів. При цьому показники захворюваності респіраторного тракту у 5–6 разів перевищують аналогічні показники у дорослих. За поширеністю перше місце серед бронхолегеневої патології у дітей займають бронхіти і їх рецидивуючі форми (75–250 випадків на 1000 дітей у рік). Особливої уваги заслуговують діти, які часто і тривало хворіють респіраторними захворюваннями, частота яких коливається від 15 % до 75 % дитячої популяції. Відомо, що саме ця група дітей складає групу ризику по розвитку гострих і рецидивуючих бронхітів, пневмоній та хронічних запальних бронхолегеневих захворювань. При цьому неспецифічні захворювання легень у дітей несуть у собі могутню загрозу здо-

ров'ю населення майбутнього, тому що патологічні процеси бронхолегеневого апарату серед дітей мають тенденцію до хронізації. Існуючі труднощі виявлення вірусної, бактеріальної або сполучної етіології захворювання, з одного боку, та анатомо-фізіологічні особливості дитячого організму, що сприяють швидкому поширенню запального процесу, з іншого, диктують необхідність пошуку раціональної терапії з найбільшою клінічною ефективністю та найменшою кількістю небажаних ефектів.

Методичні рекомендації пропонуються для педіатрів загально-лікувальної мережі, дитячих пульмонологів. Видаються вперше.

РОЛЬ ЗАПАЛЕННЯ В ПАТОГЕНЕЗІ РЕСПІРАТОРНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Незалежно від етіології хвороби — вірусної, бактеріальної, алергічної тощо — на слизовій оболонці бронхіального дерева розвивається запалення. Запальний процес надзвичайно складний та на перших етапах виникає як захисна реакція організму, що направлена на елімінацію патогенного або іншого причинного агента. У випадку надмірної активації запальних клітин або неконтрольованої продукції протизапальних цитокинів, механізми запалення із захисних здатні легко перетворюватися в патологічні. У вогнищі запалення розвивається комплекс складних процесів взаємодії клітин запалення та біологічно активних речовин (медіаторів запалення), що виділяються ними, які підсилюють або послаблюють інтенсивність запальних змін (рис. 1) [2, 3].

Вже у перші хвилини запалення в результаті первинної альтерації у тканинах відбувається збільшення концентрації вільного гістаміну. Через 1–2 год. вміст гістаміну досягає максимуму, а потім зменшується у зв'язку зі збіль-

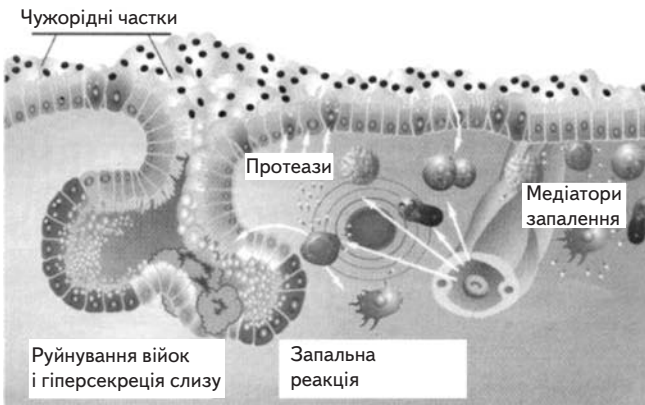


Рис. 1. Реакція слизової оболонки дихальних шляхів на чужорідний агент. Цей та наступні рисунки в українському перекладі застосовані із джерела [2].

