

# ВЛИЯНИЕ ПЕРСИСТИРУЮЩИХ ИНФЕКЦИЙ НА ФОРМИРОВАНИЕ И ТЕЧЕНИЕ РЕККУРЕНТНЫХ ОБСТРУКТИВНЫХ БРОНХИТОВ У ДЕТЕЙ

Е.И. Юлиш, С.И. Вакуленко, А.С. Тюрина

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Украина

**Резюме.** Описана значимость влияния хронического воспалительного процесса в бронхах, связанного с персистирующим течением внутриклеточных инфекций, на развитие рецидивов обструктивного бронхита у детей раннего возраста. Освещены анамнестические, клинические и лабораторные особенности рекуррентных форм обструктивного бронхита на фоне персистирующей внутриклеточной инфекции.

**Ключевые слова:** обструктивный бронхит, внутриклеточная инфекция, дети.

По мнению С.К.В. Вирсбитцки, Е.Г. Баллке и соавт., развитие аллергического поражения дыхательных путей в детском возрасте проходит через более или менее продолжительный период «инфекционно-обусловленного рецидивирования бронхита». Переход от инфекционно-аллергического к аллергическому процессу чаще наблюдается у детей с наследственной предрасположенностью (как правило, с атопией) в любом возрастном периоде [8].

Рекуррентные формы обструктивного бронхита у детей раннего возраста, как состояние, нередко предшествующее бронхиальной астме, являются одной из актуальных проблем детской пульмонологии и аллергологии. Большинство авторов признает, что по своей этиологической, патогенетической и клинической сущности рекуррентный обструктивный бронхит (РОБ) определяет фон к развитию бронхиальной астмы, что дает основание рассматривать детей с РОБ как группу угрожаемых по этому заболеванию [10].

Иногда повторные эпизоды обструкции связаны с хронической аспирацией пищи. У части детей РОБ является дебютом бронхиальной астмы — группы риска: дети с признаками аллергии в личном или семейном анамнезе, а также с 3 и более эпизодами бронхообструкции [15].

Многие авторы, изучавшие течение бронхиальной астмы у детей, отмечают, что у подавляющего большинства (65–90%) заболеванию предшествуют повторные острые респираторные инфекции (ОРВИ), причем в 60–70% случаев протекающие с бронхообструкцией [1, 5, 11, 12].

В ходе исследований, проведенных А.И. Сукачевой и Н.П. Алексеевой (2000), установлено, что рецидивирующие заболевания органов дыхания с обратимой обструкцией бронхов у детей относятся к ранним диагностическим критериям бронхиальной астмы легкого течения.

## **Современные представления об этиопатогенезе обструктивного бронхита у детей**

Острый обструктивный бронхит (ООБ) — острое инфекционное воспалительное заболевание бронхов, протекающее с синдромом бронхиальной обструкции. Бронхообструктивный синдром (БОС) — патофизиологическое понятие, характеризующее нарушение бронхиальной проходимости при очень широком круге острых и хронических заболеваний. Приминительно к ООБ, основной этиологический фактор, определяющий нарушение бронхиальной проходимости — инфекции, хотя и не всегда можно по данным клинической картины исключить его другой, в т.ч. аллергический генез [10].

Известно, что самой распространенной формой поражений нижних и средних дыхательных путей, особенно среди детей в возрасте 1–3 лет, являются бронхиты, заболеваемость которыми, по данным ряда авторов, в популяции колеблется в пределах 15–50%. Частота их существенно повышается до 50–90% у детей, часто болеющих

острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ), особенно в экологически неблагоприятных регионах. Причем в большинстве случаев БОС [1].

По современным данным, обструктивный бронхит встречается с частотой 75–200 на 1000 детей раннего возраста и у половины из них является дебютом бронхиальной астмы. На первом году жизни заболеваемость ООБ составляет 75, а у детей до 3 лет — 200 на 1000.

Бронхообструктивный синдром чаще наблюдается у детей раннего возраста — 20,1%. При этом у 60% больных эпизоды бронхообструкции повторяются 2 и более раз. В связи с высокой распространенностью бронхитов, сопровождающихся обструктивным синдромом, в 1995 г. при пересмотре классификации заболеваний органов дыхания у детей обструктивные бронхиты выделены в отдельную нозологическую форму.

Результаты эпидемиологических исследований респираторной заболеваемости детей свидетельствуют о поздней диагностике обструктивных, в т.ч. рецидивирующих бронхитов, что является причиной несвоевременной терапии и ухудшения прогноза заболевания. Этому способствует и несовершенство статистического учета бронхолегочных заболеваний, в частности, бронхитов. Больные этой категории часто не состоят на диспансерном учете и активно не наблюдаются.

По данным различных авторов [4, 15, 18], примерно 20–25% бронхитов у детей протекают как ООБ, что существенно выше, чем у взрослых. Особенно велика частота ООБ, как осложнение ОРВИ, наблюдается у детей раннего возраста. Это обусловлено тем, что в первые полтора года жизни у ребенка 80% всей поверхности легких приходится на мелкие бронхи (диаметром менее 2 мм), тогда как у 6-летнего — уже 20%. У взрослых лишь 20% сопротивления в дыхательных путях приходится на бронхи малого калибра. Данный показатель у детей первых месяцев жизни составляет 75%, снижаясь к 3 годам до 50%. БОС более вероятен, чем дистальное поражение бронхов (Н.П. Шабалов, 2006).

По данным Н.П. Шабалова, ООБ могут вызывать различные респираторные вирусы, микоплазмы, хламидии, но у детей раннего возраста особенно часто — респираторно-синцитиальный вирус, цитомегаловирус (ЦМВ), вирус парагриппа 3-го типа, аденовирус. Респираторные инфекции оказывают мощное сенсибилизирующее воздействие на организм, проявляющееся как в повышении проницаемости поврежденной слизистой оболочки дыхательных путей для различных аэроаллергенов, так и в связи с антигенными свойствами самих вирусов и иммунологической перестройкой макроорганизма в ходе инфекционного процесса.

Большинство исследователей признали влияние факторов преморбидного фона на развитие бронхообструк-

ции. Это — токсикозы беременных, осложненные роды, гипоксия в родах, недоношенность, отягощенный аллергологический анамнез, гиперреактивность бронхов, рахит, дистрофия, гиперплазия тимуса, перинатальная энцефалопатия, раннее искусственное вскармливание, перенесенные респираторные заболевания в возрасте 6–12 месяцев.

