

БИОМЕДИЦИНА ВА АМАЛИЁТ ЖУРНАЛИ ЖУРНАЛ БИОМЕДИЦИНЫ И ПРАКТИКИ JOURNAL OF BIOMEDICINE AND PRACTICE

Илхом Асомович КАРИМДЖАНОВ,
д.м.н., профессор, заведующий кафедрой
«Детские болезни №2», Ташкентской медицинской академии
Угилбиби Рузибадаловна ФАЙЗИЕВА,
к.м.н., доцент кафедры Детские болезни
Термезского филиала Ташкентской медицинской академии

ПРОБЛЕМЫ ВЛИЯНИЕ ЭКОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ И ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ В РАЗВИТИЕ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ (Обзор литературы)

For citation: I.A. Karimdjano, U.R. Fayzieva PROBLEMS INFLUENCE OF ECOLOGICAL FACTORS AND GENETIC POLYMORPHISM ON DEVELOPMENT Journal of Biomedicine and Practice. 2021, vol. 6, issue 2, pp. 84-91

 <http://dx.doi.org/10.26739/2181-9300-2021-2-14>

АННОТАЦИЯ

В данной статье изложены обзор литературы по современным литературными данными, а также изучены влияние неблагоприятных экологических факторов, а также генетический полиморфизм в развитие пневмонии у детей. На сегодняшний день, своевременная инновационная диагностика, лечение и профилактика внебольничной пневмонии (ВП) у детей, является одной из самых актуальных проблем в педиатрической практики. Своевременное лечение пневмонии у детей возможно только при ранней постановке диагноза, правильной оценке тяжести состояния больного ребенка, рациональном выборе антибактериальной терапии с учетом возраста и веса ребенка.

Ключевые слова: дети, пневмония, экология, генетический полиморфизм, осложнение, профилактика

Iлхом Асомович KARIMDJANOV
Department of children's diseases -2.
Tashkent Medical Academy. Uzbekistan
Ugilibibi Ruzibadalovna FAYZIEVA
Department of children's diseases. Termez branch of the
Tashkent Medical Academy. Uzbekistan.

PROBLEMS INFLUENCE OF ECOLOGICAL FACTORS AND GENETIC POLYMORPHISM ON DEVELOPMENT

ANNOTATION

This article provides a review of the literature on modern literature data, and also studies the influence of unfavorable environmental factors, as well as genetic polymorphism in the development of pneumonia in children. Today, timely innovative diagnostics, treatment and

prevention of community-acquired, pneumonia in children is one of the most pressing problems in pediatric practice. Timely treatment of pneumonia in children is possible only with early diagnosis, correct assessment of the severity of the sick child's condition, rational choice of antibiotic therapy, taking into account the age and weight of the child.

Key words: children, pneumonia, ecology, genetic polymorphism, complication, prevention

Илхом Асомович КАРИМДЖАНОВ

Тошкент тиббиёт академияси.

2-сон Болалар касалликлари кафедраси мудири, т.ф.д. профессор

Ўғилбиби Рузибадаловна ФАЙЗИЕВА

Тошкент тиббиёт академияси Термиз филиали.

Болалар касалликлари кафедраси т.ф.н, доценти

БОЛАЛАРДАГИ ШИФОХОНАДАН ТАШҚАРИ ПНЕВМОНИЯНИНГ РИВОЖЛАНИШИДА ЭКОЛОГИК ОМИЛЛАР ТАЪСИРИ ВА ГЕНЛАРНИНГ ГЕНЕТИК ПОЛИМОРФИЗМ МУАММОЛАРИ

АННОТАЦИЯ

Мақолада замонавий маълумотларга бағишланган адабиётлар шарҳи берилган, шунингдек, болаларда пневмония ривожланишида ноқулай экологик омилларнинг таъсири ва генетик полиморфизм ўрганилган. Бугунги кунда болаларда пневмонияни ўз вақтида, инновацион диагностикаси, даволаш ва олдини олиш педиатрия амалиётининг энг долзарб муаммоларидан биридир. Пневмонияни ўз вақтида даволаш фақат эрта ташхис қўйиш, касал боланинг аҳволи оғирлигини етарли даражада баҳолаш, ёши ва болани вазнини ҳисобга олган ҳолда антибиотиклар билан даволашни оқилона танлаш орқали амалга оширилади.