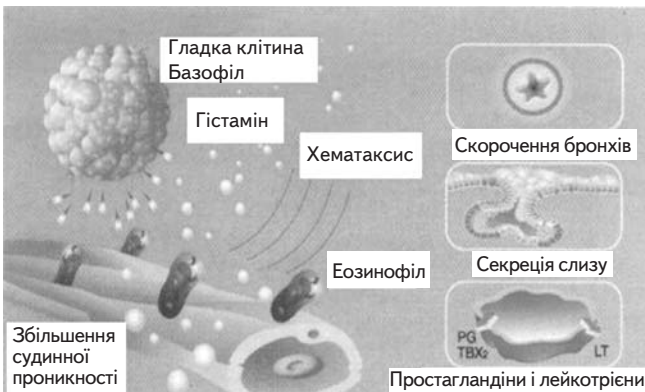


Рис. 2. Механізми дії гістаміну

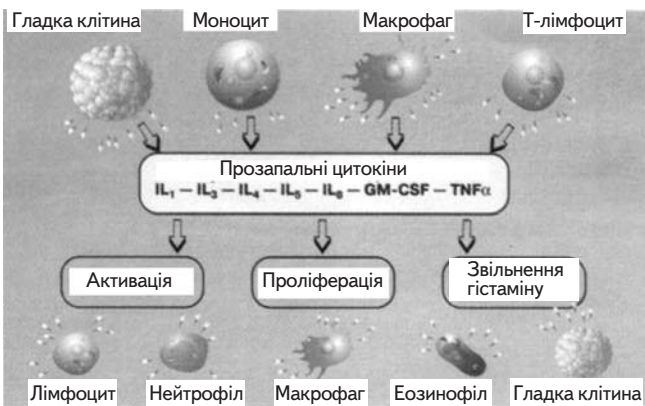


Рисунок. 3. Роль цитокінів у запаленні



Рисунок 4. Активация клітинних елементів медіаторами запалення

шенням гістаміназної активності в тканинах. Гістамін міститься в макрофагах й базофілах, у гладких клітинах та тромбоцитах. Лабільний гістамін виділяється під впливом факторів, які сприяють дегрануляції гладких клітин. Саме до таких факторів відносяться токсичні речовини, продукти руйнування тканин, комплекс антиген-антитіло, лізосомальні ферменти. Цей гістамін виконує різні функції, включаючи місцеве розширення дрібних судин і капілярів, артеріол, місцеве підвищення судинної проникності за рахунок скорочення ендотеліальних клітин, а також відповідає за хемотаксис еозинофілів та гальмування функцій Т-лімфоцитів (рис. 2).

Головним джерелом цитокінів (монокінів) при запаленні є стимульовані моноцити та макрофаги. Крім того, ці пептиди виробляються нейтрофілами, лімфоцитами, ендотеліальними та іншими клітинами.

Найбільше вивченими з цитокінів є інтерлейкін-1 (IL-1) та фактор некрозу пухлини (TNF). Цитокіни підвищують судинну проникність, адгезію та міграцію лейкоцитів, вони стимулюють нейтрофіли й моноцити до умертвіння, поглинання та перетравлення контамінованих мікроорганізмів, а також підсилюють фагоцитоз. Основна роль цитокінів — контроль напрямку, інтенсивності та тривалості імунної відповіді, а також змін, що відбуваються у тканинах. Так, центральна роль у запаленні належить IL-1 й TNF. Регуляцію запальної реакції здійснюють IL-11, TNF й хемокіни. IL-4 та IL-11 відповідають за зворотній розвиток запальної реакції, оскільки саме вони здатні знижувати рівень прозапальних цитокінів. До найбільш вивчених лімфокінів, що модулюють запальну відповідь, відносяться: фактор пригнічення макрофагів, макрофаг-активуючий фактор, IL-2. Лімфокіни координують взаємодію нейтрофілів, макрофагів та лімфоцитів, регулюючи, таким чином, запальну реакцію в цілому (рис. 3).

Із клітинних медіаторів запалення першорядний інтерес викликають ейкозаноїди, які у вогнищі запалення продукуються лейкоцитами, в особливості моноцитами та макрофагами. Переважно серед ейкозаноїдів у вогнищі запалення майже завжди виявляються простагландин (ПГ) ПГ₂, лейкотриєн, тромбоксан та інші. ПГ самі не підвищують судинну проникність, але, виступаючи сильними вазодилататорами, підсилюють гіперемію та ексудацію. Вони відіграють ключову роль в модуляції запального процесу, здійснюючи двоспрямовану регуляцію ексудації, міграції й дегрануляції лейкоцитів, а також фагоцитозу. Так, наприклад, простагландин E₂ здатний потенціювати розвиток набряку, викликаного гістаміном або брадикиніном, а ПГ₂, навпроти, послабляти (рис. 4).

Вивільнення медіаторів, що супроводжують та підтримують запальну реакцію, безумовно, відіграє ключову роль в формуванні набряку, гіперреактивності з розвитком бронхообструктивного синдрому, гіперсекреції слизу зі зміненими реологічними властивостями.

