

УДК (616.233-002+616.24-002.2)-053.2(571.61/.64)

В.К.Козлов, Б.Я.Рыжавский, О.А.Лебедько, Н.В.Морозова, О.Е.Гусева, М.В.Козлов

ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ОБСТРУКТИВНЫХ БОЛЕЗНЕЙ ЛЕГКИХ У ДЕТЕЙ ПРИАМУРЬЯ*Хабаровский филиал ГУ ДНЦ ФПД СО РАМН – НИИ охраны материнства и детства***РЕЗЮМЕ**

При использовании дифференциально-диагностического алгоритма у детей с хроническими и рецидивирующими бронхообструктивными заболеваниями, за исключением бронхиальной астмы, было показано, что в 89,9% случаев бронхообструктивные заболевания формируются на фоне врожденных пороков развития легких. При анализе анамнестических данных установлено, что наибольшее значение среди перинатальных факторов риска развития врожденного порока развития бронхолегочной системы играет внутриутробная инфекция. В эксперименте, при морфологическом и морфометрическом исследовании легких крыс, антенатально подвергшихся воздействию нитрата свинца, было показано нарушение формирования в онтогенезе бронхолегочной системы под воздействием свинца. Наслоение вторичного воспалительного процесса на порок развития бронхо-легочной системы приводит к формированию хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Клинически течение ХОБЛ реализуется в виде обострений, которые могут протекать по бронхитическому и пневмоническому типу. У одного и того же ребенка обострения могут протекать по различным вариантам. В этиологической структуре обострений ХОБЛ преобладают пневмотропные возбудители (наиболее часто пневмококк и гемофильная палочка). Полученные данные позволяют определить тактику лечения и схему диспансерного наблюдения детей с ХОБЛ, а также профилактические мероприятия, направленные на предупреждение данной патологии.

SUMMARYV.K.Kozlov, B.Y.Rizhavskiy, O.A.Lebedko,
N.V.Morozova, O.E.Guseva, M.V.Kozlov**ETIOLOGICAL, PATHOGENIC AND CLINICAL PECULIARITIES OF CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASES FORMATION IN AMUR RIVER REGION CHILDREN**

Differentiation-diagnostics algorithm used to study chronic and recurrent obstructive lung diseases (asthma was not included) in children showed, that 89,9% of the disorders develop when there is congenital lung malformation. Past history analysis revealed that the main contributing factor is intrauterine infections. Morphologi-

cal and morphometric investigation of rats' lungs, subjected to lead nitrate in antenatal period of development, showed ontogeny defects in bronchi-pulmonary system development. Broncho-pulmonary development defects aggravated by secondary inflammatory process result in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Clinically COPD manifests in acute attacks of either bronchi type, or pneumonic type. Both episodes vary in the same child. Pneumotropic agents (mostly *S.pneumoniae* and *H.influenzae*) predominate in the structure of etiologic reasons. These data obtained allow us define treatment strategy and regular medical check-in of patients with COPD and to provide prophylactic methods aimed at preventing this pathological condition.

Болезни органов дыхания в Дальневосточном регионе занимают первое место в структуре общей заболеваемости и превышают уровень заболеваемости в Российской Федерации.

Структура заболеваний дыхательной системы у детей, сопровождающихся синдромом бронхиальной обструкции, достаточно разнообразна. Помимо атопической бронхиальной астмы, существует ряд хронических обструктивных заболеваний неаллергической природы, которые объединены в группу хронических обструктивных болезней легких (ХОБЛ) [5, 6, 10, 11, 12, 13]. В педиатрии не существует единого мнения по клинической группировке ХОБЛ, истоках их формирования [5, 6, 8, 10, 11].

Рядом авторов показано этиопатогенетическое значение внутриутробной инфекции в формировании патологии плода и новорожденного. Не исключено формирование респираторных расстройств как исхода внутриутробного инфицирования [1, 4, 9].

Экологическое и биогеохимическое своеобразие среды обитания ребенка, прежде всего это различные дефицитные состояния, дисбаланс эссенциальных микроэлементов, интоксикации солями тяжелых металлов, может способствовать развитию заболеваний органов дыхания [6, 7, 8, 12].

