УДК 616.233/.248

БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА КАК ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ МЕТАСИМПАТИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ЛЕГКИХ

С.А. Симбирцев [1], В.В. Петраш [2], А.Д. Ноздрачев [3]

[1] Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, Россия
[2] НИИ промышленной и морской медицины, Санкт-Петербург, Россия
[3] Санкт-Петербургский государственный университет, Россия

BRONCHIAL ASTHMA AS FUNCTIONAL INSUFFICIENCY OF METASYMPATHETIC NERVOUS SYSTEM OF LUNGS

S.A. Simbirtsev [1], V.V. Petrash [2], A.D. Nozdrachev [3]

[1] St. Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies, Russia
[2] Scientific research institutes of industrial and sea medicine, St. Petersburg, Russia
[3] St. Petersburg state university, Russia

© С.А. Симбирцев, В.В. Петраш, А.Д. Ноздрачев, 2011

Одним из важных патофизиологических механизмов астматического синдрома являются функциональные сдвиги в метасимпатической нервной системе легких – вегетативная дистония легких. Обсуждается проблема связи астматического синдрома с перинатальными повреждениями шейного отдела позвоночника, гипоксией, токсикозом беременности и другими факторами, влияющими на нейрогуморальный и гормональный статус новорожденных.

В процессе лечения больных с БА полноценное восстановление системы дыхания может быть достигнуто лишь перестройкой регуляторных систем организма.

Ключевые слова: бронхиальная астма, метасимпатическая система легких, патофизиологические механизмы астматического синдрома, нестационарные пульсовые колебания в МКК.

One of the important pathophysiological mechanisms of an asthmatic syndrome are functional shifts in metasympathetic nervous system of lungs – a vegetative dystonia of lungs. This conclusion proves to be true experiments on animals, characteristic for children of asthmatics occurrence non-stationary pressure pulse (NPP) in a pulmonary circulation (PC) in reply to a psycho-emotional stress. Changes in PC occurred against stable hemodynamic of the systemic circulation (SC). The problem of communication of an asthmatic syndrome with perinatal damages of cervical department of a backbone, a hypoxia, a toxicosis of pregnancy and other factors influencing on neurohumoral and the hormonal status of newborns is discussed.

In the course of patient treatment with BA high-grade restoration of respiratory system can be reached only regulatory body system reorganization.

Key words: a bronchial asthma, metasympathetic system of lungs, pathophysiological mechanisms of an asthmatic syndrome, non-stationary pressure pulse in PC.

Бронхиальная астма (БА) относится к заболеваниям системы внешнего дыхания не полностью выясненной этиологии. До недавнего времени БА определялась как хроническое рецидивирующее заболевание инфекционной или неинфекционной (атопической) этиологии, а основным клиническим проявлением были приступы удушья вследствие бронхоспазма, гиперсекреции и отека слизистой оболочки бронхов. При этом измененная реактивность бронхов может быть обусловлена специфическими (иммунологическими) и/или неспецифическими, врожденными или приобретенными механизмами [1].

Как отмечают А.Г. Чучалин, Г.Б. Федосеев [1, 2, 3], невзирая на успехи в изучении механизмов болезни и применение новых способов терапии, число больных с тяжелым течением бронхиальной астмы растет. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) инициировала программу по борьбе с хроническими обструктивными болезнями легких (ХОБЛ), звучащую в английской аббревиатуре – GOLD (Global obstructive lung disease). Создана также всемирная программа по лечению и профилактике бронхиальной астмы – «Глобальная инициатива по бронхиальной астме» (Global Initiative for Asthma – GINA) [4]. Все это указывает на то, что так называемые «успехи в изучении механизмов болезни» остаются весьма призрачными.

Основным арсеналом современной терапии БА являются селективные b2-стимуляторы адренорецепторов (сальбутамол, тербуталин и др.), бронходилататоры и кортикостероиды [2, 5, 6, 7 и др.]. Практически все перечисленные

средства несут побочные, негативные для организма эффекты, обеспечивая в лучшем случае достижение устойчивой ремиссии, но отнюдь не радикального излечения, что говорит об отсутствии на сегодняшний день патогенетически обоснованной системы лечения БА и понимания истинных патофизиологических механизмов болезни и ее этиологии.