Калит сўзлар: болалар, пневмония, экология, генетик полиморфизм, асорати, профилактикаси

Актуальность. Внебольничная пневмония является одной из наиболее значимых проблем здравоохранения и имеет большое медико-социальное значение.

Актуальность данной патологии, в первую очередь, определяется высоким уровнем заболеваемости, нередко трудностью адекватной диагностики и подбора схем терапии, что влечет за собой дополнительную экономическую нагрузку для государства. Согласно по данным ВОЗ, внебольничная пневмония стоит на четвертом месте в ряду этиологии смертности, а уровень летальности среди всех возрастов, исключая детский до 5 лет, составляет 5% [1,2,3,4].

Внебольничная пневмония является актуальной проблемой здравоохранения, продолжая занимать лидирующее положение среди болезней органов дыхания в связи с высоким уровнем заболеваемости и смертности как среди пожилых людей, так и среди лиц молодого возраста, а также детского возраста. В России пневмонией ежегодно заболевают более 1,5 миллионов человек. Внебольничные пневмонии возникают у ребенка в обычных условиях его жизни, внутрибольничные – через 72 ч пребывания в ста жизни, внутрибольничные – через 72 ч пребывания в стационаре или в течение 72 ч после выписки оттуда. [7, 8, 20, 22].

Одним из важнейших научно-практических направлений социальной педиатрии и организации здравоохранения является региональный подход к изучению состояния здоровья детей. На его формирование оказывают влияние климатогеографические, экологические и экономические условия проживания, степень миграции населения, этнические и социокультурные особенности, а также существенные различия в материально-технической базе лечебно-профилактических учреждений по регионам. Многогранность патогенетических механизмов повреждения дыхательной системы, тяжесть вызываемых метаболическими нарушениями последствий, таких как дыхательная недостаточность, инфекционно -

токсический шок, диссеминированный внутрисосудистый синдром (ДВС) и т.д., придают особую актуальность и значимость вопросам лечения этой категории больных [5,6,14,18].

Одним из наиболее чувствительных показателей, свидетельствующих об изменении качества окружающей среды, является состояние здоровья детского населения. Актуальными, проблемами на сегодняшний день является оценка совокупности различных факторов риска (экзогенных и эндогенных), приводящих к развитию пневмонии у детей. В настоящее время внебольничная пневмония широко распространена в детской популяции и не имеет значимой тенденции к снижению. Ее частота весьма вариабельна и зависит от региона, уровня экономического развития, особенностей диагностики и статистического учета. Представляют большой интерес данные регионов с анализом заболеваемости в динамике за длительный период времени. Причиной тонзиллита, эпиглоттита, пневмонии являются бактериальные возбудители, такие как *Streptococcus pyogenes* (β -гемолитический стрептококк группы А), *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *S. aureus* и *Moraxella catarrhalis*.

Хотя большинство здоровые дети способны справиться с инфекцией с помощью защитных сил организма, дети с нарушением иммунной системы подвергаются большему риску развития пневмонии. Иммунная система ребенка может быть ослаблена недостаточным или неправильным питанием, частыми острыми респираторными инфекциями и т. др. Это касается особенно детей грудного возраста, не получающих исключительно грудное вскармливание. Восприимчивость ребенка к пневмонии также увеличивается под воздействием следующих экологических факторов:

- загрязнение воздуха внутри помещений, вызванное приготовлением пищи и использованием биотоплива (например, дерево или навоз) для отопления;
- проживание в перенаселенных жилищах;
- курение родителей.

Дети являются пассивными курильщиками. Курение нарушает функцию реснитчатого эпителия, продукцию слизи, угнетает функцию альвеолярных макрофагов. Токсические вещества, находящиеся в табачном дыме вызывают отек слизистой оболочки с последующим нарушением дренажной функции бронхов. Повышают заболеваемость пневмонией низкий социально экономический уровень, плохие жилищные условия; наличие старшего ребёнка в семье, особенно посещающего детское учреждение. Промышленное загрязнение атмосферного воздуха обычно ассоциируют с повышенной заболеваемостью пневмонией, однако при этом сложно исключить влияние комплекса факторов [7,8,15,16].