Анатомо-физиологические особенности органов дыхания у детей раннего возраста играют значимую предрасполагающую роль в развитии бронхообструкции. Для них характерны податливость хрящей бронхиального тракта, недостаточная регидность костной структуры грудной клетки, свободно реагирующей втяжением уступчивых мест на повышение сопротивления в воздухоносных путях, а также особенности положения и строения диафрагмы. Значительно отягощать течение бронхообструкции у детей могут структурные особенности бронхиальной стенки, такие как большое количество бокаловидных клеток, выделяющих слизь, и повышенная вязкость бронхиального секрета, связанная с высоким уровнем сиаловой кислоты. Отек слизистой оболочки бронхов и гиперсекреция слизи, как следствие воспалительного процесса, — ведущие механизмы нарушения бронхиальной проходимости при ООБ, однако они далеко не исчерпывают все возможные варианты генеза синдрома бронхиальной обструкции. Ухудшение проходимости бронхов, кроме того, может быть связано с нарушением мукоцилеарного клиренса (мукоцилеарная недостаточность), а отсюда — нарушение эвакуации слизи из дыхательных путей; отеком; воспалительной инфильтрацией; дистонией; гиперкринией; дискринией; дефектами местного и секреторного иммунитета; дефектами макрофагальной системы; гиперреактивностью бронхов, когда обструкция развивается на воздействия, не вызывающие такой реакции у здоровых лиц; гипертрофией мышечной ткани; гиперплазией и метаплазией слизистой оболочки [1, 4].

Отеки и гиперплазия слизистой оболочки дыхательного тракта также являются одной из причин обструкции дыхательного тракта. Развитые лимфатическая и кровеносная системы респираторного тракта ребенка обеспечивают ему многие физиологические функции. Однако в условиях патологии характерным для отека является утолщение всех слоев бронхиальной стенки — подслизистого и слизистого слоя, базальной мембраны, что ведет к нарушению бронхиальной проходимости. При РОБ нарушается структура эпителия, отмечается его гиперплазия и плоскоклеточная метаплазия [15].

У детей раннего возраста нередко можно наблюдать сдавление, обтурацию и деформацию бронхов. Относительно узкий и длинный среднедолевой бронх легкого сдавливается увеличенными лимфатическими узлами корня легкого. Несомненное влияние на функциональные нарушения органов дыхания у маленького ребенка оказывают и такие факторы, как более длительный сон, частый плач, преимущественное пребывание на спине в первые месяцы жизни [5, 6, 12].

Ранний детский возраст характеризуется также несовершенством иммунологических механизмов: значительно снижено образование интерферонов в верхних дыхательных путях, сывороточного иммуноглобулина А (к концу первого года жизни его уровень составляет 28% от уровня взрослых), секреторного иммуноглобулина А (максимальные значения определяются лишь к 10–11 годам), снижена также функциональная активность Т-системы иммунитета.

Нередко формирование атопического фенотипа происходит уже в антенатальном периоде, при этом IgE-опо-

средуемые антигенспецифические реакции могут возникать внутриутробно. В их развитии важную роль играет иммунологическое взаимодействие между матерью, плацентой и плодом. Преобладание Th2-цитокинов имеет место на границе раздела матери и плода, что играет определяющую роль для нормального течения беременности. Преобладание Th2-клеточного иммунного ответа во время беременности, опосредуемое половыми гормонами матери, в период беременности защищает эмбрион от материнского Th1-ответа, предупреждая его отторжение. У новорожденных «неатопоиков» реактивность Th2-типа снижается, при этом не происходит формирование атопического заболевания. Преобладание Th2-ответа в постнатальном периоде сохраняется у детей, у которых в последующем развиваются аллергические заболевания [6, 15].

Дистония (нарушение мышечного тонуса бронхов) может развиваться по гипертоническому (бронхоспазм) или гипотоническому (бронходилатация) типу. Бронхоспазм возникает как в условиях патологии, так и при нормальной жизнедеятельности организма ребенка. В условиях нормы — это защитная реакция организма, направленная на осуществление многих физиологических процессов: эвакуация бронхиального секрета, кашлевой рефлекс, выделение слизи из бокаловидных клеток и др. [12].

Рядом с понятием «бронхоспазм» стоит понятие «гиперреактивность бронхов». Впервые эта важнейшая характеристика обструктивного бронхита и бронхиальной астмы как самостоятельный термин появилась в работах R. Tiffenau в 1959 г. В основе гиперреактивности лежит дисбаланс между чувствительностью рецепторного аппарата симпатического и парасимпатического звеньев вегетативной нервной системы, смещенный в сторону превалирования последнего (парасимпатического). Подобный механизм наблюдается в 94–97% случаев гиперреактивности бронхов. Наряду с этим у части больных наклонность к бронхоспазму может быть обусловлена высокой степенью чувствительности гистаминовых рецепторов. Гиперреактивность может быть первичного (наследственного) или вторичного (приобретенного) происхождения. Первичная гиперреактивность бронхов является одним из фоновых состояний в развитии бронхиальной обструкции у детей раннего возраста, однако проявляется она лишь при повторном или длительном воздействии различных факторов: пассивное курение, вирусные инфекции, холодовой раздражитель, аэрополлютанты и т.д. Первичную гиперреактивность бронхов можно предполагать при раннем развитии клиники бронхоспазма (в течение первого полугодия жизни), а подтвердить — проведением бронхопровокационной пробы с ацетилхолином у родителей.

Вирусные инфекции, физические и химические агенты, переохлаждение, физическое напряжение и барометрические колебания принадлежат к числу факторов, способных вызывать формирование неспецифической (вторичной) гиперреактивности бронхиального тракта. В основе ее при ОРВИ лежат многочисленные изменения, но основная роль принадлежит деструкции бронхиально-эпителия с последующим развитием повышенной чувствительности ирритативных рецепторов [1, 11].

Однако следует отметить, что формирование гиперреактивности происходит далеко не у всех больных вирусными заболеваниями и поэтому предполагается сугубо наследственный характер этого феномена. Склонность к развитию бронхоспазма может также способствовать измененная реактивность клеток-мишеней («состояние нестабильности мембраны тучных клеток»). Этот фено-

мен может быть сформирован под влиянием инфекционных агентов, веществ гистаминолибераторов, холодового раздражителя или наследственно обусловлен. В результате происходит выброс биологически активных веществ без предшествующей иммунологической фазы (псевдоаллергическая реакция).