Астматический синдром, как правило, проявляется постепенно на фоне предшествующих повторных пневмоний, ОРЗ, бронхитов и др. Этот факт современная патофизиология рассматривает как пусковой к развитию хронического воспаления и сенсибилизации с дальнейшим переходом к астматическим кризам.

Исходя из результатов собственных клинических исследований больных БА и системного анализа обширного патофизиологического и клинического материала, накопленного медицинской наукой в этом направлении, целью данной работы является попытка формирования патофизиологической концепции синдрома БА, способной обосновать подходы к реальному противостоянию организма этому заболеванию.

Рассмотрим атопический тип бронхиальной астмы.

Согласно аллергической теории, это в большинстве случаев IgE – опосредованный вариант аллергической реакции. Патофизиологически (не вдаваясь в схемы иммунных взаимодействий, имеющиеся в многочисленной специальной литературе) этот вариант аллергической реакции характеризуется повышением проницаемости микроциркуляторного сосудистого русла, сопровождаемого выходом жидкости в интерстициальное пространство с развитием отека и серозного воспаления. При локализации процессов на слизистых оболочках выявляется усиление образования соответствующих экскретов; развивается бронхоспазм.

Отмеченная общность патофизиологических проявлений свидетельствует о тесной взаимосвязи иммунных и нейрорегуляторных процессов в формировании бронхоастматического синдрома.

Вопрос о нейрогенных влияниях на функцию дыхания, развитие аллергических реакций в целом и бронхиальной астмы в частности неоднократно обсуждался в специальной литературе [8, 9, 10, 11 и др.]. В описаниях развития аллергических реакций наибольшая роль отводилась вегетативной нервной системе, через которую опосредовалось и влияние высших отделов ЦНС.

Легочные сосуды по эластичности и емкости существенно отличаются от сосудов большого круга кровообращения и, как отмечают многие физиологи, имеют важное функциональное значение в приспособительных реакциях всей системы кровообращения [12].

Исследование нервной регуляции гемодинамики малого круга кровообращения является одним из наиболее сложных и служит предметом постоянных дискуссий, так как для строгого доказательства воздействия нервной системы на легочные сосуды необходимо выделить это воздействие на фоне реакций сосудов большого круга кровообращения, бронхов, сердечной деятельности и др. Тем не менее, Е.Н. Мешалкин и Л.Я. Альперин [13] указывают на большое значение для поддержания адекватных соотношений между вентиляцией и кровотоком сложных регуляторных внутрилегочных процессов, которые они рассматривают как внутрилегочные рефлексы. Нервно-рефлекторные влияния внелегочного происхождения эти авторы считают спорным вопросом, т.к. проведенные ими опыты по частичной и полной денервации легкого не выявили статистически достоверных изменений в гемодинамике малого круга кровообращения.

Возможность возникновения существенных автономных отличий легочной гемодинамики от гемодинамики большого круга кровообращения демонстрируют наблюдения, полученные нами при экспериментальных исследованиях системы кровообращения на собаках.

В опытах на животных изучали влияние временной окклюзии отдельных участков сосудистого русла на гемодинамические реакции. Для забора проб крови и измерения давления катетеризировали бедренные сосуды и легочную артерию. В процессе опыта регистрировали реограммы большого круга кровообращения и легких. Для создания окклюзии использовали вводимый в сосудистое русло катетер с раздуваемым резиновым баллончиком.

В опытах при окклюзии аорты у животных возникала реакция сердечно-сосудистой системы, выражавшаяся в экстрасистолии, регистрируемой на электрокардиограмме (ЭКГ), удвоении частоты легочного пульса (РГ л) и в виде пульсации центрального венозного давления (ЦВД), а также пульсации давления в правом желудочке сердца, который производил выброс крови на каждую систолу и экстрасистолу. При этом частота пульсаций артериального давления (АД) и частота пульса на реограмме большого круга кровообращения (РГ б.к.) оставались без изменения, т.е. левый желудочек не отвечал на экстрасистолы выбросом крови в аорту (рис. 1).