Предупреждение пневмонии у детей является одним из основных компонентов стратегии сокращения детской смертности. Иммунизация против *Hib*, пневмококка, кори и коклюша является наиболее эффективным способом профилактики пневмонии. Борьба с такими экологическими факторами, как загрязнение воздуха внутри помещений (например, путем использования доступных по цене экологически чистых кухонных плит), и создание условий для соблюдения правил гигиены в перенаселенных жилищах, а также снижает число больных детей, страдающих пневмонией и их осложнений. Внебольничная терапия у детей сохраняет свою значимость во всем мире, поскольку может быть причиной неблагоприятного исхода у детей раннего возраста, в связи с чем вопросы диагностики и рациональной антибактериальной терапии остаются актуальными.

По литературными данными дети с аллергическими заболеваниями склонны к развитию пневмонии. В развитие пневмонии большую роль играет бытовые аллергены - домашняя пыль. Пыль - содержит в своем составе различные вещества: остаток различных тканей, частицы эпидермиса человека и животных, аллергены насекомых, пыльцы растений, грибов (чаще всего это антиген плесневых грибов), бактерии, библиотечная пыль и другие компоненты. Аллергические свойства домашней пыли обусловлены, прежде всего, клещами, которых обнаружено около 50 видов. Наиболее частые места обитания клещей - подушки, матрасы, одеяло, ковры, перины, мягкая мебель. К эндогенными этиологическими факторами относится вирусная инфекция, например, острое вирусное респираторные инфекции, в

частности, вирусов гриппа, парагриппа, риногриппа, коронавирусная инфекция [17, 18, 21, 25].

Таким образом, ВП является весьма серьезной медико – социальной проблемой, несущей существенные экономические затраты и вред здоровью населения.

Факторы риска развития пневмонии могут быть условно разделены на три группы, связанные с основным заболеванием и преморбидным фоном [19, 23]:

а) немодифицируемые - угнетение сознания (сопор-кома), состояние после сердечно-легочной реанимации, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), пониженное питание, детский возраст, иммуносупрессия различного генеза (СПИД);

б) модифицируемые - постельный режим, необходимость проведения зондового питания, дисфагия, аспирация, выраженный болевой синдром;

в) инвазивным характером лечебного процесса: эндотрахеальная (назотрахеальная) интубация и трахеостомия, ИВЛ более 48 ч, санация трахеобронхиального дерева, необходимость хирургического вмешательства и инвазивного мониторинга, длительное применение инвазивных методов мониторинга и лечения;

По данным А. Баходирова и другие авторы (2017г) вопросы своевременной диагностики, лечения и профилактики нозокомиальной пневмонии находятся в центре внимания врачей и исследователей в связи со значительной распространенностью. Нозокомиальная легочная инфекция занимает второе место по распространенности после внегоспитальной пневмонии, но значительно превышает ее по показателю летальности [6, 8,12].

По данным Алиев А.Л., Тураев Б.Б. и соавторами (2016г) сочетание пневмоний с различными другими заболеваниями служит причиной неблагоприятного взаимовлияния разных страданий, не только отягощает их течение, но и ухудшает прогноз. Эффективность лечения пневмоний, развивающихся на фоне другого заболевания, зависит от того насколько целесообразно построен весь комплекс терапевтических мероприятий, направленных на борьбу со всей патологией детского организма. А также, от индивидуального выбора терапии с учетом этиологии заболевания, течения и фазе патологического процесса, возраста больного, степени внелегочных патологий организма.

По литературными данными в последние время часто встречается и вирусные пневмонии. Пневмонии вирусной этиологии у детей протекает более тяжело по сравнению бактериальной пневмонии. По современной литературе острые респираторные инфекции - одни из наиболее часто встречающихся заболеваний среди детей и подростков во всем мире. Острые респираторные инфекции (ОРИ) относятся к наиболее распространенным заболеваниям среди детей и подростков. Особую опасность представляют заболевания нижних дыхательных путей инфекционной этиологии. К ним относятся пневмонии и бронхоолиты. Пневмонии, вызванные инфекционными агентами, являются опасными заболеваниями нижних дыхательных путей, которые могут приводить к летальному исходу детей. До сих пор сохраняющийся высокий уровень заболеваемости и смертности обуславливает актуальность проблемы. За последние 5 лет было проведено и представлено в мировой научной литературе большое число клинических и эпидемиологических исследований, касающихся пневмонии. К сожалению, в отечественной литературе этой проблеме уделяется недостаточно внимания.

