

СИНДРОМ РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ БРОНХИАЛЬНОЙ ОБСТРУКЦИИ У ДЕТЕЙ И ВКЛАД ИНФЕКЦИИ В ЕГО СТРУКТУРУ

**Л.Г. Кузьменко, Д.Ю. Овсянников, Л.В. Пушко, Н.И. Петрук,
Т.И. Назарова, О.В. Алексеева, Т.В. Терещенко, Ю.Ф. Кутафин,
Н.М. Назаренко, И.В. Лукашова, И.В. Машканцева,
В.Ю. Меркулова, Р.А. Корнюшин, Ж.Р. Газарян**

Кафедра детских болезней
Российский университет дружбы народов
Ул. Миклухо-Маклая, 8, 117198 Москва, Россия

Представлены результаты многолетних наблюдений за детьми разного возраста с синдромом бронхиальной обструкции, обусловленной различными причинами. Показано, что группа детей с рецидивирующим обструктивным бронхитом (РОБ) гетерогенна и может включать в себя, помимо детей с инфекционным РОБ, больных с аномалиями развития и инородными телами трахеобронхиального дерева, бронхиальной астмой (БА), бронхолёгочной дисплазией (БЛД). Отмечена высокая инфицированность детей с РОБ и инфекционно-зависимой БА некоторыми мембранными и внутриклеточными патогенами. Обсуждается вопрос об особенностях организма детей с БА, предрасполагающих их к инфицированию *Mycoplasma pneumoniae*. Предложена тактика лечения детей с РОБ и инфекционно-зависимой БА.

Болезни органов дыхания во всех странах мира занимают одно из ведущих мест в структуре общей заболеваемости детей. В настоящее время на первый план выдвигаются бронхолёгочные заболевания, сопровождающиеся развитием синдрома бронхиальной обструкции. Этот синдром может быть единичным эпизодом в жизни ребёнка, но может приобрести и рецидивирующий характер.

Большой интерес представляет рецидивирующий обструктивный бронхит (РОБ), выделенный в самостоятельную нозологическую форму А.Я. Осиным и Л.А. Матвеевой в 1981 г., под которым в настоящее время понимается бронхит с повторяющимися острыми эпизодами бронхиальной обструкции, развивающимися на фоне острых респираторных заболеваний. С учётом накопленных нами наблюдений можно утверждать, что группа детей с РОБ гетерогенна, и в её число включаются дети с инородными телами и аномалиями развития трахеобронхиального дерева и лёгких, с бронхолёгочной дисплазией (БЛД), с бронхиальной астмой (БА). В то же время диагноз РОБ (как самостоятельной нозологической формы) имеет право на существование, поскольку у целого ряда пациентов после проведения соответствующей терапии эпизоды бронхиальной обструкции могут полностью исчезнуть.

Среди инфекционных агентов, приводящих к развитию синдрома бронхиальной обструкции, наиболее известны респираторные вирусы. Однако в последние годы определённое значение в его развитии стало придаваться микоплазмам, хламидиям, пневмоцистам, цитомегаловирусу и ряду других микроорганизмов. Проводимые на нашей кафедре в последние 10 лет исследования выявили ассоциации

этого синдрома с рядом возбудителей, позволили охарактеризовать клинико-иммунологические особенности данных заболеваний и определить подходы к терапии. Структура бронхолёгочных заболеваний, протекавших с синдромом бронхиальной обструкции у детей в возрасте 2 мес. — 14 лет, представлена в табл. 1.

Т а б л и ц а 1

**Структура бронхолёгочных заболеваний
с обструктивным синдромом у детей**

Нозологи- ческие формы	Год			Всего (n = 2279)
	2003 (n = 704)	2004 (n = 708)	2005 (n = 867)	
	Частота, %			
БА	34,9	33,6	26,5	31,3
РОБ	26,3	27,1	30,6	28,2
ООБ, брон- хиолит	37,2	37,9	42,1	39,2
Пневмония	0,4	0	0,1	0,2
Муковисци- доз	0,3	0	0	0,1
БЛД	0,9	1,4	0,7	1,0

Как следует из данных табл. 1, 98 % детей, госпитализированных в специализированные терапевтические бронхолёгочные базовые отделения кафедры, страдали острым обструктивным бронхитом (ООБ), РОБ, БА. Острая пневмония, сочетающаяся с синдромом обструкции бронхов, и муковисцидоз наблюдались крайне редко. Относительно малочисленной, но заслуживающая большого внимания в связи с тяжестью прогноза, была группа больных с БЛД.