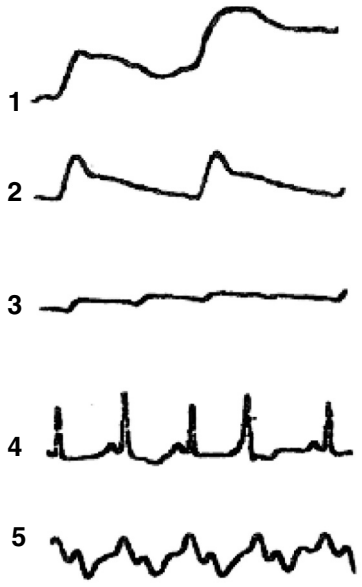

Рис. 1. Синхронная запись:
1 – РГ(б.к.); 2 – АД; 3 – РГ(л), 4– ЭКГ; 5– ЦВД
при удвоенной частоте легочного пульса относительно
частоты пульса большого круга кровообращения

Приведенное наблюдение наглядно продемонстрировало возможность возникновения автономной реакции легочной гемодинамики на фоне стабильной гемодинамики большого круга кровообращения.

Существенный вклад в понимание механизмов возникновения «внутрилегочных рефлексов» внесло развитие представлений о метасимпатической нервной системе (МНС) [14, 15] или 3-й нервной системе [16], как автономном отделе нервной системы, представляющем собой совокупности нейронов интрамуральных ганглиев, способных к самостоятельной интегративной деятельности на органном уровне.

На основе анализа нейрональной активности интрамуральных ганглиев предложена модель организации ганглиев нижних дыхательных путей [17]. В этой модели нейроны объединены в четыре основных функциональных модуля: генератор ритма, эффекторный (возбуждающий), тормозящий и сенсорный. Совокупность модулей образует периферический нервный центр, в сфере управления которого находится гладкомышечная механика, функции секретирующего и всасывающего эпителия, микрососудистого русла и других составляющих функционального регулирования нижних дыхательных путей. Существенным моментом для построения этиологической модели БА служит тот факт, что МНС образуется в результате миграции нейробластов из блуждающего нерва и ее развитие происходит в период, когда нервные клетки находятся в стадии пронейробласт – нейробласт. В эмбриогенезе млекопитающих ганглии МНС появляются у 2-недельных плодов и, следовательно, период внутриутробного развития определяет формирование МНС и ее функциональную адекватность физиологическим нормам в последующий период. Поэтому различные виды патологии беременности могут существенно отражаться на процессе формирования МНС, порождая ее структурную неполноценность и, соответственно, функциональную недостаточность.

Анализ клинической картины течения бронхиальной астмы также свидетельствовал об отсутствии общей выраженной парасимпатико- и симпатикотонии, и в большей степени указывал на вегетативную дистонию местного характера – вегетативную дистонию легких [18, 19].

Такой вывод подтвердился выявлением характерной для детей-астматиков реакции возникновения нестационарных пульсовых колебаний (НПК) в малом круге кровообращения в ответ на психоэмоциональную нагрузку в виде имитации подготовки к инъекции с демонстрацией шприца [19].

На рис. 2 приведен пример реакции НПК. Особенность этой реакции состоит прежде всего в том, что она происходит на фоне стабильной гемодинамики большого круга кровообращения.

Полученные реограммы легких у больных БА имели существенную амплитудную и фазовую вариабельность, отличались многообразием форм пульсовых волн (сглаженная, колоколообразная, М-образная, с многочисленными зубцами и т.д.).

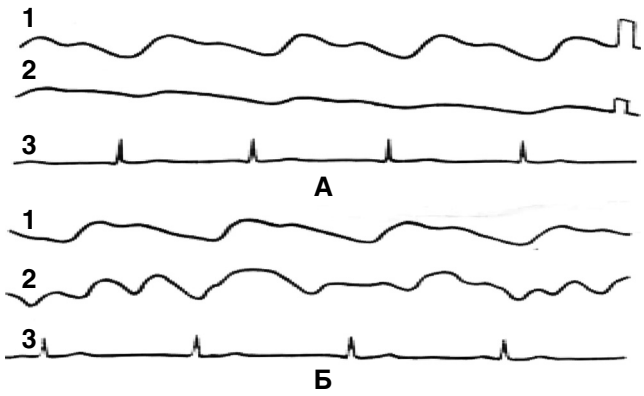

Рис. 2. Пример синхронной записи реограмм большого
круга кровообращения (1), легкого (2)
и электрокардиограммы (3) при БА в межприступном
периоде: А – исходная запись; Б – психоэмоциональная
нагрузка

Для количественной оценки легочного кровотока использовали Фурье-анализ с определением плотности энергии колебаний как суммы плотностей энергий гармонических составляющих процесса за выбранный интервал времени.