Дети раннего возраста, несмотря на слабое развитие гладкомышечной системы бронхов, могут давать типичный, клинически выраженный бронхоспазм. В патологических условиях может иметь место гипертрофия мышечной ткани бронхов, гиперплазия слизистой, которые в последующем способствуют развитию рецидивирующего бронхоспазма [1, 6].

Дистония по гипотоническому типу может возникнуть в результате длительного течения бронхита или нагноительного процесса, также при выраженной системной гипотонии.

Нарушение бронхиальной секреции (дискриния и гиперкриния) часто является одной из причин бронхиальной обструкции. Деятельность слизистых и серозных желез регулируется парасимпатической нервной системой, ацетилхолин стимулирует их деятельность. Слизь, покрывающая эпителий дыхательных путей, играет функцию защиты бронхиального дерева от повреждающих агентов. Секреция слизи осуществляется железами трахеи и бронхов. В состав секрета входит целый ряд бактерицидных веществ: интерферон, трансферрин, сурфактант, иммуноглобулины. Кроме того, в него входят экссудат и транссудат плазмы, продукты дегенерации клеток и микроорганизмов, протеиды, липиды, углеводы, ДНК [1, 3].

В течение суток у здорового человека выделяется около 100 мл слизи, которую он заглатывает. С трахеобронхиальным секретом осуществляется выделение из респираторного тракта ингалированных частиц, продуктов обмена, бактерий и вирусов. Все это обеспечивает защиту дыхательных путей от различных повреждающих факторов. В патологических условиях наблюдаются значительные количественные и качественные изменения трахеобронхиального секрета. Так, любое неблагоприятное воздействие на органы дыхания, в большинстве случаев, приводит к увеличению количества секрета и повышению его вязкости. Такая реакция носит защитный характер и имеет целью оградить тонкий покров цилеарного эпителия, пресечь доступ повреждающего агента в более глубокие отделы бронхиального дерева и вывести его из организма.

Определенное значение имеет продолжительность экспозиции повреждающего фактора. Так, если действие его было кратковременным, то гиперсекреция может носить обратимый характер. Если же экспозиция была продолжительной или воздействием повреждающего фактора было большой силы, то повышенная активность секреторной системы закрепляется и в дальнейшем не снижается до нормы [3].

Процесс слизеобразования в основном связан с функцией бокаловидных клеток, число и размеры которых при этом значительно возрастают. При патологических состояниях может происходить трансформация некоторых клеток в бокаловидные, что также усиливает слизеобразование. При этом физиологические способы выведения трахеобронхиального секрета становятся недостаточными, что приводит к обструкции дыхательных путей скапливающейся слизью и развитию воспалительного процесса. Возникновение большого слоя секрета поверх эпителиальных клеток в резкой степени затрудняет осуществление защитной функции респираторного тракта,

выполняемых аппаратом ресничных клеток — мукоцилеарного клиренса [2].

Повреждение мерцательного эпителия может быть вызвано вирусами, бактериями, грибами. Так, поражение вирусами гриппа вызывает тотальное слущивание бронхиального эпителия, вплоть до базальной мембраны, что приводит к образованию «лысых пятен», часто значительных по площади. Образующиеся при этом перерывы в эскалаторной лестнице способствуют появлению очагов мукостаза, «слизистых пробок» [4].

Воспалительная инфильтрация является важным фактором механической обструкции. Воспаление может быть вызвано аллергическими, токсическими, физическими и нейрогенными воздействиями. Активное участие в воспалительных реакциях принимают эозинофилы, макрофаги, нейтрофилы, тромбоциты, выделяющие биологически активные вещества, в частности фактор агрегации тромбоцитов, индуцирующий агрегацию тромбоцитов, выделение серотонина, гистамина. Развитие бронхоспазма при этом сопровождается нарушением микроциркуляции, повышением проницаемости сосудов, сосудистым выходом плазмы, усилением продукции IgE. Развивающиеся патологические изменения вызывают гиперчувствительность и гиперреактивность бронхов [6]. Воспалительная клеточная инфильтрация эозинофилами и нейтрофилами с последующим привлечением мононуклеаров часто бывает опосредована дегрануляцией тучных клеток, развивающейся через несколько часов после выделения биологически активных веществ.

Несомненно участие нервной системы в развитии воспаления. При повреждении эпителия бронхов становятся доступными чувствительные нервные окончания, при раздражении которых происходит выделение нейропептидов — медиаторов нехолин — и неадренергической нервной системы, играющих важную роль в развитии нейрогенного воспаления в бронхах. При этом именно воспаление является основной причиной формирования бронхиальной гиперреактивности. Гиперреактивность бронхов развивается независимо от того, какая причина вызвала воспаление бронхов [6, 9].

Дефекты местного и системного иммунитета также могут лежать в основе развития рецидивов обструктивного бронхита у детей, хотя бронхообструкция и не является строго специфичной для иммунодефицитных состояний. При иммунодефицитном состоянии по В-системе иммунитета, при нарушении фагоцитарной функций нейтрофилов и макрофагов, дефиците секреторных иммуноглобулинов генез бронхиальной обструкции обусловлен эндобронхитом, развитием дискинезии и дискринии бронхиального дерева [3].

Обычно обострение РОБ наступает на фоне ОРВИ. Частые повторные ОРВИ или тяжелая однократно перенесенная инфекция (коклюш, микоплазменная, аденовирусная инфекция) приводят к патологической дискринии, гиперкринии, метаплазии эпителия, гнойному эндобронхиту и воспалительному процессу, что способствует персистенции инфекционных факторов и поддержанию длительного катарального и обструктивного синдрома в легких [14, 17].

#### ***Рецидивирующая бронхообструкция как фактор риска развития бронхиальной астмы у детей***

Бронхиальная астма в настоящее время — одна из наиболее актуальных и широко обсуждаемых проблем клинической медицины. Распространенность ее увеличилась в последние десятилетия более чем в 10 раз — только за период 1990–1997 гг. частота этого заболевания у детей



возросла на 40% [11]. При этом астма «помолодела» — дебют заболевания сместился в более ранний возраст, и ее нередко диагностируют у детей первых месяцев жизни. Наряду с распространенностью выросли показатели числа госпитализаций и летальности при этом заболевании не только у взрослых, но и у детей. В целом бронхиальной астмой страдает 5–10% детского населения, две трети из которого заболевают в первые 3 года жизни [12].

