

ОСОБЕННОСТИ ТЕРАПИИ РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО ОБСТРУКТИВНОГО БРОНХИТА У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА, ИНФИЦИРОВАННЫХ ВНУТРИКЛЕТОЧНЫМИ ПАТОГЕНАМИ

Е.И. Юлиш, И.В. Балычевцева, С.Г. Гадецкая, С.И. Вакуленко
Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького

Резюме. Рассмотрены причинно значимые факторы развития рецидивирующего обструктивного бронхита (РОБ) у детей раннего возраста. Выявление у 38,2% больных персистирующей герпесвирусной, хламидийной и микоплазменной инфекции явилось основанием для проведения у них специфической этиотропной и патогенетической терапии.
Ключевые слова: обструктивный бронхит, дети, внутриклеточные инфекции.

Вступление

Повторные обструктивные бронхиты у детей раннего возраста, как состояние, предшествующее бронхиальной астме, являются одной из актуальных проблем детской пульмонологии и аллергологии. Большинство авторов признает, что по своей этиологической, патогенетической и клинической сущности рецидивирующий обструктивный бронхит (РОБ) определяет фон к развитию бронхиальной астмы, что дает основание рассматривать детей с рецидивирующим обструктивным бронхитом как группу угрожаемых по этому заболеванию [1–3].

Известно, что острый обструктивный бронхит в большинстве случаев вызывается респираторно-синцитиальным вирусом. Однако в последние годы среди агентов, способных вызывать синдром бронхиальной обструкции у детей, немаловажное значение придается персистирующим инфекциям, в частности цитомегаловирусной инфекции (ЦМВ), вирусу простого герпеса (ВПГ), вирусу Эпштейн-Барра (ВЭБ), а также таким пневмотропным внутриклеточным патогенам, как *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamidia pneumoniae*.

Задачами данного исследования явились определение роли ЦМВ, ВЭБ, ВПГ, *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamidia pneumoniae*, характера вызываемого ими инфекционного процесса в развитии рецидивирующего бронхита у детей раннего возраста, а также оценка динамики показателей сенсибилизации (уровень IgE, эозинофилов), изменений интерферонового статуса, клинического течения заболевания на фоне дифференцированных методов этиотропной и патогенетической терапии.

Материал и методы исследования

В исследование были включены 105 детей с РОБ (частота эпизодов острой бронхообструкции более 3-х раз в течение года) в возрасте от 1 до 3 лет, наблюдавшиеся в областном специализированном доме ребенка «Малютка». У 61 (58,1%) больного выявлена персистирующая внутриклеточная инфекция (ЦМВ, ВЭБ, ВПГ, *M.pneumoniae* и *Ch.pneumoniae*), причем у 45 (73,8%) из них определено активное течение инфекционного процесса (наличие ДНК инфекционных агентов в мокроте и смывах со слизистой полости рта); эти дети составили 1-ю группу наблюдения. У 16 (27,2%) наблюдалось латентное течение (выявлены только специфические IgG к ЦМВ, ВЭБ, ВПГ, *M.pneumoniae* и *Ch.pneumoniae*), они составили 2-ю группу. В третью группу были включены 44 (42,0%) ребенка с

РОБ, не инфицированных вышеперечисленными инфекциями. У большинства пациентов последней группы был неблагоприятный аллергологический анамнез.

При проведении исследования использовали клинические (данные объективного обследования), лабораторные, параклинические (общий анализ крови, рентгенография органов грудной клетки, биохимическое исследование крови) методы. Для верификации этиологических факторов исследовали ДНК инфекций агентов методом полимеразной цепной реакции ЦМВ, ВЭБ, ВПГ I и II типов, *M.pneumoniae* и *Ch.pneumoniae* в мокроте или смывах со слизистой полости рта. Метод ИФА использовали для выявления специфических IgG к ЦМВ, ВЭБ, ВПГ, *M.pneumoniae* и *Ch.pneumoniae* в сыворотке крови. Содержание IgE в сыворотке крови и исследование интерферонового статуса (ИФН- α и ИФН- γ) проводили при помощи иммуноферментных тест-систем производства ООО «Укрмедсервис» (Донецк, Украина), согласно прилагаемой инструкции.

Врожденная и наследственная патология органов дыхания у наблюдаемых детей была исключена.

Результаты исследований и их обсуждение

Исследование этиологии инфекционного процесса, осложнившегося РОБ, показало, что у 38 (36,2%) детей обструктивный бронхит был ассоциирован с вирусами (ЦМВ, ВЭБ, ВПГ 1 и 2 типов), у 8 пациентов (7,6%) — с *Mycoplasma pneumoniae*, у 7 (6,7%) — с *Chlamidia pneumoniae*, в 5 (4,8%) случаях имела место вирусно-микоплазменная ассоциация, в 3 (2,8%) — вирусно-хламидийная ассоциация. Причем в 30 случаях выявлено активное течение ЦМВ, ВЭБ, ВПГ инфекций, у 5 детей — активное течение хламидийной инфекции, у 5 — микоплазменной, у 3 — вирусно-микоплазменная ассоциация и у 1 — вирусно-хламидийной. Среди пациентов второй группы латентное течение герпесвирусной инфекции было зарегистрировано у 9 пациентов, хламидийной — у одного, микоплазменной — у 3, вирусно-хламидийной — у 2 пациентов и вирусно-микоплазменной — у одного ребенка.