Результаты исследования на детях показали, что в группе практически здоровых детей суммарная плотность энергии колебаний легочного кровотока находилась на достаточно стабильном уровне и повышалась при эмоциональной нагрузке не более чем в 1,2–1,5 раза в основном за счет амплитуды пульсовых волн, соответствующих сердечному ритму. У больных БА уровень этого показателя был существенно выше, чем в группе практически здоровых детей даже в спокойном состоянии. При эмоциональной нагрузке он возрастал в 4–5 раз относительно нормы. При этом основной вклад в увеличение плотности энергии колебаний легочного кровотока вносили быстрые колебания, обусловленные наличием НПК, с периодом, меньшим половины R-R – интервала электрокардиограммы (ЭКГ).

Как показали исследования, НПК возникают спонтанно или рефлекторно при воздействии какого-либо эмоционального раздражителя на фоне стабильного состояния гемодинамики большого круга кровообращения. Это явление обнаружено при обследовании детей в возрасте от 3 до 15 лет, находившихся в клинике по поводу заболевания БА. НПК не являются постоянным состоянием гемодинамики малого круга кровообращения и возникают у данного контингента больных спонтанно, однако практически всегда обнаруживаются при воздействии эмоционального раздражителя (вид шприца).

Следует отметить, что НПК, вызываемое эмоциональным раздражителем, наблюдалось также у ряда обследованных детей, не имевших проявления видимых клинических признаков БА. Дополнительное обследование этой группы детей электроэнцефалографическим методом выявило наличие у них расстройств неврогенного характера, выяснилось также наличие у них повышенной реактивности на некоторые запахи или продукты питания. Кроме того, необходимо подчеркнуть, что в анамнезе у большинства обследованных детей (81,8 %) с БА отмечалась та или иная патология беременности матери или осложнения в родах [20, 21]. Таким образом, группа обследованных детей, у которых нет клинических проявлений бронхоастматического синдрома, но дающих реакцию НПК на эмоциональный раздражитель, может рассматриваться как потенциально имеющая предрасположенность к возникновению БА.

По данным И.А. Кирилловой [22], врожденные пороки развития ЦНС составляют 30% всех врожденных пороков человека, причем не исключается более высокий процент, поскольку на уровне гистологических структур эта патология обычно не диагностируется, а клинически может быть бессимптомной. В неонатологии для описания церебральных нарушений используется в основном термин перинатальная гипоксически-ишемическая энцефалопатия. Травматические повреждения в родах патогенетически тесно связаны с патологией дородового периода, нередко сопровождаются гипоксией и внутричерепными кровоизлияниями [23].

Известно, что мотонейроны, образующие диафрагмальные нервы, находятся в передних рогах III–IV шейных сегментов (наибольшая нагрузка при родах падает на C_4–C_6 сегменты шейного отдела позвоночника плода). Внутриутробная гипоксия, создаваемая в экспериментах на лабораторных крысах, приводила к ишемическим нарушениям кровоснабжения нервных клеток спинного мозга (плотность капилляров почти в два раза ниже, чем в контрольной группе животных) и морфологическим изменениям в нейронах спинного мозга и в спинальных ганглиях [24].

В последние годы в детской неврологии стало очевидным, что родовые повреждения позвоночника и спинного мозга встречаются достаточно часто (иногда даже при кажущемся благополучии родов) и приводят к полиморфным неврологическим нарушениям, которые нередко остаются без внимания [25, 26]. Отмечается, что доминирующим началом во всех проявлениях патологии является гипоксия плода. Многими исследователями показано, что при перинатальных повреждениях шейного отдела позвоночника наиболее страдают позвоночные артерии, из системы которых обеспечивается кровоснабжение бульбарного и спинального дыхательных центров, причем эти нарушения происходят по ишемическому типу. Следствием этого являются выраженные изменения кровотока в васкуляризуемых вертебробазилярной системой отделах ЦНС. Сдвиги кровоснабжения гипоталамических и лимбико-ретикулярных отделов неизбежно влияют на нейрогуморально-гормональный статус новорожденных.

Таким образом, в последние десятилетия прошлого века была установлена связь перинатальных повреждений позвоночника с развитием

различного рода нейрогенно обусловленных заболеваний, разнообразных вегетососудистых пароксизмов, вестибулярных нарушений и др. В связи с этим становится весьма понятной и выявленная связь между бронхоастматическим синдромом и указанными перинатальными нарушениями [27]. Обнаружение НПК в малом круге кровообращения при БА свидетельствует о имеющим место нарушении функции нервно-регуляторного аппарата дыхательной системы.

