

КАЗАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

СЕНТЯБРЬ
ОКТАБРЬ
2002

5

ТОМ
LXXXIII

ИЗДАНИЕ МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ТАТАРСТАНА,
СОВЕТА НАУЧНЫХ МЕДИЦИНСКИХ ОБЩЕСТВ ТАТАРСТАНА И
КАЗАНСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

УДК 616 — 053.2

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ: ВЧЕРА, СЕГОДНЯ, ЗАВТРА*

О.И. Пикуза

*Кафедра педиатрии № 1 (зав. — заслуж. деят. науки РТ, проф. О.И. Пикуза) Казанского
государственного медицинского университета*



История создания казанской педиатрической школы связана в первую очередь с именем проф. Н.А. Толмачева, первого руководителя кафедры педиатрии, организованной в 1875 г. на медицинском факультете Казанского университета. Уже в тот период при его участии изучался широкий круг вопросов, касающихся инфекционных заболеваний у детей, распространенности эндемичес-

кого зоба в Казанской губернии, врожденных заболеваний мочевой системы. В дальнейшем детское здравоохранение и научные кадры в большей степени развивались на базе первой детской клиники, носящей ныне имя проф. В.К. Меншикова. Нельзя не вспомнить с чувством благодарности видных казанских ученых, воспитавших врачей многих поколений: заслуженных деятелей науки РТ, проф. Ю.В. Макарова, проф. Е.В. Белогорскую, К.А. Святкину, проф. А.Х. Хамидуллину. С особой признательностью мы хотим отметить неоценимую помощь и поддержку в научных изысканиях проф. А.Н. Маянского, заведующего отделом иммунологии КНИИЭМ, канд. мед. наук О.Д. Зинкевича.

На протяжении многих лет научные изыскания коллектива нашей кафедры направлены на изучение патогенетической роли системы нейтрофильного фагоцитоза. Учение о фагоцитозе, сформулированное И.И. Мечниковым более ста лет назад как общебиологическая концепция, находится в центре внимания медиков и биологов. Антиинфекционные мотивы мечниковской теории переросли в представления о стабилизирующей гемостаз функции фагоцитов,

* Актовая речь, прочитанная 14 мая 2002 года на расширенном заседании ученого совета Казанского государственного медицинского университета.

а их участие в воспалении признано ведущим механизмом повреждения восстановительных процессов.

Функциональный потенциал фагоцитов мы изучали по НСТ-тесту (спонтанному и индуцированному) методом люминолзависимой хемилюминесценции, по показателям миграционной активности и специфической IgG и C₃-зависимой рецепции фагоцитов.

Большое внимание нами уделялось исследованию опсонофагоцитоза у новорожденных детей с острыми респираторными и гнойно-воспалительными заболеваниями. Именно у новорожденных многие заболевания протекают атипично, стерто. Начинаясь порой как малосимптомные процессы, не таящие в себе серьезной опасности, они способны переходить в осложненные формы с тяжелым клиническим течением и неблагоприятным исходом. Поэтому их рациональная диагностика, прогнозирование течения и адекватная терапия имеют большое значение в общих мероприятиях, направленных на снижение заболеваемости и смертности среди детского населения.

При развитии пневмонии у детей с острыми респираторными заболеваниями показатели индуцированного НСТ (и-НСТ) теста снижаются. Если показатели и-НСТ теста у новорожденных с ОРЗ падают до 15% и ниже, вероятность развития у них пневмонии возрастает в 6 раз. Это является обоснованием к выделению групп с риском развития пневмонии и к разработке способа ранней ее диагностики. Реакция нейтрофилов оказалась более мобильной и в большинстве случаев опережала развитие клинических признаков воспалительного процесса в легких.