Фоновые факторы риска летального исхода от пневмонии у детей:

-возраст до 5 лет и мужской пол;

-врожденные и хронические заболевания;

-позднее обращение за медицинской помощью;

-позднее поступление детей в стационар;

-гестационный возраст при рождении меньше 28 недель.

По данным ВОЗ пневмония является главной причиной детской смертности во всем мире. Среди причин летальности у детей до 5 лет на ее долю приходится 17,5%, что ежегодно в мире составляет около 1,1 млн смертельных случаев (это больше, чем СПИД, малярия и корь

вместе взяты). До настоящего времени диагностика пневмонии представляет определенные трудности, так как такие ведущие симптомы пневмонии по рекомендации ВОЗ, как лихорадка, тахипноэ, диспноэ, участие в акте дыхания вспомогательной мускулатуры, могут встречаться и при других заболеваниях, например бронхолитах.

В литературе уже имеется ряд исследований, в которых была использована молекулярная диагностика для оценки риска развития внебольничной и нозокомиальной пневмонии. В ряде работ были идентифицированы генотипы, ассоциированные с предрасположенностью к развитию и осложненному течению внебольничной и нозокомиальной пневмонии (GSTM1 I, CYP1A1 606T/T, ACE D/D). Однако в целом данные по верификации генетических предикторов предрасположенности к развитию пневмонии, а также по изучению особенностей течения данного заболевания у пациентов различного генетического профиля остаются разрозненными, что требует проведения дополнительных исследований [25,28].

На сегодняшней день в педиатрической практике, серьезными проблемами пульмонологии являются ранняя диагностика, своевременная госпитализация и реабилитации внебольничной пневмонии у детей раннего возраста.

Таким образом, на современном этапе определен широкий спектр генетических детерминант, ассоциированных с тяжестью течения ВП. В отечественной медицинской литературы количество работ лимитировано, что является сигналом о необходимости проведения дополнительных исследований для выявления региональных особенностей распространенности генетических полиморфизмов и последующей разработки эффективных клинических методов диагностики и лечение.

В развитии, клиническом течении и исходе пневмонии у детей ведущую роль играет состояние иммунной системы. Рост частоты нозокомиальной пневмонии, наряду с динамическими изменениями реактивности и иммунного ответа у детей, диктует необходимость изучения иммунологических аспектов патогенеза нозокомиальной пневмонии для оптимизации диагностики, профилактики и лечения данного заболевания. Иммунологические методы диагностики направлены на обнаружение бактериального антигена и/или антител возбудителя. Иммуноферментный анализ (ИФА) применяется преимущественно при оценке нарастания титров АТ к вирусам и для выявления острофазовых специфических АТ к атипичным возбудителям.

Согласно многочисленным публикациям, при внебольничной пневмонии у детей микробиологическая идентификация возбудителя удаётся не более чем в 40-60% случаев [7,16, 28, 34]. По анализу литературы, частота выявляемости возбудителей одних и тех же авторов значительно отличается в публикациях 2012-2016 гг. Таким образом, диагностика пневмонии включает как клинический, так и рентгенологический метод исследования. Гены бактерий *Enterobacteriaceae*, *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase и *Pseudomonas aeruginosa* несут детерминанты устойчивости и к другим классам АБП – аминогликозидам и фторхинолонам.

По мнению многих авторов, современные рекомендации по неспецифической профилактики внебольничной пневмонии включает частое мытье рук, исключение табачного дыма в домашних условиях, естественное вскармливание, снижение контакта с больными детьми, частое проветривание комнаты.

Таким образом, активное внедрение на уровне первичной медико санитарной помощи алгоритмов антибактериальной терапии, изложенных в клинических рекомендациях профессиональных ассоциаций, позволит добиться положительных результатов лечения, уменьшить частоту осложнений и нежелательных явлений, снизить риск селекции антибиотикорезистентных штаммов. Широкой распространенности пневмококковой инфекции среди детского населения обусловлено наличием многогранного числа серотипов.

Заключение:

В заключение можно сказать что, для разработки научно-обоснованного комплекса мероприятий по снижению потерь здоровья детского населения от пневмонии и их

осложнений, необходимо изучить эпидемиологические аспекты, усовершенствовать алгоритм ранней диагностики и ведения детей с пневмонией, что определило актуальность настоящего исследования. Остается актуальным современное обоснование тактики ведения периода реконвалесценции после перенесенной внебольничной пневмонии.