Исходя из анализа этиологии и патогенеза БА в свете вышеприведенных данных, формируется следующая картина.

Во-первых, у больных бронхиальной астмой присутствуют в той или иной мере невротические расстройства, во-вторых, эти расстройства обнаруживаются у детей с высокой вероятностью наличия перинатальных повреждений спинного мозга. Вследствие ряда, на первый взгляд, не связанных между собой причин (гипоксия плода, токсикоз при беременности и др.), могут возникнуть условия нарушений кровоснабжения бульбарного и спинального дыхательных центров, гипоталамической, лимбико-ретикулярной и других областей мозга плода и новорожденного. Это, в свою очередь, приводит к отклонениям в формировании МНС и ее последующей функциональной недостаточности. Как следствие, возникают адаптационно-приспособительные изменения нейрогуморального и гормонального статуса новорожденных с появлением измененного режима активности лимбической системы, в частности, связанной с ней обонятельной луковицы и других рецепторных полей. Эти факторы ведут к постепенному развитию сенсибилизации организма на отдельные виды веществ (аллергенов) и формированию бронхиальной гиперреактивности, которая является ключевым звеном БА любого генеза [27, 29].

Представим, что организм с нестабильной МНС легких и развившейся сенсибилизацией на отдельные вещества подвергается воздействию какого-либо из них. В ответ на это активизируется гипоталамо-лимбико-ретикулярный комплекс, запускающий одновременно эндокринную систему (главным образом гипофиз, надпочечники и тимус). Функционально неустойчивая МНС легких отвечает гиперреактивностью. Следствием этого является возникновение бронхоспастических и вегетососудистых явлений в легких. По мере нарастания гипоксии начинается активизация аортального и каротидного синусов, а также хеморецептивных зон дыхательного центра в продолговатом мозге, способствующих усилению дыхательной функции. Возникновение такой разнонаправленной афферентации и эфферентации в дыхательной системе выражается в виде углубления приступа БА. Приступ продолжается до тех пор, пока не наступит спонтанно или под воздействием проводимой терапии торможение активности МНС легких, а также гипоталамо-лимбической системы и связанных с ней областей мозга.

Обнаружение рефлекса НПК и изучение сопутствующей их появлению картины состояния нервной системы ребенка наряду с анализом особенностей родового периода открывает новые подходы к рассмотрению синдрома БА. Сам рефлекс НПК по своей природе может рассматриваться так же, как производная описанных выше нарушений неврогенного характера. Известно, что лимбическая система имеет связи с различными отделами коры головного мозга и ее сенсорными областями, поэтому ее возбуждение может происходить вследствие появления внешнего эмоционального раздражителя. Вероятно, возбуждения лимбической системы влияют через МНС легких на вазоактивность легочного сосудистого русла, которое у данного контингента является наиболее слабым звеном в системе вегетососудистой регуляции. В то же время эта активность недостаточна для полного срыва регуляторных функций в системе дыхания, т.е. для появления астматического приступа. Именно последний факт позволяет рассматривать рефлекс НПК как важный диагностический и прогностический признак предастматического состояния.

При изложенном рассмотрении бронхоастматического синдрома становится понятной принципиальная невозможность его лечения путем применения b2-стимуляторов адренорецепторов, бронходилататоров и кортикостероидов. Воздействию в этом случае подвергается не источник патологии, а его производные. Современная терапия оправдывает себя лишь в качестве неотложной помощи на этапе купирования периода приступов БА. Для достижения устойчивой ремиссии заболевания требуются методы способные корректировать функциональные дисфункции вегетативной нервной системы и, в частности, дисфункции МНС легких, которые, по всей вероятности, лежат в основе этиологии этого заболевания. Надо отметить, что такие подходы к лечению БА существуют.

По данным Г.Б. Федосеева [30], примерно в 80 процентах случаев положительный результат

дает метод специфической иммунной терапии. Суть метода сводится к поэтапному введению больному аллергена в очень малых дозах. Это не приведет к возникновению аллергических реакций, но позволит выработать иммунитет к компоненту, ранее провоцировавшему болезнь.

В последние годы в качестве новых немедикаментозных средств в лечении БА расширяется применение кислородно-гелиевых и других газовых смесей в условиях нормо-, гипо- и гипербарии [31].