Впервые путем постановки спонтанного и и-НСТ теста нам удалось определить резерв биоцидности нейтрофилов. На сегодня есть основания рассматривать ресурсы фагоцитоза как важный элемент общего резерва здоровья ребенка и, в частности, как один из реальных критериев, по которым можно су-

дить о противoinфекционной устойчивости и вероятности развития токсических форм патологических процессов у больных с начинающейся инфекцией. У детей с острыми вирусными инфекциями происходит истощение фагоцитарного резерва. Слабая мобилизация факторов защиты создает условия для агрессии бактериальной флоры и тяжелого течения воспалительного процесса в легких. При уровне резерва фагоцитоза в пределах 10% и ниже у 80% детей пневмония протекала с токсическими синдромами. Путем своевременной терапии нам удалось снизить летальность новорожденных в Казани в 3 раза.

В исследованиях Е.И. Адо было выявлено снижение экспрессии IgG и C₃-рецепторов нейтрофилов при развитии гнойно-воспалительного процесса у новорожденных. В большей степени страдали IgG-рецепторы нейтрофила. Е.И. Адо доказала, что угнетение экспрессии одновременно C₃- и IgG-рецепторов ниже 0,25 отражало тяжесть гнойно-воспалительного процесса и было прогностически неблагоприятным. Для предупреждения летальных исходов при гнойно-воспалительных заболеваниях у новорожденных Е.И.Адо предложено введение лейкоцитарной массы в комплекс терапии. С целью сокращения инфузии препаратов крови новорожденным и оптимизации методов коррекции вторичных цитогранулопатий разработано патогенетическое обоснование по введению лейкоцитарной массы, а именно только детям при уровне экспрессии специфических рецепторов для C₃ ниже 0,30 и для IgG ниже 0,40 с предварительным тестированием функциональной полноценности гранулоцитов донора.

В последующем в процессе исследований, посвященных изучению механизмов адаптации недоношенных в условиях гипоксии, Н.Х. Габитовой было установлено, что способность гранулоцитов к адгезивным реакциям обнаруживается уже на 28-й неделе внутриутробного периода и в дальнейшем не зависит от гестационного возраста ребен-

ка. В то же время снижение экспрессии специфических рецепторов становится все более значительным по мере возрастания тяжести гипоксии. Более того, у недоношенных детей на фоне длительно воздействующей гипоксии нарушается выработка активных форм кислорода, дефицит которых замедляет скорость перекисного окисления липидов. Нарушение лигандрецепторных взаимодействий ведет к поломке механизма фагоцитоза и развитию высокой восприимчивости детей с тяжелой хронической гипоксией к бактериальным инфекциям, отягощает течение адаптационного периода. Полученные результаты позволили предложить новый подход к коррекции нарушенного жирокислотного состава клеточных мембран и экспрессии рецепторов. В комплексную терапию недоношенных детей включали препараты мембранотропного (димефосфон) и антиоксидантного (токоферол) действия (патент "Способ выхаживания недоношенных детей"). Для сравнения ряд недоношенных получали карнитин. При этом было отмечено более мягкое по сравнению с карнитином действие на структурные компоненты клеточной мембраны препарата димефосфона.

Ценность фагоцитарной, как и любой защитной реакции, — в ее скорости, опережающей скорость развития микробного процесса или иного поражения. Для уничтожения микроорганизмов, а также поглощения иммунных комплексов, находящихся в очаге воспаления, фагоцитирующие клетки должны мигрировать в экстравазальное пространство и там аккумулироваться. При изучении миграционной активности фагоцитов Г.К. Петрова выявила ряд особенностей клеточной кооперации у больных с пневмонией. В случаях торпидного течения воспалительного процесса в легких наблюдается замедление миграции нейтрофилов с последующим торможением смены нейтрофильной фазы на макрофагальную. Установлено, что задержка миграции нейтрофилов тормозит

формирование специфического иммунного ответа, ибо макрофаги играют существенную роль в индукции антителообразования, а нейтрофилы, в свою очередь, выделяют хемоаттрактанты для миграции мононуклеаров. Это определяет затяжной, осложненный характер воспалительного процесса и необходимость дифференцированного подхода к проводимой терапии.