Учитывая современные научные представления о факторах риска развития и потенциальной тяжести течения внебольничной пневмонии, а также ввиду малого количества исследований в зарубежной и отечественной медицинской науке становится актуальным вопрос комплексного изучения клинико-лабораторных, соматометрических и молекулярно-генетических индикаторов, являющихся прогностически значимыми для ведения пациентов с диагнозом ВП.

Полученные литературные данные позволяют подробно изучить исследование динамики заболеваемости пневмонией у детей раннего возраста, а также получить новые статистические данные об особенностях роста пневмонии и значительном превышении областного уровня, о высокой доле детей с нарушенной резистентностью и смешанной вирусно-бактериальной этиологией, а также полиморфизм генов в формировании заболеваний предлагается дополнить стандартные рекомендации по диагностике и реабилитации детей раннего возраста. По литературными данными известно что, в нашей Республики мало количества научных исследований по изучение внебольничной пневмонии у детей.

Таким образом, с учетом современных научных представлений о факторах риска развития и потенциальной тяжести течения внебольничной пневмонии, становится актуальным, вопрос комплексного изучения клинико-лабораторных, соматометрических и молекулярно-генетических показателей, являющихся прогностически значимыми для ведения пациентов с диагнозом внебольничная пневмония у детей.

Выводы:

1. При своевременном выявлении реализации факторов риска при внебольничных пневмонии у детей раннего возраста, изучается рост заболеваемости внебольничной пневмонией.
2. Своевременное выявление заболевание требует более углубленные разработки и внедрение активных мер первичной и вторичной профилактики заболеваний, а также реабилитации детей.
3. В настоящее время выявление фенотипов и полиморфизма генов при внебольничной пневмонии у детей выходят на первый план которые формирующие иммунодефицитное состояние организма.
4. При своевременном и раннем выявлении болезни, а также госпитализации больных детей в стационары с острой внебольничной пневмонией на педиатрических участках врачами общей практики, педиатрам, снижается летальность заболевание.
5. Для разработки научно-обоснованного комплекса мероприятий по снижению потерь здоровья детского населения от пневмонии и их осложнений, необходимо изучить эпидемиологические аспекты.
6. Усовершенствовать алгоритм ранней диагностики и ведения детей с пневмонией, что определило актуальность настоящего исследования.
7. Остается актуальным современное обоснование тактики ведения периода реконвалесценции после перенесенной внебольничной пневмонии.

Список литературы:

1. Таточенко В.К. Болезни органов дыхания у детей. Практическое руководство. М.: «Педиатр», 2012.
2. Внебольничная пневмония у детей: распространенность, диагностика, лечение и профилактика. Научно-практическая программа. М., 2011. 63 с.