Показана также высокая эффективность при БА метода, основанного на самоконтролируемой пациентом регуляции частоты сердечных сокращений путем выработки специального паттерна диафрагмального дыхания, создающего дыхательную аритмию сердца [32].

Самым главным, с точки зрения анализа этиологии БА, является то, что с помощью данного метода (без применения противовоспалительной терапии) одинаково успешно достигали устойчивой ремиссии больные с атопической и с инфекционно-зависимой формами БА. Это свидетельствует о том, что БА не является непосредственно производной инфекционных заболеваний или хронического воспалительного процесса, а, по сути, есть самостоятельная форма отражения функциональной дисфункции организма, в частности, МНС нижних дыхательных путей. По-видимому, тренировка системы дыхания с выработкой дыхательной аритмии сердца затрагивает наиболее ответственные за формирование астматического синдрома звенья регуляторных цепей, что и приводит к более устойчивой ремиссии, нежели регламентированная фармакотерапия. Кроме того, после курса дыхательных упражнений по вышеуказанному методу существенно увеличивается капиллярный кровоток во всех органах и тканях. Как следствие, изменяются метаболические процессы организма, нормализуя его гуморально-гормональный гомеостаз.

Таким образом, в свете приведенных рассуждений принятое в последние годы в пульмонологии определение БА как проявление хронического воспалительного заболевания дыхательных путей не раскрывает сути этиологии заболевания. Несомненно, что любая форма острого инфекционного или хронического воспалительного процесса усугубляет течение БА и требует адекватных методов лечения. Функциональная же дисфункция, главным образом формирующая синдром БА, может быть компенсирована лишь перестройкой регуляторных систем организма.

Литература

1. *Федосеев, Г.Б.* Механизмы обструкции бронхов / Г.Б. Федосеев. – СПб. : Мед. информ. агентство, 1995. – 333 с.

2. *Чучалин, А.Г.* Актуальные вопросы пульмонологии (БЕЛАЯ КНИГА) / А.Г. Чучалин // Русский медицинский журнал. – 2004. – Т. 12, № 2. – С. 53–58.

3. *Wilson, D.H.* Trends in asthma prevalence and population changes in South Australia, 1990–2003 / D.H. Wilson, R.J. Adams, G. Tucker [et al.] // Med. J. Aust. – 2006. – V. 184. – P. 226–229.

4. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA), пересмотр 2006 г. : пер. с англ. – М. : Атмосфера, 2007.

5. *Шапорова, Н.Л.* Бронхиальная астма тяжелого течения: особенности патогенеза и лечения / Н.Л. Шапорова, М.А. Петрова, В.И. Трофимов // Пульмонология. – 2003. – № 6. – С. 108–113.

6. *Berger, W.E.* Evaluation of levalbuterol metered dose inhaler in pediatric patients with asthma: a double-blind, randomized, placebo- and active-controlled trial / W.E. Berger, H. Milgrom, D.P. Skoner [et al.] // Curr. Med. Res. Opin. – 2006. – V. 22. – P. 1217–1226.

7. *Hendeles, L.* Withdrawal of albuterol inhalers containing chlorofluorocarbon propellants / L. Hendeles, G.L. Colice, R.J. Meyer // N. Engl. J. Med. – 2007. –V. 356. – P. 1344–1351.

8. *Адо, А.Д.* / А.Д. Адо // Клин. мед. – 1984. – № 6. – С. 5–9.

9. *Агте, Б.С.* / Б.С. Агте, С.К. Евтушенко // Журн. невропат. и психиатр. – 1980. – № 2.– С. 165–171.

10. *Бреслав, И.С.* Обзор: физиология дыхания (1975–1978) / И.С. Бреслав // Физиол. журн. СССР. – 1979. – Т. 65, № 1. – С. 3–14.

11. *Гарбузов, В.И.* Неврозы у детей и их лечение / В.И. Гарбузов, А.И. Захаров, Д.Н. Исаев. – Л. : Медицина, 1977. – 272 с.

12. *Конради, Г.П.* Регуляция сосудистого тонуса / Г.П. Конради. – Л. : Наука, 1973. – 325 с.

13. *Мешалкин, Е.Н.* Физиологическая характеристика денервированного легкого в эксперименте / Е.Н. Мешалкин, Л.Я. Альперин. – Новосибирск : Наука, 1980. – 135 с.