При изучении состояния системы фагоцитоза важно помнить о многофакторности и функциональной взаимосвязи гуморальных и клеточных ее элементов. Дело в том, что исход фагоцитарных реакций во многом определяется состоянием опсонической кооперации. Опсоны, выступая в роли функциональных посредников между фагоцитирующей клеткой и объектом фагоцитоза, приводят к качественным изменениям последнего. При инфекционно-воспалительных процессах выявлены существенные изменения в системе опсонической кооперации, которые наиболее ярко проявляются в ослаблении реакций альтернативного каскада комплемента. Снижение активности альтернативного пути активации комплемента зависит от тяжести заболевания и при динамическом наблюдении часто не совпадает с клиническим выздоровлением, отражая незавершенность восстановления гомеостаза. Следует отметить при этом два важных, на наш взгляд, момента. Во-первых, по реакции C_3 -зависимой адгезии фагоцитов можно прогнозировать течение гнойно-воспалительных процессов. При индексе показателей менее 0,2 в 76% случаев развивались септические осложнения. Во-вторых, дифференцированный анализ активности альтернативного и классического каскада комплемента дает возможность предвидеть деструктивные осложнения при пневмонии у детей и, значит, тщательно откорректировать терапию для их предупреждения.

Интересные результаты по материалам нашей клиники были получены при изучении функциональной активности

плазменного фибронектина (ФН). Наш интерес к данному высокомолекулярному гликопротеину был связан с его опсонической функцией. В ходе исследований выяснилось, что в остром периоде пневмонии в плазме выявляется снижение концентрации ФН. Выраженность гипофибронектинемии зависит от тяжести течения болезни, причем наиболее низкие уровни плазменного ФН характерны для токсических форм пневмонии. Доказано, что при уровне ФН ниже 100 мкг/мл у детей раннего возраста развиваются токсические и/или гнойные осложнения. Это явилось обоснованием к своевременной коррекции гипофибронектинемии путем введения криопреципитата, концентрация ФН в котором высока. Данный подход оправдал себя в периоде вспышек клебсиеллезной инфекции в пульмонологических отделениях Казани, Набережных Челнов, Зеленодольска. При тестировании количественного содержания ФН в плазме более чем у 300 больных были отобраны пациенты с низким уровнем его содержания. Благодаря немедленной заместительной коррекции имевшегося дефицита криопреципитатом, удалось предотвратить неблагоприятные исходы у всех детей первых трех лет жизни.

Показатели опсонической кооперации были изучены нами также в системе *мать—плод—новорожденный* при гестозах. Оказалось, что дефицит опсонических факторов системы комплемента и IgG у беременных с гестозом и новорожденных характеризуется противоположной динамикой концентрации ФН, которая, напротив, возрастала. Выявленный дисбаланс в системе опсонов мы склонны объяснить компенсаторным увеличением продукции ФН как наиболее универсального опсона, участвующего в процессах элиминации различных антигенов, в том числе токсических метаболитов. Не исключено, что повышение концентрации ФН может быть связано с поступлением в периферическое русло тканевого ФН, прочно связанного с мембраной многих клеток.

Подобная перестройка в системе опсонической кооперации при гестозе является, по всей вероятности, резервным регулятором, направленным на обеспечение детоксицирующих функций фагоцитов и поддержание жизнеспособности плода и новорожденного. Большой вклад в изучение показателей опсонической кооперации внесли доценты Е.И. Адо, Л.З. Шакирова, ассистенты Г.К. Петрова и М.С. Мерфогель.