Диагностика астмы в раннем возрасте является сложной задачей, поскольку эпизоды свистящих хрипов и кашель — наиболее частые симптомы при различных заболеваниях органов дыхания у детей первых лет жизни. Являясь достаточно распространенным патологическим состоянием во всех возрастных группах, БОС в раннем возрасте регистрируется у 10–30% детей, т. е. хотя бы один раз в жизни бронхоспазм и бронхообструкция возникает у каждого 4-го ребенка до 3 лет. Чем моложе ребенок, тем выше вероятность того, что повторяющиеся эпизоды свистящих хрипов астмой не являются [16, 18]. Повторный БОС в раннем возрасте развивается при многочисленных врожденных и приобретенных состояниях. Существование такого широкого спектра заболеваний уже само по себе затрудняет установления диагноза астмы. Диагностика осложняется еще и тем, что большинство указанных заболеваний впервые проявляются на фоне респираторных инфекций [2, 4, 15]. А бронхиальная астма у детей раннего возраста, как правило, также дебютирует на фоне ОРВИ в форме обструктивного бронхита. В этой ситуации практически очень трудно различить, развивается ли БОС на основе врожденных дефектов респираторного тракта или инфекционного воспаления относительно узких дыхательных путей, или является манифестацией ранней бронхиальной астмы. Вместе с тем, установление диагноза астмы имеет важные клинические последствия и подразумевает рекомендованный протокол терапии [10, 14, 15].

В общей структуре рецидивирующего БОС доля врожденных и приобретенных анатомо-физиологических нарушений бронхолегочной системы невелика — около 5%. В практической деятельности обычно приходится дифференцировать бронхиальную астму и обструктивный бронхит на фоне острой респираторной инфекции. В настоящее время диагноз «бронхиальная астма» подразумевает наличие хронического аллергического воспаления, гиперреактивности дыхательных путей, эпизодов обратимой бронхиальной обструкции [14]. При обструктивном бронхите также могут иметь место и атопия, и гиперреактивность бронхов, и рецидивы бронхообструкции при последующих ОРВИ, поэтому дифференцировать астму от обструктивного бронхита очень сложно.

Анализ данных литературы свидетельствует, что к пубертатному периоду жизни бронхиальной астмой страдают около 10–50% детей с повторными обструктивными бронхитами в раннем детстве [4, 14]. Единого взгляда у различных исследователей нет в отношении не только прогноза развития астмы, но и подходов к ее диагностике в раннем возрасте. Как считают D. Pauwels, P. Shashalt (1986), на практике нет и, по-видимому, не может быть общего согласия в вопросе, где кончается «бронхит» и начинается «астма».

#### ***Роль герпесвирусов, хламидий и микоплазм в развитии хронических заболеваний респираторного тракта***

Инфекционные агенты, особенно длительно персистирующие, действуя через неспецифические механизмы, и у лиц без предрасположенности к аллергии ранее здоровых создают в респираторном тракте условия для формирова-

ния гиперреактивности бронхов, ее закрепления и развития хронических обструктивных болезней легких [8]. К наиболее распространенным инфекциям этого типа относятся герпесвирусы — цитомегаловирусы (ЦМВ), вирусы простого герпеса (ВПГ) 1, 2, Эпштейна—Барр и др. Герпесвирусная инфекция может проявляться в разных формах: пожизненная латентная персистенция, рецидивы, формирование иммунодефицитов, соматической иммунозависимой патологии, хронического воспаления, опухолевых процессов [3].

Герпетическая инфекция является одной из наиболее распространенных в мире, что подтверждается обнаружением антител к ВПГ 1 и 2 у 80–90% взрослого населения. Это обусловлено разнообразием путей передачи и способностью вируса к пожизненному персистированию в клетках нервной ткани. У здорового человека размножение вируса находится под многоуровневым контролем иммунной системы [4]. В то же время известно, что заболевания, вызываемые ВПГ 1 и 2, возникают, как правило, на фоне дисфункций иммунной системы.

В то же время, герпесвирусные инфекции нередко вызывают существенные нарушения регуляции иммунного ответа в системе интерлейкинов (ИЛ). Эти нарушения могут быть связаны как со снижением продукции ИЛ (в т.ч. ИЛ-1 и/или ИЛ-2), так и с изменением реакции клеток-мишеней на синтезируемые ИЛ. ИЛ-1, помимо инициации иммунного ответа и стимуляции Т-лимфоцитов, регулирует высвобождение белков острой фазы воспаления (металлопротеиды — церулоплазмин, трансферрин и лактоферрин). При герпетической инфекции нарушается выработка нейтрофилами периферической крови катионных белков, также участвующих в противовирусной защите. Так, низкомолекулярные катионные белки-дифензины подавляют репродукцию ВПГ, действуя на оболочку вируса и лишая его способности к проникновению в клетки.

Как правило, острая фаза ВПГ сопровождается падением суммарного содержания катионных белков. Фаза затухания инфекционного процесса сопровождается повышением их количества. Важным фактом является то, что хронический, часто рецидивирующий ВПГ может способствовать развитию аутоиммунных состояний (антифосфолипидный синдром, аутоиммунный тиреоидит, аутоиммунные васкулиты и др.). Кроме того, при интеграции ВПГ в генетический аппарат клеток возможна неопластическая их трансформация [6, 10].

Как уже упоминалось выше, в патогенезе рецидивирующего ВПГ ведущую роль играют нарушения в системе иммунитета, которые при ВПГ носят неоднородный характер и требуют дифференцированного подхода к их коррекции [10, 17].

Цитомегаловирусная инфекция занимает одно из первых мест в исследованиях инфекций TORCH-комплекса. ЦМВ инфицируется до 2% новорожденных и 45–60% детей в первый год жизни. Необходимо учитывать, что на каждого ребенка, который имеет признаки ЦМВ, приходится, по меньшей мере, 10 инфицированных детей, которые на начальных этапах могут не иметь тех клинических проявлений, на которые опирается диагноз «ЦМВ». Именно у этой группы детей в будущем могут поражаться различные органы и системы.