Крім того, в зоні гострого запалення відбуваються різкі зміни тканинного обміну, що обумовлено, по-перше, ушкодженням тканини, по-друге, порушенням регіонарного кровотоку. Ушкодження тканин веде до швидкого накопичення великої кількості зруйнованих клітин. У подальшому, внаслідок порушення венозного кровообігу з ексудацією, міграцією та набряком, розвивається місцева гіпоксія, яка є причиною змін у аеробному обміні більш поширеної ділянки тканини, ніж зона ушкодження. Але запалення має важливе значення в обмеженні збудника, елімінації продуктів розпаду та перебудові як міс-

цевого, так і загального імунітету. Однак запалення не завжди закінчується видужанням, можливі й інші наслідки: розвиток ускладнень та хронізація процесу. Тому першочерговим завданням лікування є не тільки елімінація ушкоджуючого агенту, але й вплив на сукупність процесів, що призводять до розвитку й становлення запалення, обмеження зони ушкодження та блокади синтезу біологічно активних речовин — медіаторів запалення, а також до різноманітних проявів запалення раніше, ніж вони призведуть до незворотніх порушень дихальної системи. У зв'язку з цим, у клініці при лікуванні запальних захворювань дихальних шляхів поряд із антибактеріальними препаратами, а іноді й самостійно, використовуються різні засоби протизапальної терапії з метою пригнічення чи обмеження надмірної активації запальних клітин і продукції медіаторів запалення, препарати, що могли б регулювати запалення, обмежувати його розвиток, зупиняти на стадії фізіологічного захисту, перешкоджаючи бурхливому перебігу, суттєвому ушкодженню тканин і хронізації процесу.

ПРОТИЗАПАЛЬНА ТЕРАПІЯ ПРИ ЗАХВОРЮВАННЯХ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ

Найбільш відомими протизапальними препаратами, які застосовуються дотепер, є кортикостероїди (КС) і нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП).

КС довели свою високу ефективність проти будь-якого типу запалення незалежно від його причини. Однак, незважаючи на значний і універсальний протизапальний ефект, їх застосування обмежено, особливо в дитячій практиці через їх системну дію: дестабілізацію гормонального профілю, вплив на обмінні процеси, здатність активізувати патогенну мікрофлору, улцерогенну дію на слизову оболонку кишково-шлункового тракту тощо. Тому при гострих захворюваннях респіраторного тракту їх майже не застосовують.

НПЗП також часто мають побічні ефекти. Велика кількість педіатрів продовжують невиправдано широко застосовувати ацетилсаліцилову кислоту (аспірин) та метамізол (аналгін). Це суперечить сучасним даним про високий ризик важких ускладнень внаслідок застосування зазначених препаратів, а також загальносвітової тенденції до обмеження використання ацетилсаліцилової кислоти (АСК) й метамізолу у дітей. АСК може викликати розвиток синдрому Рея, летальність при якому перевищує 50 %, метамізол — анафілактичний шок й агранулоцитоз зі смертельним результатом. Крім того, при застосуванні НПЗП внаслідок переорієнтації шляхів метаболізму арахідонової кислоти збільшується синтез лейкотриєнів, що може проявлятися бронхоспазмом, розвитком алергічних реакцій та роздратуванням слизової оболонки шлунку. Тому їх не рекомендується призначати хворим із бронхіальною астмою, обструктивним бронхітом. Парацетамолу також притаманні побічні ефекти. У випадку його застосування можуть виникати нудота, біль у епігастрії, алергічні реакції, рідше — анемія, тромбоцитопенія та інше. Також НПЗП проявляють гепатотоксичну дію.

Особливе місце серед препаратів, що чинять протизапальний ефект, займає фенспірида гідрохлорид (Ереспал). Унікальність цього препарату полягає у тому, що він не відноситься до відомих груп нестероїдних та стероїдних препаратів. При цьому фенспірид чинить стероїдоподібну дію, пригнічуючи активність фосфоліпази A_2 [4]. Однак на активність фосфоліпази він діє не підсиленням синтезу біл-