Т а б л и ц а 2

**Структура бронхолёгочных заболеваний
с обструктивным синдромом у детей разного возраста**

Нозологи- ческие формы	Возраст детей			
	2 мес. — 2 года		3 года — 14 лет	
	количество наблюдав- шихся детей n = 1312	частота встречаемо- сти в струк- туре обст- руктивного синдрома, % 	количество наблюдав- шихся детей n = 967	частота встречаемо- сти в струк- туре обст- руктивного синдрома, %
БА	170	13,0	544	56,3
РОБ	221	16,8	417	43,1
ООБ	894	68,1	2	0,2
Пневмония	0	0	4	0,4
Муковисци- доз	1	0,08	0	0
БЛД	26	2,00	0	0

Частота встречаемости заболеваний, рассмотренных в табл. 1, имела отчётливую зависимость от возраста (табл. 2). Так, в группе детей до 3 лет доминировал ООБ, который у детей указанной возрастной группы встречался более чем в 30 раз чаще, по сравнению с детьми 3-14 лет. В группе детей 3-14 лет ведущей нозологи-

ческой формой была БА, которая выявлялась более чем у половины детей этого возраста. РОБ по частоте встречаемости конкурировал с бронхиальной астмой в обеих возрастных группах, однако в группе детей 3-14 лет это заболевание встречалось только в дошкольном возрасте. Таким образом можно считать, что РОБ является заболеванием детей первых лет жизни.

Поскольку у всех наблюдавшихся детей синдром бронхиальной обструкции развивался на фоне клинических проявлений острой респираторной инфекции, нами проведено исследование группы детей с целью исключения их инфицирования некоторыми патогенами, имеющими тропность к эпителию бронхов и/или лёгких (табл. 3).

Т а б л и ц а 3

Частота инфицирования детей, страдавших заболеваниями, сопровождавшимися бронхиальной обструкцией, некоторыми патогенами

Патоген	Нозологическая форма					
	БА		РОБ		БЛД	
	количество обследованных	% инфициров.	количество обследованных	% инфициров.	количество обследованных	% инфициров.
<i>M. pneumoniae</i>	515	72,4	187	69,0	20	45
<i>M. hominis</i>	195	33,8	47	42,5	20	67,0
Микроорганизмы семейства <i>Chlamydiaceae</i>	353	37,4	47	30,0	20	20,0
<i>Pneumocystis jirovecii</i>	117	18,8	Нет данных		20	25,0
Цитомегаловирус	297	5,5	47	45,0	20	20,0
Вирусы гриппа, парогриппа, аденовирусы, РС-вирусы	100	32,0	45	22,2	Нет данных	

Данные, приведённые в табл. 3, указывают на высокую частоту инфицирования детей с БА и РОБ *Mycoplasma pneumoniae*. Подтверждением высокой степени инфицирования организма детей с БА *M. pneumoniae* являются данные, полученные в результате обследования 53 детей 2-14 лет в послеприступном периоде БА, приступы заболевания у которых провоцировались ОРЗ. У каждого из 53 указанных детей было проведено определение инфицированности их организма патогенами, указанными в табл.3, а также вирусами простого герпеса I/II типов и вирусом Эпштейн-Барр. Инфицированность хотя бы одним из исследованных патогенов была выявлена у 52 из 53 детей, т.е. у 98 %, и наиболее часто специфические IgM-антитела в диагностическом титре выявлялись к *Mycoplasma pneumoniae* (у 41,5 %), реже к *M. hominis* (у 15,1 %), к *Cl. Pneumoniae* (у 26,4 %), *P. Jirovecii* (у 24,5%), к цитомегаловирусу (у 9,4 %), к вирусу Эпштейн-Барр (у 17 %) , к вирусу простого герпеса I/II типов (у 24,5%).

У большой группы пациентов специфические IgM-антитела выявлялись к нескольким патогенам.

Таким образом, дети с БА и РОБ относятся к группе пациентов, организм которых инфицирован внутриклеточными и мембранными патогенами, среди которых ведущая роль принадлежит *M. pneumoniae*. Не меньшая степень инфицированности выявлялась и у детей с БЛД, но *M. pneumoniae* при этом заболевании принадлежало

второе место, первое же место занимала *M. hominis*. Вместе с тем, роль *M. hominis* в формировании синдрома бронхиальной обструкции до настоящего времени изучена недостаточно.