Для ЦМВ характерна способность персистировать в организме с нерегулярной продукцией вирусных частиц и обострениями хронической инфекции. ЦМВ обладает особой способностью к резкому подавлению клеточного иммунитета. ЦМВ имеет тропность к Т-лимфоцитам, вызывая их значительное повреждение, уступая по разру-

шающему эффекту только вирусу иммунодефицита человека [10, 12].

Важнейшими свойствами ЦМВ являются:

- длительная, возможно на протяжении всей жизни, персистенция в организме инфицированного человека;
- рецидивы размножения вируса с обострением хронически текущего процесса;
- резко выраженный иммуносупрессивный процесс с подавлением клеточного звена иммунитета и формированием аутоиммунных заболеваний;
- активация сопутствующих инфекций;
- индуцирование опухолей.

Активация персистирующего ЦМВ на фоне стрессовых ситуаций, вторичных инфекций, травмы и т.д. усугубляет, усложняет и пролонгирует их течение. Кроме того, персистенция ЦМВ с его иммуносупрессивным воздействием определяет вторичное снижение неспецифических факторов защиты с формированием состояний у детей со склонностью к частым и длительным заболеваниям повышенного предрасположения к другим вирусно-бактериальным инфекциям. Тем более, что у детей раннего возраста процессы развития и созревания иммунной системы находятся в состоянии функционального напряжения и легко могут нарушаться под действием различных средовых факторов. Это создает предпосылки для развития различных вторичных иммунодефицитных состояний, что, в свою очередь, может привести к реактивации латентно протекающего до этого времени внутриутробно (анте- или интранатального) ЦМВ (период латенции ЦМВ сменяется фазой активной репликации вируса) [9].

Следует отметить, что ЦМВ вызывает существенные нарушения регуляции иммунного ответа, в основе которых лежат повреждения системы интерлейкинов. Как правило, подавляется способность инфицированных иммунокомпетентных клеток синтезировать интерлейкины за счет избыточной продукции простагландинов, а также изменяются реакции клеток-мишеней на ИЛ-1 и ИЛ-2. развивается вирусиндуцированная иммуносупрессия с резким угнетением функции естественных киллеров [15].

Таким образом, патологические изменения при ЦМВ могут иметь различную степень выраженности и носить локальный или диффузный характер. При этом выраженность и глубина воспалительных изменений при ЦМВ зависят, в первую очередь, от функционального состояния иммунной системы заболевшего. В случаях, когда ЦМВ протекает в условиях неадекватного иммунного ответа (в иммунодефицитных пациентах, плодов, новорожденных и детей с нарушением системы адаптации), возможно возникновение генерализованных поражений с развитием интерстициальной воспаления, васкулитов, острых дистрофических изменений и лимфоидно-гистиоцитарной инфильтрации в органах и тканях — легких, сердце, почках, печени и т.д. [9, 12].

Для персистирующего течения ЦМВ характерны поражение органов дыхания — интерстициальная затяжная пневмония, обструктивный бронхит. При вовлечении в процесс мелких бронхов и бронхиол развивается перибронхит, при переходе в хроническую стадию — фиброз и пневмосклероз. Именно у данной категории детей чаще отмечаются аллергические состояния.

Часто ЦМВ протекает в ассоциации с другими болезнями вирусной или бактериальной этиологии. ЦМВ выделяется у 30% больных детей, поступающих в стационар с диагнозом ОРВИ, у этих детей заболевание протекает в более тяжелой форме [3, 9].

Развитие иммунного дисбаланса при персистирующем течении инфекций определяет в последующем син-

дром часто и длительно болеющего ребенка, формирование различного рода хронической патологии.

Вирус Эпштейн—Барр назван в честь ученых Мишеля Эпштейна и Эвелины Барр, выделивших в 1964 г. вирус из опухоли (лимфомы) Беркитта. Вирус Эпштейна—Барр относится к семейству герпесвирусов, подсемейство *g*-герпесвирусов — вирус герпеса человека IV типа.

При инфицировании вирус проникает в эпителий ротоглотки и слюнных желез человека и вызывает активную инфекцию с лизисом клеток и высвобождением вирусных частиц, в результате чего вирус обнаруживается в слюне. Кроме того, он может проникать в В-лимфоциты и эпителий носоглотки и вызывать латентную инфекцию. Вирус Эпштейна—Барр можно обнаружить в оральных секретах здоровых, но латентно инфицированных людей. Вирус тропен к В-лимфоцитам. Проникнув в лимфоциты, вирус Эпштейна—Барр может вызывать их трансформацию, в результате которой образуются способные к неограниченной пролиферации клоны атипичных лимфоцитов, содержащие кольцевую вирусную ДНК в виде плазмиды [10].

В настоящее время установлено, что важную роль в формировании герпесвирусной инфицированности играет нарушение регуляции иммунного ответа Т-хелперами 1 и 2-го типов (Th1, Th2) [17]. Известно, что Th1-лимфоциты секретируют интерферон- $\gamma$  (ИФН- $\gamma$ ) и направляют иммунный ответ по клеточному типу; Th2-лимфоциты выделяют ИЛ-4, который стимулирует выработку иммуноглобулинов, прежде всего IgE. У детей с герпесвирусной инфекцией зарегистрировано нарушение функциональной активности Th1. О недостаточности иммунного ответа по клеточному типу свидетельствует уменьшение общего пула Т-клеток (CD3), количества лимфоцитов с рецепторами к ИЛ-2 (CD25) и НК-клеток (CD16). Уровень цитотоксических CD8-лимфоцитов у детей, инфицированных герпесвирусами, повышен. Однако сохранение маркеров репликации этих вирусов у данной категории пациентов на протяжении длительного времени свидетельствует о нарушении элиминации вируса факторами клеточного иммунного ответа, прежде всего специфическими CD8-лимфоцитами. С другой стороны, при герпесвирусной инфекции повышена функциональная активность Th2, что документировано увеличением содержания ИЛ-4 [7].

О влиянии хламидийной инфекции на развитие бронхолегочной патологии указывается в многочисленных публикациях [5, 13–15]. Хламидии — облигатные внутриклеточные паразиты, по таксономическому положению составляют семейство *Chlamydiaeae*.