Одним из ведущих научных направлений кафедры детских болезней №1 является изучение показателей колонизационной резистентности (КР). Важнейшую роль в КР играет нормальная микрофлора. Традиционный микробиологический мониторинг нормальной микрофлоры осложнен техническими трудностями, невозможностью оперативной оценки и значительными экономическими затратами. Поэтому в наших исследованиях впервые был использован новый метод экспресс-тестирования "оральных стрептококков" — облигатных представителей нормальной микрофлоры буккального эпителия и определения антиадгезивных свойств секретов организма человека (разработаны А.Н. Маянским и соавт.). Исследования Ф.И. Сибгатуллиной показали, что у здоровых детей индекс колонизации оральными стрептококками высок (в пределах 2 баллов). Такая высокая степень колонизации свидетельствует о способности ребенка сохранять свое здоровье на оптимальном уровне, хорошо адаптируясь в окружающей среде. Однако у 70% новорожденных количественное их содержание оказалось сниженным, все они были рождены матерями, у которых беременность имела осложненное течение. Динамическое наблюдение за детьми в дальнейшем в амбулаторных условиях показало, что каждый второй ребенок, выписанный из родильного дома с пониженным уровнем колонизации, уже в неонатальном периоде переносил ОРЗ, имел омфалит либо другие инфекционно-воспалительные процессы. Полученные данные ис-

пользованы для разработки и внедрения рекомендации по диспансеризации новорожденных детей.

Совместно с кафедрой гигиены труда (проф. Н.Х. Амиров) были изучены показатели КР и состояния здоровья детей, рожденных работницами предприятий с профессиональной вредностью. Установлено, что негативный эффект ксенобиотиков проявляется уже на этапе внутриутробного развития (Д.И. Садыкова). Профессиональные вредности матери и экологическое неблагополучие района проживания взаимно потенцируются, способствуя снижению резервов здоровья. В итоге это проявляется рецидивирующими заболеваниями, функциональными нарушениями со стороны внутренних органов, что сочетается одновременно с дефицитом факторов КР — естественной колонизации, лизоцима и секреторного IgA. Пороговые величины индекса колонизации составляли меньше 1 балла, а риск заболеваемости у детей возрастал в 2 раза.

С учетом полученных результатов тактика оздоровления детей была направлена на повышение защитных сил организма. Из множества апробированных нами препаратов был отобран новый биопрепарат винибис (лицензия № 65628/98 от 1 июня 1998 г., всероссийский сертификат № 20050 от 31 марта 1998 г.)* Биологический эффект винибиса обусловлен не только влиянием на показатели КР, но и выраженным стимулирующим эффектом на биоцидный потенциал нейтрофильных гранулоцитов (Л.Б. Садыкова).

Исследованиями И.Г. Шошиной была установлена неоднотипность сдвигов показателей КР при различных вариантах бронхита у детей. Существенное снижение индекса колонизации и антиадгезивной активности слюны обнаружено в случаях рецидивирующего течения бронхита. Выявлены пороговые величины естественной колонизации (≤ 1) и анти-

адгезивной активности слюны ($\leq 0,3$ у.е.), при которых во всех случаях развивался бронхообструктивный синдром, причем тестирование показало повышение концентрации аллергенспецифических IgE у 86% детей данной группы. Отсюда правомочен вывод о необходимости дифференциальной диагностики обструктивного бронхита и уже сформировавшейся бронхиальной астмы при критических показателях КР. Данное положение было подтверждено исследованиями В.Ю. Делян, которая в ходе тщательного индивидуального анализа состояния гуморального иммунитета выявила феномен естественной полииммунизации, сходной у детей с обструктивными бронхитами и бронхиальной астмой. При дополнительном изучении уровней общего и специфических IgE было отмечено, что у 78,9% детей с рецидивирующим обструктивным бронхитом, наряду с повышением уровня общего IgE в 4—6 раз по отношению к контролю, регистрировались специфические IgE к бытовым и эпидермальным аллергенам. Это еще раз наводит на мысль, что у части детей с рецидивирующим обструктивным бронхитом имело место уже сформированное хроническое аллергическое воспаление в бронхиальном дереве. Следовательно, детям с рецидивирующим обструктивным бронхитом показано проведение специального аллергологического обследования для дальнейшего адекватного лечения и наблюдения.