Основная научная гипотеза проводимого исследования заключается в том, что хроническая обструктивная болезнь легких у детей, за исключением бронхиальной астмы, развивается на фоне врожденных пороков развития легких вследствие присоединения вторичного воспалительного процесса. Наиболее важными причинами формирования врожденных пороков развития легких являются внутриутробные

инфекции и неблагоприятные факторы окружающей среды.

За период с 2001 по 2005 гг. в клинику НИИ ОМИД СО РАМН было госпитализировано 2819 детей с бронхолегочной патологией. Из этой группы были выделены дети с рецидивирующими болезнями легких. Предварительная клиническая группировка была представлена следующим образом: рецидивирующий обструктивный бронхит; повторные пневмонии, в том числе с бронхообструктивным синдромом (БОС); пневмонии затяжного течения, в т.ч. с БОС, резистентные к стандартной антибактериальной терапии; «Бронхиальная астма» в сочетании с повторными пневмониями и рефрактерной к проводимой базисной терапии; недифференцированные пороки развития бронхолегочной системы.

Для выявления причин формирования ХОБЛ был разработан и использован дифференциально-диагностический алгоритм, позволяющий в каждом конкретном случае определить нозологический вариант патологии, включающий: анализ антенатального, перинатального и постнатального периодов; рентгенологическое полипозиционное обследование; ретроспективный анализ результатов предшествующего рентгенологического обследования; анализ крови на атипичные возбудители, респираторные вирусы; выявление и исключение атопии (аллергологический анамнез, IgE, аллергические пробы); ФГДС с целью выявления рефлюкс-индуцированной бронхолегочной патологии; исследования функции внешнего дыхания; иммунологическое обследование; бактериологическое исследование мокроты, лаважной жидкости; потовый тест для исключения муковисцидоза; бронхоскопия с морфологическим исследованием биоптата слизистой оболочки бронхов; бронхография; трансторакальная биопсия с морфологическим исследованием биоптата.

При использовании данного алгоритма из общего числа больных была выделена группа из 107 детей, у которых был выявлен хронический обструктивный воспалительный процесс, протекающий на фоне врожденной патологии легких. В исследуемую группу не вошли дети с бронхиальной астмой.

Клинико-морфологическая верификация позволила установить окончательный диагноз. Средний возраст детей составил от 6 до 9 лет. На основании этих данных можно говорить о поздней диагностике болезни.

Результаты морфологических исследований биоптатов и фрагментов легких, полученных при биопсии у 107 детей, позволили выявить два основных варианта врожденной патологии: гипоплазия легких (52,9%) и дисплазия легких (37,0%).

Наши исследования при оценке морфофункциональных особенностей легких плода и новорожденного в зависимости от причин смерти показали, что в основном (68,2%) причиной смерти явилась генерализованная внутриутробная вирусная инфекция. Изменения легочной ткани (ателектазы, дистелектазы) наблюдались во всех случаях.

Эти данные послужили основанием для оценки возможной роли пренатальных, интранатальных и неонатальных факторов риска в развитии пороков

развития бронхолегочной системы. Был использован комплекс анамнестических сведений, указывающий на возможность формирования у ребенка порока развития легких:

1. Осложненное течение беременности у матери:
 - угроза выкидыша;
 - фетоплацентарная недостаточность, протекающая с задержкой развития плода, гипотрофией, гипоксией плода, преждевременным старением, утолщением плаценты;
 - поздний гестоз;
 - урогенитальные инфекции (генитальный герпес, микoureapлазмоз, хламидиоз и др.);
 - ОРЗ.
2. Осложнения родов:
 - длительный безводный период;
 - изменение околоплодных вод;
 - слабость родовой деятельности;
 - приращение плаценты;
 - патологические изменения плаценты.
3. Патологические симптомы в периоде новорожденности:
 - недоношенность;
 - низкая масса тела при рождении;
 - патологическая убыль веса;
 - геморрагический синдром;
 - врожденные пороки ЦНС, органов чувств и др.;
 - дисплазии и стигмы;
 - везикулез;
 - неврологическая симптоматика: повышение нервно-рефлекторной возбудимости, судорожный синдром, гипертензионо-гидроцефальный синдром;
 - церебральная кальцификация.