Особенности клинических проявлений хламидиозов обуславливают сложность, как в диагностике, так и в терапии состояний, вызываемых этими микроорганизмами: 1) заболевания, вызванные ими, часто имеют «атипичную» или стертую клиническую картину, в связи с чем не всегда обращают на себя достаточное внимание; 2) хламидии не чувствительны к большинству антибиотиков; 3) заболевания хламидийной этиологии склонны к рецидивированию вследствие персистенции возбудителя и образования L-форм бактерий; 4) хламидии могут длительно находиться в относительном равновесии с иммунной системой инфицированного макроорганизма и, соответственно, в этот период времени не проявляться клинически [8, 16].

В литературе проблема персистирующей хламидийной инфекции, подразумевающей длительное сохранение хламидий без выраженного роста и размножения в состоянии равновесия с клеткой-хозяином, стала широко обсуждаться в начале 90-х годов в связи с исследования-

ми морфологии и иммунопатологии взаимодействий хламидий и организма-хозяина.

Иммунный ответ при хламидийной инфекции носит преимущественно Т1-хелперный характер и ему принадлежит решающая роль при выздоровлении [8, 10, 14].

Клиническая диагностика и дифференциальный диагноз хламидийной инфекции у детей представляют значительные трудности в связи с неспецифичностью проявлений и своеобразием течения «под масками» различных симптомокомплексов. Окончательный диагноз устанавливается на основании результатов лабораторного исследования при обнаружении возбудителей хламидиоза в клетках эпителия, их антигенов, а также специфических антител класса М, А, G к хламидиям.

По данным ВОЗ, хламидиями инфицирован 1 млрд человек. В США ежегодно регистрируется около 4 млн больных хламидиозом; почти у 100 тыс. новорожденных развиваются манифестные формы хламидиоза. Большинство исследователей утверждают, что здорового носителя хламидийной инфекции не существует. Хламидии не являются нормальными представителями микрофлоры человека, их обнаружение всегда указывает на наличие инфекционного процесса [14, 18].

Хламидийная инфекция может иметь острое, персистирующее или латентное течение. При персистирующей инфекции возможно размножение возбудителя в организме, но клинических симптомов не отмечается, т.е. ребенок считается практически здоровым. При латентной (скрытой) инфекции нет чрезмерного размножения возбудителя, наблюдается постоянное антигенное воздействие, а инфицирование реализуется в заболевание в условиях снижения иммунной защиты организма. Большинство клинических вариантов хламидийной инфекции начинается постепенно, с преобладанием неспецифических симптомов — слабость, снижение работоспособности, головокружение, сохраняющиеся в течение длительного времени. Чаще всего инфекция протекает бессимптомно. Частота семейной заболеваемости хламидиозом, по данным разных авторов, составляет от 22,9–55,9% [9, 16].

Особенности размножения и биологии хламидий определяют влияние данных микроорганизмов на состояние иммунитета. Были выявлены проявления иммунодефицита у 40–54% детей с персистирующей и активно текущей хламидийной инфекцией [12].

И.И. Евсюкова и Л.И. Королева (2003), опираясь на результаты собственных наблюдений, считают, что не диагностированная в раннем неонатальном периоде хламидийная инфекция ведет к длительной персистенции хламидий, нарушает становление иммунитета и лежит в основе развития аллергических заболеваний, а также хронической патологии со стороны центральной нервной системы и других функциональных систем организма ребенка.

Кроме того, длительное проспективное наблюдение за детьми, перенесшими хламидийную инфекцию в раннем неонатальном периоде, показывает, что эти дети относятся к числу часто болеющих, что также косвенно указывает на дисбаланс иммунной системы [5, 6, 11].

*Chlamydomphila pneumoniae* — единственный из четырех видов хламидий вызывает заболевание только у человека, т.е. относится к антропозам. Путь передачи возбудителя (воздушно-капельный) определяет его эпидемиологическое значение.

Некоторые авторы указывают на то, что для инфекций, вызываемых *Chlamydomphila pneumoniae*, характерна периодичность появления вспышек, которые поражают всякий раз значительную часть не только взрослого, но и

детского населения и способствуют развитию бронхо-спазма, гиперреактивности бронхов, рецидивированию БОС [1, 3, 15].

Респираторный хламидиоз может протекать в виде ринита, фарингита, синусита, отита, бронхита, пневмонии. Sheme-Avni I., Lieterman D. (1995) описали патомеханизм действия *Chlamydomphila pneumoniae* на функцию ворсинчатого эпителия бронхов и установили, что возбудитель полностью обездвиживает ворсинки в течение 48 часов после заражения, чего не наблюдается при поражении респираторного тракта другими хламидиями. Распространенность респираторного хламидиоза среди детей, по данным разных исследований, достигает 80%.

Наиболее частым симптомом респираторного хламидиоза является навязчивый, мучительный, малопродуктивный, «коклюшеподобный» кашель, который часто является проявлением БОС. Многие авторы указывают на этиологическую связь хламидий с развитием БОС. По данным В.Н. Холопкина с соавт. (1999 г.), антихламидийные антитела обнаруживаются у 69% детей раннего возраста с рецидивирующей бронхообструкцией. С серологически подтвержденной хламидийной респираторной инфекцией ассоциируют как острые приступы удушья, так и хроническое течение бронхиальной астмы, что подтверждает роль этого внутриклеточного патогена в развитии гиперреактивности дыхательных путей [5, 10].

Участие неспецифических воспалительных механизмов, причастных к нарушению проходимости бронхов, в развитии хламидиоза было подтверждено иммунологическим, функциональными и морфологическими исследованиями этих инфекций. Морфологически для респираторного хламидиоза характерны интерстициальная лимфоцитарная инфильтрация, пролиферация и дегенеративные изменения бронхиального эпителия, набухание бронхиальных желез, выявление некротизированных бронхиол с консолидацией их и альвеол [4].

Некоторые авторы считают одним из основных этиологических факторов острых обструктивного бронхита и бронхиолита *Mycoplasma pneumoniae*. По данным Н.М. Назаренко и соавт. (2001), инфицирование этим возбудителем выявляется у 85% детей с рецидивирующим обструктивным бронхитом.

При оценке клинических особенностей микоплазменных обструктивных бронхитов необходимо отметить, что роль *M.pneumoniae* особенно велика при рецидивирующем обструктивном бронхите. По данным Д.Ю. Овсянникова, особенностями микоплазменного обструктивного бронхита у детей являются алергодерматозы в семейном анамнезе, кашель продолжительностью более трех недель до настоящего заболевания, гипертрофия небных миндалин [10, 17].