ка-інгібітора ферменту фосфоліпази A_2 , а гальмуванням її активності за допомогою блокади транспорту іонів Ca^{++} в клітину. Нестача іонів кальцію знижує активність фосфоліпази A_2 , викликаючи уповільнення каскаду трансформації арахідонової кислоти, що веде до зниження утворення простагландинів, лейкотриєнів та тромбоксанів. Крім цього фенспірид знижує синтез гістаміну та рівень експресії α_1 -адренорецепторів. Протизапальна та спазмолітична активність фенспіриду обумовлена його здатністю пригнічувати дію гістаміну, зменшувати лейкоцитарну інфільтрацію, проникність судин та ексудацію. При цьому найвища фармакологічна ефективність препарату виявляється на рівні верхніх та нижніх дихальних шляхів. Все це у сукупності веде до зменшення міграції клітин запалення й тим самим спричинює зниження активності запального процесу. Дослідження активності Ереспалу на різних етапах процесу запалення показали ефективність його в різні фази [5]. Так, в першу судинну фазу він перешкоджає підвищенню судинної проникності, яка провокує розвиток набряку та формування запального ексудату. Його властивості пояснюються антагонізмом по відношенню до різних медіаторів, що утворюються в судинну фазу, й особливо, до гістаміну, серотоніну й брадикиніну. Внаслідок цього він є молекулою, що володіє спазмолітичним ефектом на перевагу чисельним медіаторам, що викликають скорочення гладкої мускулатури дихальних шляхів. Ереспал також сповільнює дозозалежним чином міграцію та мобілізацію клітин запалення у вогнище на всіх етапах запальної реакції, що дозволяє уникнути її посилення, перешкоджаючи вивільненню запальних медіаторів із цих клітин.

Також установлена інгібує дія Ереспалу на синтез та секрецію цитокінів, особливо на вивільнення фактору некрозу пухлини, який здатний робити деструктивні та інші патологічні ефекти. При респіраторній патології він є одним із ключових медіаторів запалення.

Проведені фармакологічні дослідження показали, що препарат має тропізм до дихальної системи. Так, інгібуючи активність фосфоліпази A_2 , зменшує утворення простагландинів і лейкотриєнів; будучи антагоністом H_1 -гістамінових рецепторів, зменшує гіперреактивність бронхів; впливає на цитокіни та гістамін. Доведена здатність Ереспала знижувати хемотаксис; інгібувати α_1 -адренергічні рецептори, через які стимулюється секреція в'язкого слизу. Таким чином, препарат має патогенетичну дію на ключові ланки запального процесу.

Механізм дії Ереспалу:

- зняття бронхоспазму, який індукований гістаміном, ацетилхоліном, серотоніном та брадикиніном;
- зменшення опору дихальних шляхів та збільшення легеневого комплайнсу;
- зменшення ексудативної фази при гострому та хронічному запаленні.

Показання до застосування Ереспалу:

- гострий фарингіт та трахеїт;
- гострий бронхіт простий та обструктивний;
- рецидивуючий бронхіт (простий та обструктивний), фаза загострення;
- комплексна терапія негоспітальної пневмонії;
- загострення бронхіальної астми (тригер якого — гостра респіраторна інфекція).

Протиіпоказання до застосування Ереспалу:

- відома непереносимість будь-якого зі складових препарату (до сансету жовтого, метил- та пропилпарагідроксибензоату, медового та апельсинового аромату).

Режим дозування препарату. Призначається дітям із розрахунку 4 мг/кг маси тіла/добу:

- Діти до 2 років (маса тіла до 10 кг) отримують 2–4 чайні ложки (або 10–20 мл) сиропу на добу в 4 прийоми за 15–20 хвилин до їжі щоденно;
- діти старші 2 років (маса тіла більш 10 кг) отримують 2–4 столові ложки сиропу (або 30–60 мл) на добу в 4 прийоми за 15–20 хвилин до їжі щоденно;
- діти старші 14 років — 2–3 таблетки на добу в 3 прийоми. Тривалість курсу складає 7–14 днів.

Запропонований спосіб лікування дозволяє досягти високої ефективності лікування у 92,2 % хворих. У процесі лікування відмічається значна регресія клінічних симптомів і помітно скорочується термін захворювання, підвищується якість життя хворого. Моніторинг клініко-лабораторних показників при застосуванні Ереспалу довів добру переносимість препарату у 96,9 % хворих.

Застосування Ереспалу дає змогу в 2,5 рази зменшити кількість препаратів інших груп, що використовуються при лікуванні захворювань респіраторного тракту. Препарат може успішно поєднуватися з іншими засобами лікування запалення, включаючи антибіотики, а також в комплексній терапії замінити протиалергічні, протизапальні та відхаркуючі засоби. Крім того, терапевтична цінність фенспіриду відзначена в умовах монотерапії при лікуванні дітей з гострою патологією дихальних шляхів. Фенспірид не чинить побічної дії, властивої класичним НПЗП та кортикостероїдам. Вікові обмеження до призначення препарату відсутні.