M. pneumoniae и *M. hominis* патогенны для человека, хотя принято считать, что для взрослого организма они не причиняют вреда. В детском возрасте эти микроорганизмы способны вызывать пневмонии, и указанное заболевание они вызывают тем чаще, чем меньше возраст ребёнка. В последние же годы появились сообщения, что *M. pneumoniae* может выступать в качестве причиннозначимого фактора в развитии БА. В таком случае возникает вопрос: «У каких детей *M. pneumoniae* может вызвать развитие БА или вообще синдром рецидивирующей бронхиальной обструкции?».

Выполненная нами в последние годы серия работ позволила установить ряд особенностей детей, страдавших инфекционно-зависимой БА и РОБ. К их числу, прежде всего, можно отнести особенности конституции, которые были аналогичны таковым детям с тимомегалией: тенденция к высокому росту, несколько уплощённый и увеличенный в ширину лицевой череп, гипертрофия носоглоточной и небных миндалин. Как известно, дети с тимомегалией и с тимомегалией в анамнезе составляют основной контингент группы часто болеющих детей. Наблюдавшиеся нами дети с БА и РОБ также относилась к группе часто болеющих детей. Эти сопоставления позволяют полагать, что в группе детей, страдавших инфекционно-зависимой БА и РОБ, был большой процент детей, имевших на первом году жизни увеличенную вилочковую железу.

В число особенностей детей с тимомегалией следует включить особенности распределения антигенов системы HLA. Как показали наши исследования, у 30 % русских детей московской популяции с тимомегалией выявлялся антиген I класса системы HLA – B18 (в московской популяции частота встречаемости данного антигена 10 %). По мнению ряда исследователей, антиген B18 является маркёром предрасположенности к сниженной функциональной активности Т-лимфоцитов и фагоцитов, уровня CD4⁺- и CD8⁺-клеток, сниженной концентрации IgM и IgG А.Л. Бондаренко, 1999), предрасположенности к грибковой сенсибилизации, длительной колонизации носоглотки бактериальными агентами (С. Фургал, 1997) и *M. pneumoniae*-инфекции (Л.М. Цыбалова и др., 1983). Учитывая сходство детей, страдавших инфекционно-зависимой БА и РОБ, с детьми с тимомегалией, можно полагать, что многие дети с инфекционно-зависимой БА и РОБ являются носителями HLA – B18.

У детей с РОБ и инфекционно-зависимой БА показатели иммунного статуса были аналогичны показателям, имеющимся у лиц — носителей антигена HLA — B18. У наблюдавшихся нами детей выявлялось снижение содержания CD4⁺ и CD8⁺-клеток (а также — сывороточной тимической активности). Вместе с этим в показателях тестов I уровня у детей с БА и РОБ имелись некоторые различия.

Так, у детей с БА, как правило, наблюдались снижение содержания CD8⁺-клеток, снижение уровня IgA и повышение концентрации IgE в крови, снижение переваривающей способности нейтрофильных фагоцитов в конце первой — начале второй недели обострения. При РОБ у значительной части пациентов количество CD8⁺-клеток было нормальным и даже превышало норму, переваривающая способность нейтрофильных фагоцитов существенно не страдала. Вместе с тем у этих больных на первой неделе заболевания зарегистрировано снижение продукции α-интерферона (ИФН) с последующим спонтанным восстановлением к началу второй недели. Уровень IgE у детей с РОБ, не страдавших сопутствующим атопическим дерматитом, был в пределах нормы. Иммунный статус детей с БЛД характеризовался гипогаммаглобулинемией и нормальной концентрацией IgE.

Тесты I уровня у детей с БА, РОБ и БЛД не выявили существенных особенностей иммунного статуса в зависимости от присутствия в организме микоплазм (и хламидий), за исключением повышенного количества CD16⁺-клеток (NK-клеток). Исследование цитокинового статуса у пациентов с БА, ассоциированной с микоплазменной (и/или хламидийной инфекцией), выявило у большой группы детей (76%) Т-хелперный ответ I типа, что документировалось низким уровнем интерлейкина-4 и высоким уровнем ИФН γ . Помимо нетипичного для БА Т-хелперного ответа I типа, отличительной чертой детей, страдавших БА, ассоциированной с *M. pneumoniae*-инфекцией, было длительное сохранение на стабильном диагностическом уровне специфических антимикоплазменных IgM-антител со слабой тенденцией к синтезу специфических IgG-антител.