К основным клинически значимым биологическим особенностям микоплазм относятся следующие: 1) отсутствие ригидной клеточной стенки, что обуславливает резистентность к В-лактамам антибиотикам; 2) уникальная способность к мембранному паразитизму и длительной персистенции вследствие «ускользания» от фагоцитоза; 3) способность к поликлональной активации лимфоцитов и индукции иммунопатологических реакций (аутоиммунных, иммунокомплексных, аллергических).

Хотя наиболее типичными формами респираторного микоплазмоза являются пневмонии (нередко протекающие с обструктивным синдромом), описаны его клинические формы в виде острого и рецидивирующего обструктивных бронхитов, установлена высокая инфицированность больных бронхиальной астмой и обструктивными бронхитами микоплазмой [1, 4].



При респираторном микоплазмозе отмечается значительное замедление клиренса дыхательных путей от слизи и посторонней микрофлоры сроком до 1 года — 3 лет после перенесенной микоплазменной пневмонии. Снижение функций дыхательной системы и цилиарной активности мерцательного эпителия способствует повышению инвазивности возбудителя, возникновению экзогенной инфекции и проникновению в ткань легкого патогенной микрофлоры, микст-инфицированию, затяжному и хроническому течению инфекционных процессов. Типичными морфологическими находками при данной инфекции являются диффузное дистрофическое и воспалительное поражение бронхов, десквамативный трахеобронхит и альвеолит, обусловленный микоплазменным поражением альвеоцитов, перибронхиальная и периваскулярная интерстициальная плазмоклеточная инфильтрация, дистелектазы вследствие инактивации сурфактанта, сочетающиеся с расстройствами микроциркуляции [7].

Рецидивирование обструктивного синдрома при микоплазменной инфекции и формирование рецидивирующего обструктивного, астматического бронхита связывают с персистенцией этого возбудителя в дыхательных путях, особенно в условиях иммунодефицита, хроническим воспалением и поддерживаемой им гиперреактивностью бронхов.

Нарушение клиренса содержимого бронхов и повышение проницаемости поврежденного эпителия создает возможность дополнительного инфицирования бронхов бактериями и грибами и проникновения через слизистую оболочку бронхов ингалированных аллергенов и токсических веществ [2, 10].

Несмотря на то, что в последние годы увеличивается число бронхитов, протекающих с синдромом бронхиальной обструкции, до настоящего времени нет четких данных о распространенности обструктивного синдрома при различной бронхолегочной патологии у детей. Разноречивость сведений о частоте и структуре бронхиальной обструкции обусловлена отсутствием единого подхода к дифференциальной диагностике, трактовке этиологии и патогенеза.

Известно, что повторные острые респираторные заболевания могут способствовать сенсибилизации организма и создавать предпосылки для развития генерализованных реакций повышенной чувствительности, с последующим формированием рецидивирующих бронхообструкций, бронхиальной астмы и других бронхолегочных заболеваний [6, 15].

Эпидемиологические исследования последних лет с использованием современных критериев диагностики позволяют считать, что рецидивирующие бронхиты, особенно обструктивные формы, являются манифестацией бронхиальной астмы [4, 12, 16].

Таким образом, своевременное выявление этиопатогенетических факторов развития рецидивирующего обструктивного бронхита (*Chlamidophila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Herpes simplex 1/2*, *Cytomegalovirus*, *Virus Epstein Barr*) у детей раннего возраста, а также проведение этиотропной терапии с целью купирования хронического инфекционного процесса в бронхах и предупреждения явления их гиперреактивности является адекватным способом профилактики развития бронхиальной астмы у данной группы детей.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Казмирчук В.Е. Рецидивирующая бронхолегочная патология у детей: ошибки в диагностике и лечении с позиции клинического иммунолога / В.Е. Казмирчук // Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. Спецвыпуск. — 2008. — № 5/2.
2. Ласица О.И. Роль атипичной микрофлоры в патогенезе бронхиальной астмы у детей / О.И. Ласица, Е.Н. Охотникова // Укр. пульм. журнал. — 2004. — № 1. — С. 16—20.
3. Ласица О.Л. Епідеміологічні аспекти алергічного риніту та бронхіальної астми у сполученні / О.Л. Ласица, Аль Дамен Назар, С.В. Мазур // Укр. пульмон. журнал. — 2003. — № 2. — С. 241.
4. Ласица О.Л. Алергологія дитячого віку / О.Л. Ласица, Т.С. Ласица, С.М. Недельська // Навчальний підручник. — К.: Книга плюс, 2004. — 367 с.
5. Мостовой Ю.М. Инфицированность *Ch.pneumoniae* больных бронхиальной астмой, установленная определением титра антител IgG тест-системой PLATELLA CHLAMYDIA / Ю.М. Мостовой, В.А. Галинская // Укр. пульм. журнал. — 2003. — № 2. — С. 48.
6. Оценка эффективности и стоимости лечения обострений бронхиальной астмы или обструктивного бронхита у детей на догоспитальном этапе / А.Б. Малахов, Н.А. Геппе, А.В. Карпушкина [и др.] // Пульмонология. — 2002. — № 5. — С. 92—95.
7. Роль аллергического компонента в механизме бронхолегочной обструкции при хронических бронхолегочных воспалительных заболеваниях у детей / Е.В. Середа, О.Ф. Лукина, Л.К. Катосова, М.М. Платонова // В кн.: Сборник резюме 11 национального конгресса по болезням органов дыхания. М., 2001. — LI-14. — С. 318.
8. Роль внутриклеточных инфекций в генезе рецидивирующего обструктивного бронхита у детей / Е.И. Юлиш, И.В. Балычевцева, С.Г. Гадецкая, С.И. Вакуленко // Запорож. мед. журнал. — 2007. — № 4 (43). — С. 69—72.
9. Скворцов В.В. Цитомегаловирусная инфекция в клинике внутренних болезней / В.В. Скворцов, Р.Г. Мязин, Д.Н. Емельянов // Лечащий врач. — 2004. — № 9. — С. 13—21.
10. Состояние иммунитета при различном течении цитомегаловирусной инфекции у детей, часто и длительно болеющих респираторными заболеваниями / Е.И. Юлиш, Л.А. Иванова, О.Е. Чернышева, С.Я. Ярошенко // Здоровье ребенка. — 2008. — № 5 (14). — С. 43—51.
11. Уровень цитокинов в секрете ротовой полости у детей с бронхиальной астмой / М.А. Абаджиди, Е.Ф. Лукушкина, И.В. Маянская [и др.] // Цитокины и воспаление. — 2002. — Т. 1, № 3. — С. 9—14.
12. Хламидийная этиология заболеваний нижних отделов дыхательных путей у детей раннего возраста / К.А. Охопова, О.В. Суслова, Н.И. Ахмина [и др.] // Педиатрия. — 2001. — № 5. — С. 40—42.
13. Чернышева О.Е. Характер изменений здоровья детей раннего возраста, состояния их иммунного и цитокинового статуса на фоне различного течения инфекции, вызванной вирусом Эпштейна—Барр / О.Е. Чернышева, Е.И. Юлиш, Л.А. Иванова // Врачебная практика. — 2007. — № 1 (55). — С. 24—28.
14. Юлиш Е.И. Врожденные и приобретенные TORCH-инфекции у детей / Е.И. Юлиш, А.П. Волоосевец. — Донецк: Регина, 2005. — 216 с.
15. Юлиш Е.И. Принципы диагностики и лечения бронхиальной астмы у детей на фоне различного течения респираторного хламидиоза / Е.И. Юлиш, С.Г. Гадецкая, А.Г. Степанова // Современная педиатрия. — 2006. — № 3 (12). — С. 52—55.
16. Ambinder R.F. Mononucleosis in the laboratory / R.F. Ambinder, L. Lin // J. Infect. Dis. — 2005. — № 192. — P. 153—154.
17. Childhood Asthma after Bacterial Colonization of the Airway in Neonates / H. Bisgaard, M.N. Hermansen, F. Buchvald [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2007. — 357. — P. 1487—1495.
18. Epstein—Barr virus persistence in the absence of conventional memory B cells: IgM+IgD+CD27+ B cells harbor the virus in X-linked lymphoproliferative disease patients / S. Chaganti, C.S. Ma, A.I. Bell [et al.] // Blood. — 2008. — Aug. 1, Vol. 112 (3). — P. 672—679.