При использовании данного алгоритма было выявлено, что отягощенный анамнез отмечен в 82% наблюдений. По сравнению с данными анамнеза детей, не имеющих порока развития легких, достоверно значимыми оказались лишь факты риска внутриутробной инфекции.

Учитывая биогеохимическое и экологическое своеобразие среды обитания детей Приамурья, можно было предположить, что неблагоприятные экологические факторы также влияют на возможность развития патологии легких у детей. Было проведено экспериментальное изучение пренатального воздействия нитрата свинца на развитие легких. Результаты морфологического и морфометрического анализа альвеол и бронхов малого калибра у потомства крыс, антенатально подвергшихся воздействию нитрата свинца, показали следующие отклонения от нормы:

1. Наличие участков эмфиземы и ателектазов.
2. Перибронхиальный и периваскулярный фиброз.
3. Уменьшение средней площади сечения альвеол, меньшая степень их округлости.
4. Уменьшение площади просвета бронхов более чем в два раза.

Проведенное исследование также показало, что антенатальное воздействие нитрата свинца способствует декомпенсированной активации свободнорадикального окисления в легких у крыс.

Эти экспериментальные данные подтверждают

наши клинические наблюдения о том, что неблагоприятные экологические факторы обуславливают нарушение формирования в онтогенезе бронхолегочной системы. Эти изменения являются той патоморфологической основой, которая предрасполагает к дальнейшему развитию патологического процесса в бронхолегочной системе с формированием клиники хронической обструктивной болезни легких. Полученные данные могут расцениваться как свидетельство целесообразности использования соединений с антиоксидантными антирадикальными свойствами для профилактики и коррекции изменений в системе органов дыхания, возникающих под влиянием свинца и, возможно, других токсикантов.

Этиологическая верификация вторичного воспалительного процесса проводилась бактериологическими методами и методами ПЦР. Исследовались мокрота и бронхоальвеолярный лаваж. Этиология установлена у 35,3% детей. В микробном пейзаже при обеих формах ХОБЛ в совокупности преобладает грамположительная кокковая флора (наиболее часто пневмококк и гемофильная палочка).

Клинические наблюдения позволили выделить основные клинико-anamnestические критерии, позволяющие говорить о наличии у ребенка хронической обструктивной болезни легких:

1. Отягощенный антенатальный анамнез:

- наличие вирусно-бактериальных инфекций;
- гестозы;
- анемия.

2. Ранний пульмонологический анамнез.

3. Вторичный воспалительный процесс в легких с двухсторонним поражением, пневмониями, протекающими с бронхообструктивным синдромом. Рецидивирующий обструктивный бронхит.

4. Рефрактерность к эмпирической антибактериальной терапии.

На основании комплекса клинических параметров, оценки функции внешнего дыхания, рентгенологических данных, позволили выделить два варианта течения обострений ХОБЛ:

1 вариант (37% наблюдений) – бронхитический, клинически протекал с выраженной клиникой бронхообструктивного синдрома, наличием экспираторной одышки, рассеянных свистящих хрипов, отсутствием локальных физикальных проявлений, перкуторно – коробочным оттенком легочного звука, рентгенологически отмечалась картина бронхиальной обструкции, при оценке функции внешнего дыхания – обструктивные нарушения.

2 вариант (63% наблюдений) – пневмонический: течение обострения отличалось от первого наличием очаговых одно- или двусторонних инфильтративных изменений в легких, наличием выраженных симптомов интоксикации, преобладанием рестриктивных нарушений по данным оценки функции внешнего дыхания. Следует отметить, что у одного и того же больного обострение ХОБЛ может протекать по разному. Выделение двух клинических вариантов течения ХОБЛ у детей позволяет конкретизировать тактику лечения.