МІСЦЕВА АНТИБАКТЕРІАЛЬНА ТЕРАПІЯ ПРИ ЗАХВОРЮВАННЯХ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ

Найбільш складним питанням в тактиці лікування запальних процесів дихальних шляхів слід визнати питання про призначення та вибір антибактеріальної терапії. Останнім часом нераціональне та не завжди виправдане застосування системних антибіотиків при лікуванні захворювань дихальних шляхів сприяє формуванню стійких штамів та збільшує ризик розвитку побічних ефектів. Безперечним фактом є те, що так зване профілактичне застосування антибіотиків не має позитивного впливу на процес одужання й, навіть, є шкідливим (негативний вплив на імунітет деяких антибіотиків, алергія, дисбактеріоз, шлунково-кишкові розлади та ін.). Показаннями до призначення системних антибіотиків при респіраторних захворюваннях у педіатрії є наявність виражених симптомів інтоксикації та тривалої фебрильної температури (більше 3-х діб), які вказують на бактеріальну природу запального процесу, особливо в групі дітей раннього віку, а також у дітей всіх вікових груп з несприятливим преморбідним фоном, здатним створити реальну загрозу розвитку пневмонічного процесу [6]. Негативні ефекти чинять й сульфаніламідні препарати, які нерідко застосовуються при терапії захворювань у дитячому віці. Альтернативою такому лікуванню є застосування антибіотиків місцевої дії. Інгаляційна форма препарату дозволяє доставити активну субстанцію в адекватній терапевтичній дозі в уражену ділянку слизової оболонки респіраторного тракту.

До поширення інфекційного процесу головне завдання лікування полягає у досягненні оптимального місцевого ефекту, що дозволить в подальшому уникнути застосування системної антибіотикотерапії. Тому при лікуванні інфекційно-запальних процесів слизової оболонки носоглотки, верхніх та нижніх дихальних шляхів пропонується

застосовувати інгаляційний антибактеріальний препарат Біопарокс, активною речовиною якого є фузафунгін [7]. Він діє місцево, не всмоктується та не потрапляє у кровотік.

Спектр антибактеріальної активності Біопароксу охоплює переважну більшість патогенних мікроорганізмів, які викликають ураження дихальних шляхів: стафілококи, стрептококи та пневмококи, мораксела та атипіві мікроорганізми (мікоплазми, легіонели). Необхідно відзначити, що роль легіонели останнім часом зростає у зв'язку зі збільшенням міграційних процесів серед населення, а за даними різних авторів, до 35 % дітей та підлітків є носіями мікоплазми, що може призвести до розвитку рецидивуючих запальних захворювань. Доведено, що фузафунгін діє бактеріостатично. Незважаючи на відсутність прямої антибактеріальної активності проти гемофільної палички, виявлена здатність фузафунгину *in vitro* запобігати адгезії даного збудника на клітинах епітелію. Крім того, він володіє антибактеріальною активністю по відношенню до бактеріальних штамів, у яких сформувалася резистентність до системних антибіотиків, а саме — метицилінорезистентних стафілококів.

У зв'язку з появою та розповсюдженням бактеріальної стійкості в теперішній час стабільність антибіотика має особливу цінність. До тепер немає повідомлень про випадки прямої або перехресної стійкості до фузафунгину, що робить можливим лікування тривалим або повторними курсами без ризику утворення мультирезистентних штамів.

Біопарокс має також протигрибкову активність, особливо по відношенню до дріжджового грибка *Candida albicans*, й, таким чином, на відміну від інших антибіотиків, знижує ризик розвитку вторинного кандидозу.

Слід зазначити, що фузафунгину притаманні також протизапальні властивості: він значно знижує продукцію вільних радикалів та вивільнення протизапальних медіаторів шляхом активації макрофагів без дії на фагоцитоз. Установлено, що фузафунгін пригнічує виділення молекул міжклітинної адгезії, знижує активацію Т-лімфоцитів, запобігає вивільненню факторів запалення (цитокінів), впливає на активність макрофагів. Саме протизапальною дією при одночасній підтримці фагоцитарної функції макрофагів можна пояснити гарну ефективність препарату при вірусній природі запалення, незважаючи на те, що прямої дії на різні віруси препарат не має.

Фузафунгін попереджує та зменшує активність запального процесу в бронхах. При запаленні він запобігає застою, набряку та деепітелізації, сприяє підтримці функції війкового епітелію.