## ВПЛИВ ПЕРСИСТУЮЧИХ ІНФЕКЦІЙ НА ФОРМУВАННЯ І ПЕРЕБІГ РЕКУРЕНТНИХ ОБСТРУКТИВНИХ БРОНХІТІВ У ДІТЕЙ

Є.І. Юліш, С.І. Вакулєнко, А.С. Тюрїна

Донецький національний медичний університет ім. М. Горького, Україна

**Резюме.** Описано значущість впливу хронічного запального процесу в бронхах, пов'язаного з персистуючим перебігом внутрішньоклітинних інфекцій, на розвиток рецидивів обструктивного бронхіту у дітей раннього віку. Висвітлено анамнестичні, клінічні та лабораторні особливості рекурентних форм обструктивного бронхіту на тлі персистуючої внутрішньоклітинної інфекції.

**Ключові слова:** обструктивний бронхіт, внутрішньоклітинна інфекція, діти.

## IMPACT OF PERSISTENT INFECTIONS ON DEVELOPMENT AND COURSE OF RECURRENCE OBSTRUCTIVE BRONCHITIS IN CHILDREN

E.I. Yulish, S.I. Vakulenko, A.S. Tyurina

National Medical University named after M. Gorky, Donetsk, Ukraine

**Summary.** The article describes the significance of the influence of chronic inflammation in the bronchi associated with persistent intracellular infections, the development of recurrent obstructive bronchitis in infants. In this paper covered medical history, clinical and laboratory features of recurrent forms obstructive bronchitis with persistent intracellular infection.

**Key words:** obstructive bronchitis, intracellular infections, children.

## НОВОСТИ

### Кровяное давление матери во время беременности влияет на здоровье малыша

Примерно у 10% женщин во время беременности наблюдается повышенное кровяное давление. Специалисты из Центра социальной эволюции при Копенгагенском университете (Дания) доказали, что лёгкая материнская гипертония приносит пользу эмбриону на ранних сроках гестации, а в последнем триместре плоду от неё одно зло.

Учёные проанализировали сведения о 750 тысячах родов в Дании, учтя информацию о заболеваниях, обнаружившихся у родившихся детей в последующие 27 лет. Выяснилось, что матери с минимально повышенным кровяным давлением в первом триместре беременности имели более здоровых детей, чем те, кто, вынашивая плод, не страдал гипертонией. За 27 лет наблюдений количество диагнозов во всех категориях болезней у отпрысков женщин из первой группы было на 10–40% меньше.

Если же кровяное давление у матерей продолжало оставаться повышенным или начинало расти в третьем триместре, родившиеся дети были на 10% более болезненными, чем чада женщин, у которых гестация прошла без гипертонии. Та же тенденция сопутствовала детской смертности в первый год жизни. В частности, у матерей с лёгкой гипертонией на ранних сроках беременности в первый год жизни не умер ни один малыш. Напротив, у женщин, имевших проблемы с давлением

к концу гестации, смертность детей была выше средних показателей.

Согласно теории о конфликте родителей и потомства, отцовские гены в плаценте склонны «запрашивать» более высокий уровень питания для плода, чем требуется для «удовлетворения интересов» материнских генов. Считается, что отцовские гены, которые каким-то образом повышают материнское кровяное давление, будут встречены материнскими, компенсирующими этот эффект. Оба типа генов представлены в соотношении 50/50, поэтому при образовании оптимально функционирующей плаценты устанавливается баланс. Но когда комплект отцовских генов не может всецело управляться материнскими «противовесами», возникает риск повышения кровяного давления, что приводит к осложнениям на поздних сроках беременности и подрывает здоровье потомства.

Результаты исследования согласуются с идеей о том, что в наших генах лежат глубокие фундаментальные конфликты с момента зачатия. Импринтинговые гены — первые подозреваемые в развёртывании таких конфликтов, поскольку они «запоминают», от каких они родителей.

Отчёт о работе опубликован в веб-издании PLOS ONE.

Подготовлено по материалам Копенгагенского университета.

**Источник:** <http://medexpert.org.ua/>