Выводы

1. Хронические обструктивные болезни легких (ХОБЛ), за исключением атопической бронхиальной астмы, в педиатрической практике чаще всего (89,9%) формируются на фоне врожденной патологии легких – бронхолегочной дисплазии и гипоплазии легких.

2. Основными факторами риска формирования врожденной патологии легких являлись внутриутробные инфекции и неблагоприятные эндо- и экзогенные экологические воздействия. Антенатально сформированные морфологические изменения в бронхолегочной системе осложняются вторичным воспалительным бактериальным процессом с развитием клиники ХОБЛ у детей.

3. По данным клинико-функциональных результатов обследования детей с ХОБЛ выделено два клинических варианта течения данного заболевания у детей.

4. В этиологической структуре этих заболеваний у детей преобладают пневмотропные возбудители (пневмококк и гемофильная палочка), что подтверждает целесообразность вакцинации детей вакцинами «Пневмо 23» и «АКТ-ХИБ».

Несвоевременная диагностика данных патологических состояний, неадекватная терапия этих детей с диагнозом «Пневмония», «Обструктивный бронхит» и др., приводит к развитию тяжелой, трудно поддающейся терапии хронической обструктивной болезни легких у детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Хронические обструктивные болезни в детском возрасте [Текст]/Богданова А.В. [и др.]/ПМЖ-2001.-№4.-С.5-8.

2. Микроэлементы и их клиническое значение [Текст]/Г.П.Евсеева//Комплексная оценка состояния здоровья детей и подростков в Дальневосточном регионе: материалы науч.-практ. конф. с междунар. участием.-Хабаровск, 2004.-С.57-58.

3. Содержание химических элементов в цельной крови и волосах у детей, проживающих в г. Хабаровск [Текст]/Г.П.Евсеева//Вопросы сохранения и развития здоровья населения Севера и Сибири: материалы науч.-практ. конф. с междунар. участием.-Красноярск, 2005.-С.33-34.

4. Участие вирусных инфекций в формировании врожденных пороков развития [Текст]/Ивахнишина Н.М. [и др.]/Современные технологии в педиатрии и детской хирургии: материалы III Российского конгресса.-М., 2004.-С.376-377.

5. Пульмонология детского возраста и ее насущные проблемы [Текст]/С.Ю.Каганов, Н.Н.Розина //Рос. вестн. перинатологии и педиатрии.-2000.-№6.-С.6-11.

6. Хроническая обструктивная патология легких как проблема пульмонологии детского возраста [Текст]/Каганов С.Ю. [и др.]/ Хронические обструктивные болезни легких/А.Г.Чучалин.-М., Изд-во БИНОМ; СПб.: Изд-во Невский диалект, 1998.-С.479-500.

7. Эпидемиологические подходы к выявлению экологически зависимой патологии [Текст]/В.К.Козлов, Г.П.Евсеева, С.В.Супрун//Вестник Приамурского регионального отделения РАЕН.-2004.-

С.54-60.

8. Современные проблемы диагностики хронической обструктивной болезни легких [Текст]/С.И.Овчаренко, И.В.Лещенко//РМЖ.-№4.-2003.-С.2-9.

9. Выявление маркеров вирусных инфекций в аутопсийном материале при фетоинфантильных потерях [Текст]/Островская О.В. [и др.]/Материалы VI Российского форума «Мать и дитя».-М., 2004.-С.628.

10. Практическая пульмонология детского возраста

[Текст]/под ред. В.К.Таточенко.-М., 2001.-С.268.

11. Хронические обструктивные болезни легких/А.Г.Чучалин.-М., Изд-во БИНОМ; СПб.: Изд-во Невский диалект, 1998.-С.15-17.