Частки Біопароксу проникають на всі рівні дихальних шляхів, оскільки середній розмір частки складає 0,78 мікрону, а у більш ніж 98 % розмір часток менш 0,5 мікрон в діаметрі, тобто він є монодисперсним мікронним аерозолем, який ефективний при лікуванні як синуситів, так і бронхітів. Розмір часток не збільшується при інгаляції у зв'язку з їх негігроскопічністю, що є ще однією позитивною відмінністю від інших інгаляційних препаратів, розмір часток лікарських речовин яких збільшується внаслідок присутності водяних парів в дихальних шляхах.

Кожна інгаляція забезпечує введення більш 350 млн. часток Біопароксу безпосередньо у вогнище інфекції. Кожний інгалятор містить 400 мірних доз та випускається з двома насадками: одна для лікування інфекцій порожнини носу та придаткових пазух носу, друга — для захворювань глотки, гортані, трахеї й бронхіального дерева.

Жорсткий контейнер містить портативний генератор мікронних часток, а дозуючий клапан забезпечує поступлення точної та постійної дози препарату.

Проведені дослідження ефективності лікування препаратом Біопарокс показали, що "одужання" та "значне покращання" спостерігалось у 93,8 % хворих. Побічних та небажаних симптомів відмічено не було, тобто переносимість препарату "відмінна" та "дуже добра" становила 100 %.

Показання до застосування:

- інфекційно-запальні захворювання носоглотки;
- ларингіт, фарингіт, трахеїт;
- бронхіт простий чи загострення рецидивуючого бронхіту;

— респіраторна інфекція у дітей з бронхіальною астмою з метою попередження розвитку її загострення.

Противопоказання до застосування:

- підвищена чутливість до фузафунгіну;
- діти віком до 2,5 років через можливість розвитку ларингоспазму.

Режим дозування: 4 інгаляції через ротову порожнину та/або 4 інгаляції в кожний носовий хід 4 рази на добу. Тривалість лікування 5–10 днів залежно від зникнення клінічної симптоматики захворювання.

Препарат може використовуватися у якості монотерапії або у сполученні із системними антибіотиками у тих випадках, коли призначення їх необхідно.

РЕЗЮМЕ

Запропоновані методичні рекомендації присвячені актуальній проблемі дитячої пульмонології — лікуванню захворювань органів дихання. Авторами, враховуючи су-

часні наукові розробки багатьох вітчизняних та зарубіжних дослідників, наведені сучасні погляди на роль та механізм запалення в патогенезі захворювань респіраторного тракту. Описані сучасні підходи до його лікування у дітей. Призначення протизапального та/або місцевого антибактеріального препарату є ефективним лікуванням гострих інфекційно-запальних респіраторних захворювань у дітей та раціональною стратегією у педіатрії, що дозволить підвищити ефективність лікування зазначеної категорії хворих при зменшенні економічних затрат. Запропоновані схеми лікування рекомендуються для широкого використання в умовах стаціонару та в амбулаторній практиці при лікуванні позалікарняних інфекцій верхніх та нижніх дихальних шляхів у дітей.

ЛІТЕРАТУРА

1. Лук'янова О. М. Проблеми здоров'я здорової дитини та наукові аспекти профілактики його порушень // Мистецтво лікування. — 2005. — № 2. — С. 6–15.
2. Козлов В. С., Шиленкова В. В., Чистякова О. Д. Роль воспаления в патогенезе респираторных заболеваний // Consilium medicum. — 2003. — Т. 5, № 10. — С. 24–30.
3. Механизмы воспаления бронхов и легких и противовоспалительная терапия / под ред. Г. Б. Федосеева. — Москва, 1998. — С. 197.
4. Свистушкин В. М., Никифорова Г. Н. CONSILIUM-PROVISORUM.- Том 1. — № 6. — 2001. Эреспа в клинической практике [www.document] http://www.media/provisor/01_06/16_shtml, 17-Feb-2002 (15.11.2002).
5. Evard Y., Kato G. et al. Fenspiride and inflammation in experimental pharmacology // Eur. Resp. Rev. — 1991. — № 1. — P. 93–100.
6. Иванова И. Е., Куракин Д. Н. Рациональная антибактериальная терапия у детей в амбулаторных условиях: методические рекомендации. — Чебоксары, 2000. — 75 с.
7. Костроміна В. П., Речкіна О. О., Ярошук Л. Б. Біопарокс в лікуванні запальних захворювань дихальних шляхів у дітей // ПАГ. — 2004. — № . — С.