14. *Ноздрачев, А.Д.* Вегетативная рефлекторная дуга / А.Д. Ноздрачев. – Л. : Наука, 1978. – 232 с.

15. *Ноздрачев, А.Д.* Физиология вегетативной нервной системы / А.Д. Ноздрачев. – Л. : Медицина, 1983. – 295 с.

16. *Nadel, J.A.* Autonomic regulation of the airways / J.A. Nadel // Ann. Rev. Med.: Selec. Top. Clin. Sci. – 1984. – V. 35. – P. 451–467.

17. *Федин, А.Н.* Физиология респираторной системы : учебное пособие / А.Н. Федин, А.Д. Ноздрачев, И.С. Бреслав. – СПб. : Изд-во СПбГУ, 1997. – 187 с.

18. *Вейн, А.М.* Нейрогенная гипервентиляция / А.М. Вейн, И.В. Молдовану. – Кишинев: Штиница, 1988. – 184 с.

19. *Петраш, В.В.* О патогенезе бронхиальной астмы у детей / В.В. Петраш, И.В. Бубнова, В.П. Алферов, С.А. Симбирцев // Педиатрия. – 1987. – № 4. – С. 27 – 32.

20. *Бубнова, И.В.* Функция внешнего дыхания и гемодинамика малого круга кровообращения у детей с бронхиальной астмой : автореф. дис. канд. мед. наук / И.В. Бубнова. – СПб., 1988. – 22 с.

21. *Бубнова, И.В.* О роли патологии перинатального периода в развитии бронхиальной астмы у детей / И.В. Бубнова, В.В. Петраш, В.П. Алферов // Вопр. охраны материнства и детства. – 1986. – № 9. – С. 27–28.

22. *Кириллова, И.А.* Тератология человека : рук-во для врачей / И.А. Кириллова. – М. : Медицина, 1991. – 327 с.

23. *Шабалов, Н.П.* Неонатология : учебник для студентов педиатрических фак. мед. инст. / Н.П. Шабалов. – СПб. : Спец. лит., 1996. – 505 с.

24. *Поленова, Н.Г.* Перинатальная неврология / Н.Г. Поленова, А.Ю. Ратнер ; под ред. А.Ю. Ратнера. – Казань, 1983. – С. 21–22.

25. *Жаков, Я.И.* Клинико-патогенетические особенности бронхиальной астмы у детей, перенесших перинатальную патологию центральной нервной системы : автореф. дис. докт. мед. наук. / Я.И. Жаков. – М., 1988.

26. *Ратнер, А.Ю.* Родовые повреждения спинного мозга у детей / А.Ю. Ратнер. – Казань : Изд-во Казан. универ., 1978. – 216 с.

27. *Косенкова, Т.В.* Особенности формирования бронхиальной астмы у детей с последствиями перинатального повреждения центральной нервной системы / Т.В. Косенкова, В.В. Маринич, Г.М. Кривоносова // Материалы II Российской научно-практической конференции «Аллергические и иммунопатологические заболевания – проблема XXI в. Санкт-Петербург – 2010», 17–18 декабря 2010 г. – СПб., 2010. – С. 71–82

28. *Лев, Н.С.* Нейропептиды и другие нейрогуморальные регуляторы в патогенезе бронхиальной астмы у детей / Н.С. Лев // Российский вестник перинатологии и педиатрии – 2000. – № 2. – С. 19–23

29. *Ненашева, Н.М.* Контроль над бронхиальной астмой и возможности его достижения / Н.М. Ненашева // Пульмонология. – 2008. – № 3. – С. 91–96.

30. *Федосеев, Г.Б.* Бронхиальная астма : руководство / Г.Б. Федосеев, В.И. Трофимов. – СПб. : Нормедиздат, 2006.

31. *Куценко, М.А.* Гелий-кислородные смеси – применение в медицине / М.А. Куценко, Л.В. Шогенова, А.Г. Чучалин // Материалы 9-го Нацианального конгресса по болезням органов дыхания. – М., 1999.

32. *Петраш, В.В.* Результаты применения принципа биологической обратной связи для реабилитации детей, больных бронхиальной астмой / В.В. Петраш, А.В. Шиян, А.И. Метелкин // Педиатрия. – 1991. – № 7. – С. 111–112.

e-mail: andrey.kaukov@spbmapo.ru