12. The new BPD: an arrest of lung development [Text]/A.H.Jobе//Pediatr Res.-1999.-Vol.46.-P.641-643.

13. Bronchopulmonary Dysplasia [Text]/A.H.Jobе, E.Bancalari//Am. J. Respir. Crit. Care Med.-2001.-Vol.163.-P.1723-1729.

Поступила 02.06.2006

УДК 618.32:[618.381+618.95]

**О.В.Островская, Н.М.Ивахнишина, Т.М.Бутко, Е.Б.Наговицына,
М.А.Власова, О.И.Морозова, О.В.Кожарская, М.Г.Иванова**

ЭНДОГЕННЫЕ ИНФЕКЦИИ МАТЕРИ КАК БИОЛОГИЧЕСКИЙ ТЕРАТОГЕННЫЙ ФАКТОР

*Хабаровский филиал ГУ ДНЦ ФПД СО РАМН – НИИ охраны материнства и детства,
ГУЗ Детская краевая клиническая больница,
ГУЗ Перинатальный центр, МУЗ родильный дом №4, Хабаровск*

РЕЗЮМЕ

Целью работы было изучить возможность участия эндогенных персистирующих инфекций матери в генезе врожденных дефектов развития.

Исследованы методом ПЦР пробы внутренних органов 57 погибших плодов и младенцев с врожденными дефектами развития. Выявляли фрагменты генома герпесвирусов, энтеровирусов, вируса краснухи, возбудителей токсоплазмоза, уреамикоплазмоза, хламидиоза, респираторных вирусов. Возбудители перинатальных инфекций определены в 52,6% случаев, в этих же органах выявлены альтеративные и продуктивные воспалительные изменения, гигантоклеточный метаморфоз, а также признаки иммунодефицитных состояний, что подтверждает участие вирусов в формировании врожденных дефектов. Чаще всего выявляли вирус цитомегалии (19,3%), краснухи (19,3%), энтеровирусы (15,8%).

SUMMARY

**O.V.Ostrovskaya, N.M.Ivahnishina, T.M.Butko,
E.B.Nagovitsina, M.A.Vlasova, O.I.Morosova,
O.V.Kodzarskaya, M.G.Ivanova**

ENDOGENIC MOTHER INFECTIONS SERVE AS A TERATOGENOUS FACTOR

The aim of this work was to investigate possible role of endogenous persisting mother's infections in the genesis of congenital malformations.

Internal organs of 57 died fetus with congenital malformations were examined by PCR method. Gene fragments of herpesviruses, enteroviruses, rubella, toxoplasma, ureamycoplasma, chlamydia, respiratory viruses were being detected. The agents of perinatal infections were revealed in 52,6% of cases, at these samples alterative and productive inflammatory changes, giant-cell metamorphose and features of immu-

nodeficiency states were also detected. These data confirm the participance of persisting infections in the formation of congenital malformations. Cytomegaloviruses (19,3%), rubella viruses (19,3%) and enteroviruses (15,8%) were revealed mostly.

По этиологии врожденные дефекты развития делят на моногенные, хромосомные, внешнесредовые (тератогены, материнские факторы) и мультифакториальные. Моногенные и хромосомные – это наследственно обусловленные врожденные дефекты, возникшие в результате мутаций в генетическом аппарате половых клеток родителей или отдаленных предков, в зиготе или хромосомах. Внешнесредовые или экзогенные обусловлены повреждающими тератогенными факторами, нарушающими нормальный ход эмбриогенеза. Пороки мультифакториальной (полигенной) природы происходят от совместного воздействия генетических и экзогенных факторов, причем ни один из них в отдельности не является причиной порока [12].

Наследственные болезни и хромосомные синдромы в структуре врожденных аномалий при фетоинфантильных потерях в Хабаровске выявляли в 19,5% случаев [8]. Если, у конкретной женщины исключить воздействие таких не вызывающих сомнения тератогенов, как ионизирующее излучение, применение лекарств, не рекомендованных при беременности, воздействие вредных химических факторов на производстве и в быту, возраст старше 35 – 40 лет, при котором может произойти «перезревание» гамет, воспалительные процессы в половых органах и острые инфекционные заболевания в период беременности, то остается большая часть случаев с врожденными дефектами, причина которых остается нераспознанной.

Известно, что персистирующие инфекции матери могут активизироваться в период беременности и