В волосах детей 1-8 лет, страдавших БА и РОБ, выявлялась сниженная концентрация ряда химических элементов, в том числе Mg, Mn, Zn, а у детей первых трёх лет жизни — Mg, Mn, Zn, Co. С нашей точки зрения, волосы являются тем биосубстратом, который отражает изменения гомеостаза, существующие в организме в течение продолжительного отрезка времени. Можно полагать, что сниженная концентрация указанных элементов в волосах отражает их дефицит в организме в целом. Указанные химические элементы привлекают к себе внимание в связи с тем, что при выращивании микоплазм в лабораторных условиях высокое содержание в питательных средах Zn²⁺, Mg²⁺, Co²⁺, а также Fe²⁺, препятствует росту указанных микроорганизмов. Нельзя исключить, что недостаток в организме детей Mg, Zn, Co способствует микоплазменной инвазии и персистенции этих возбудителей в организме таких индивидуумов.

Таким образом, наши исследования показали, у детей с РОБ, БА и БЛД определённую роль в обострении синдрома обструкции бронхов играет инфекция, и, прежде всего, микоплазменная инфекция. Можно полагать, что в число детей, угрожаемых по развитию микоплазменной инфекции, входят дети, имеющие или имевшие в анамнезе увеличенную вилочковую железу, носители антигена HLA – B18, а также дети с недостаточным содержанием в организме Mg, Zn, Co, Fe.

Выявленная высокая частота инфицирования детей, страдавших БА и РОБ внутриклеточными и мембранными патогенами, наряду с изменениями иммунитета, определила включение в комплексную терапию этиотропных антибактериальных препаратов и иммунотропных средств. Наиболее успешные схемы терапии с хорошими отдалёнными результатами представлены в табл. 4.

Т а б л и ц а 4

**Частота отличных и хороших результатов
при использовании различных комбинаций
лекарственных препаратов**

Нозологическая форма	Комбинация лекарственных препаратов	Количество пролеченных детей	Отличные и хорошие результаты, %
РОБ	Макролид + Полиоксидоний	40	72,5
	Макролид + Тактивин	20	75
БА	Азитромицин + Полиоксидоний	8	100
	Ровамицин + Полиоксидоний	8	100
	Азитромицин + Виферон	22	100

Наряду с клиническим улучшением (прекращение обострений РОБ, приступов БА или значительного сокращения их частоты) на фоне указанной терапии отмечена нормализация иммунологических показателей и эрадикация возбудителей, подтверждённая серологически.

Полученные результаты способствовали выработке протокола ведения больных. При наличии анамнестических и клинико-параклинических данных, указывающих на возможность инфицирования детей внутриклеточными и мембранными патогенами, помимо традиционного аллергологического и пульмонологического обследования детям проводилось определение уровня специфических антител и по показаниям — исследование иммунного статуса. При подтверждении наличия инфекции в комплекс стандартной терапии включались этиотропные и иммунотропные средства. Вместе с тем в поднятой проблеме остаётся много нерешённых вопросов среди которых стоит и такой: не протекает ли у детей (или хотя бы у части из них) под маской РОБ или инфекционно-зависимой БА хронический обструктивный бронхит?

SYNDROM OF RECCURENT BRONCHIAL OBSTRUCTION IN CHILDREN AND CONTRIBUTION OF INFECTION TO ITS STRUCTURE

**L.G. Kuzmenko, D.Yu. Ovsyannikov, L.V. Pushko, N.I. Petruk,
T.I. Nazarova, O.V. Alekseeva, T.V. Tereshchenko, Yu.Ph. Kutafin,
N.M. Nazarenko, I.V. Lukashova, I.V. Mashkanceva,
R.A. Korniyushin, V.Yu. Merkulova, G.R. Gazarian**

Department of Pediatrics
Peoples' Friendship University of Russia
Miklukho-Maklaya st., 8, 117198 Moscow, Russia

Results of long-term observation over children of different age with syndrome of bronchial obstruction deal with the various causes are submitted. It is shown, that the group of children with recurrent obstructive bronchitis (ROB) is heterogenic. It includes besides children with infectious ROB, patients with congenital malformations and foreign bodies of tracheobronchial tree, bronchial asthma (BA), broncho-pulmonary dysphasia (BPD). High level of contamination by some membranaceus and endocellular pathogens in children with ROB and infectious BA is demonstrated. The peculiarities of children with BA which predispose them to *Mycoplasma pneumoniae* infection is discussed. Therapeutic tactics in children with ROB and infectious-dependent BA is offered.