В условиях ухудшения здоровья детского населения все большее внимание обращает на себя группа детей, подверженных частым эпизодам ОРЗ. Для характеристики контингента с высокой восприимчивостью к респираторным заболеваниям в педиатрии довольно широко используется термин "часто болеющие дети" (ЧБД). Частые рецидивы ОРЗ у детей нередко являются причиной развития тяжелых форм бронхолегочной патологии, обострения желудочно-кишечных заболеваний, приводят к отставанию физического развития, хро-

*Разработка и широкое внедрение этого препарата в практику были отмечены в 1996 г. Государственной премией РТ в области науки и техники.

низации различных патологических процессов. Несмотря на большое количество исследований, посвященных данной проблеме, число детей, подверженных частым ОРЗ, не имеет тенденции к снижению. Это явилось обоснованием к изучению причин столь высокой склонности к повторным эпизодам ОРЗ. В этом плане представляется интересным выявленный факт персистенции адено- и респираторно-синцитиальных вирусов у ЧБД в периоде относительного благополучия. Отмечена также активация процессов перекисного окисления липидов на фоне снижения обеспеченности витамином Е — одним из значимых факторов антиоксидантной защиты (Н.Х. Хайруллина). Кроме того, нами установлено снижение продукции α - и γ -интерферона при одновременном повышении уровня сывороточного интерферона (И.Ю. Блинников). На наш взгляд, установленный факт наличия признаков хронической эндогенной интоксикации в большей степени важен у детей с кратностью ОРЗ до 10 и более раз в течение года (З.Я. Сулейманова). Подтверждением этому служит существенное повышение концентрации молекул средней массы (МСМ) в крови, причем в 31% случаев зарегистрирована диссоциация функционирования детоксикационно-элиминирующих систем.

Высокий научно-практический интерес представляют исследования Х.М. Вахитова. Предпосылкой к их выполнению явились сведения о том, что частая респираторная заболеваемость в детском возрасте создает условия для раннего развития атеросклеротического процесса. Установлено, что у ЧБД имеется повышенная склонность к дислипидемии, проявляющаяся повышением уровня общих липидов и холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности, холестерина липопротеинов высокой плотности, причем в сочетании с усилением перекисного окисления липидов. Впервые констатируется равнозначность

степени влияния на развитие дислипидемий фактора частой респираторной заболеваемости и отягощенной наследственности атеросклерозом. В случаях сочетания указанных факторов проявления дислипидемии носили более выраженный атерогенный характер.

Таким образом, полученные данные позволяют относить детей с частой респираторной заболеваемостью, и в первую очередь с отягощенной наследственностью атеросклерозом, в группу высокого риска формирования раннего атеросклеротического поражения сосудов и обосновывают важность своевременной первичной профилактики. Как показали клинико-динамические наблюдения Х.М. Вахитова, положительный эффект в таких ситуациях можно получить путем применения янтарной кислоты и в меньшей степени фумаровой кислоты. Исходя из этого нами пересмотрены некоторые установившиеся позиции оздоровления ЧБД. Так, для профилактики новых эпизодов ОРЗ целесообразно использовать интраназальное введение реаферона, ингаляции томицида, прием винибиса в сочетании с энтеросорбентом полифипаном. Пересмотрена тактика назначения антиоксидантов ЧБД с учетом установленного факта зависимости повторной респираторной заболеваемости от изменений геомагнитного фона Земли. Поскольку в 79,3% случаев ОРЗ приходится на дни магнитных возмущений, рекомендован их прием в комбинации с α -токоферолом и ретинолом накануне названных дней.

Научные исследования, проведенные нашей кафедрой, еще далеки от завершения. Решение упомянутых проблем потребует выполнения большого объема работы. Управление здоровьем ребенка путем своевременного повышения функциональных резервов организма должно занять главенствующее положение в педиатрической службе.