3. Геппе Н. А., Малахов А. Б., Волков И. К. и соав. К вопросу о дальнейшем развитии научно-практической программы по внебольничной пневмонии у детей // Русский медицинский журнал. 2014. Т. 22. № 3. С. 188–193.
4. Факторы риска и особенности течения осложненных пневмоний у детей с гипоиimmunными состояниями. А.Н. Баходирова, Х.П. Алимова, Т.Л.Ким. Вестник экстренной медицины, 2013, № 2, стр-67-68
5. Таточенко В.К., Бакрадзе М.Д., Хохлова Т.А., Рогова О.А. Рациональная антибактериальная терапия инфекций дыхательных путей. Медицинский совет, 2014, 1: 62-67
6. Клинико-патогенетическое значение применения немедикаментозных методов лечения при тяжелой пневмонии у детей раннего возраста на фоне экссудативно-катарального диатеза. Алиев А. Л.1, Тураев Б. Б. Научные исследования № 5 (6). 2016, стр-51-52.
7. Некоторые показатели иммунного статуса при нозокомиальных пневмониях у детей. А.Н.Баходирова., Н.А.Акбарова. /Вестник экстренной медицины. 2013, № 2, стр-71-73
8. Холодок Г. Н. Микробиологические и патогенетические аспекты внебольничной пневмонии у детей: автореф. дис. ... докт. мед. наук. Москва, 2012. 41 с.
9. Протасова И. Н., Перьянова О. В., Ильенкова Н. А. Этиологическая диагностика внебольничной пневмонии у детей (обзор литературы) // Пульмонология. 2014. № 5. С. 78–82.
10. Особенности клинического течения пневмонии при сочетании с другими заболеваниями. Алиев А. Л.1, Тураев Б. Б.2, Тураева Ю.Ш. /Вестник экстренной медицины, 2012, № 1, стр-61-62
10. 11. А.И. Смиян, Т.П. Бында. Динамика интерлейкинов 1β и 10 у детей раннего возраста с острыми внегоспитальными пневмониями. Педиатрия. /2009//№2. стр-39-41
11. Баранов, В.С. Генетические основы предрасположенности к некоторым частым мультифакториальным заболеваниям / В.С. Баранов // Мед. Генетика. 2004. - Т. 3, № 3. - С. 102-112.
12. Наследственность и болезни легких : учебное пособие / Г.Н. Сеитова, С.В. Буйкин, А.А. Рудко, М.Б. Фрейдин. Томск : Печатная мануфактура, 2008. - С. 24-34.
13. Пузырев, В.П. Генетическое разнообразие народонаселения и болезни человека / В.П. Пузырев, М.Б. Фрейдин, А.Н. Кучер. Томск: Печатная мануфактура, 2007. - С. 86-94.
14. Фрейдин, М.Б. Генетика атопии: современное состояние / М.Б. Фрейдин, Е.Ю. Брагина, Л.М. Огородова // Вестник ВОГиС. 2006. - Т. 10, №3.-С. 492-503.
15. Rohde G. G. U. The role of viruses in CAP // European respiratory monograph Community - acquired pneumonia /редакторы: J. Chalmers, M. Pletz, S. Ali berti. 2014. P. 74–87.
16. Rudan I., O'Brien K.L., Nair H., et al. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia in 2010: estimates of incidence, severe morbidity, mortality, underlying risk factors and causative pathogens for 192 countries // J. Glob.Health. 2013. Vol. № 1 — 010401.
17. Mayanskiy N., Alyabieva N., Ponomarenko O., et al. Serotype distribution and antibiotic-resistance of paediatric Streptococcus pneumoniae in Moscow. ECCMID 2014. P2173.
18. Troseid M., Nowak P., Nystom J. et al. Elevated plasma levels of lipopolysaccharide and high mobility group box-1 protein are associated with high viral load in HIV-1 infection: reduction by 2-year antiretroviral therapy. AIDS 2010; 24(11): 173–177.
19. Redd A.D., Eaton K.P., Kong X. et al. C-reactive protein levels increase during HIV-1 disease progression in Rakai, Uganda, despite the absence of microbial translocation. J. AIDS 2010; 54 (5): 556–559.
21. Lodha R., Kabra S. K., Pandey R. M. Antibiotics for community-acquired pneumonia in children // Cochrane Database Syst. Rev. 2013. Vol. 4. № 6. CD004874.
22. European centre for disease prevention and control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2012:51-58.

23. Das R. R., Singh M. Treatment of severe community-acquired pneumonia with oral amoxicillin in under-five children in developing country: a systematic review // PLoS One. 2013. Vol. 25. № 6. e66232.
24. Lassi Z. S., Das J. K., Haider S. W., et al. Systematic review on antibiotic therapy for pneumonia in children between 2 and 59 months of age // Arch. Dis. Child. 2014. Vol. 99. № 7. P. 687–693.
25. Ruuskanen O. Viral pneumonia / Ruuskanen O., Lahti E., Jennings L. S. // Lancet 377 (9773): 1264-75. 2011 -04-09.
26. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. Clin Infect Dis. Mar 1 2007;44 Suppl 2:S27-72.
27. Honeybourne D, Baldwin DR. The site concentrations of antimicrobial agents in the lung. J Antimicrob Chemother. 1992;30:249-260.
28. Brabers N.A., Nottet H.S. Role of the pro-inflammatory cytokines TNF-alpha and IL-1beta in HIV-associated dementia. Eur. J. Clin. Invest. 2006; 36: 447–458.
20. 29. Gene polymorphisms of IL-6(-174) G/C and IL-1RA VNTR in asthmatic children / A. Settin, M. Zedan, M. Farag et al. // Indian J. Pediatr. 2008. - Vol. 75, № 10.-P. 1019-1023.
29. Wheezing in Chinese schoolchildren: disease severity distribution and management practices, a community based study in Hong Kong and Guangzhou / F.W. Ko, H.Y. Wang, G.W. Wong et al. // Clin. Exp. Allergy. - 2005. - Vol. 35, № 11.-P. 1449-1456.