В клинической картине острого периода заболевания у пациентов первой группы с активным течением инфекции на фоне различной степени дыхательной недостаточности преобладали симптомы интоксикации: отмечалась бледность кожных покровов, длительная лихорадка (до 5 дней), гепатоспленомегалия, увеличение лимфатических узлов, сухой мучительный кашель, одышка сме-

шанного характера. Бронхообструкция развивалась в течение первых двух дней от начала заболевания. При аускультации в легких определялись преимущественно разнокалиберные влажные хрипы. На рентгенограмме органов грудной клетки отмечалось повышение прозрачности легких, уплотнение корней легких и деформация сосудистого рисунка, увеличение вилочковой железы различной степени.

Интоксикация в остром периоде у детей II группы была менее выраженной и проявлялась преимущественно субфебрильной лихорадкой на фоне умеренного нарушения общего состояния, обусловленного, прежде всего, малопродуктивным кашлем; реакция лимфогистиоцитарной системы проявлялась незначительной микрополиаденией. Обструктивный синдром нарастал к 3–4 дню от начала заболевания. При аускультации в легких преобладали диффузные сухие, свистящие хрипы. На рентгенограмме органов грудной клетки отмечалось увеличение воздушности легочной ткани, усиление бронхососудистого рисунка, увеличение вилочковой железы различной степени.

У детей третьей группы бронхообструкция развивалась на фоне острых катаральных изменений верхних дыхательных путей, обусловленных острой вирусной инфекцией, субфебрильной или фебрильной температуры тела. Обструктивный синдром нарастал постепенно, в среднем к 3–5 дню от начала заболевания. Отмечалось усиление кашля, появление экспираторной или смешанной одышки, сухих свистящих и разнокалиберных влажных хрипов в легких. Размеры вилочковой железы у детей этой группы соответствовали возрастным параметрам.

В остром периоде РОБ дети всех трех групп получали ингаляции β₂-агонистов короткого действия, муколитические препараты.

Учитывая различный спектр возбудителей хронического воспалительного процесса в бронхах, связанного с персистенцией хламидий, микоплазмы и герпесвирусов, нами предпринята попытка проведения дифференцированного подхода к этиотропной терапии.

Принимая во внимание данные литературы о чувствительности хламидийной и микоплазменной инфекции к макролидам при активном течении инфекции у детей с РОБ, в лечении 15 пациентов первой группы был использован Ровамицин. Ровамицин (Спирамицин) является природным антибиотиком, механизм антибактериального действия которого связан с нарушением синтеза белка в микробной клетке. Препарат активен в отношении атипичных возбудителей, вызывающих инфекции дыхательных путей (*Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamidiae pneumo-*

niae). Депонируясь в макрофагах и нейтрофилах, Ровамицин поступает в очаг воспаления, а также усиливает фагоцитарную активность. Иммуномодулирующий эффект препарата основан на способности снижать образование интерлейкина-2 и стимулировать фагоцитоз. Препарат способен накапливаться во многих отделах респираторного тракта. Высокие уровни Ровамицина регистрируются как в тканях верхних отделов дыхательных путей — миндалинах, аденоидах, слизистых оболочках, — так и в нижних отделах, включая легочную ткань, бронхиальный секрет, мокроту. Препарат в меньшей степени вызывает кишечные расстройства. Ровамицин назначали внутрь в дозе 1,5 млн МЕ на 10 кг массы тела в сутки в два приема в течение 10 дней. Повторный курс лечения, учитывая персистирующее течение хламидийной и микоплазменной инфекции, проводили через месяц.

Детям с острым течением герпесвирусной инфекции (34 пациента) назначали Флавозид. «Флавозид» — противовирусный препарат многопланового действия. С одной стороны, он угнетает репликацию ВПГ I и II типов, ВЭБ и ЦМВ (действуя на клетки, инфицированные вирусами, и имеющие повышенную активность вирусиндуцированных киназ), с другой — стимулирует синтез эндогенных α- и γ-интерферонов. Имеет антиоксидантную активность, предотвращает накопление продуктов перекисного окисления липидов и тем самым ингибирует течение свободнорадикальных процессов. Препарат назначали по следующей схеме: детям с момента рождения и до одного года — по 0,5 мл 2 раза в день; детям от 1 года до 2-х лет — по 1 мл 2 раза в день; пациентам от 2-х до 4-х лет: с 1-го по 3-й день — по 1,5 мл 2 раза в день и с 4-го дня — по 3 мл 2 раза в день. Курс терапии составлял один месяц с последующим повторением цикла лечения через месяц.

Пациентам с латентным течением инфекционного процесса в терапию назначался Флавозид с иммуномодулирующей целью и стимуляции синтеза эндогенных α- и γ-интерферонов

Всем детям с РОБ в терапию включали «Трайфед Экспекторант» — комплексный симптоматический препарат, обладающий антигистаминным, сосудосуживающим, бронхолитическим, муколитическим и отхаркивающим действием. В отличие от традиционных отхаркивающих средств, действие Трайфед основано на снижении поверхностного натяжения и прилипания мокроты к слизистой бронхов и снижении ее вязкости. Препарат усиливает секрецию бронхиальных желез, благоприятствует усилению активности мерцательного эпителия и перистальтических движений бронхиол, способствует продвижению мокроты дыхательными путями и ее выведению.

Таблица 1

Показатели периферической крови у детей с РОБ до и после лечения (M±m)

Группы детей		Лейкоциты (%)	Лимфоциты (%)	Эозинофилы (%)	Сегментоядерные нейтрофилы (%)	СОЭ (мм/ч)
I (n=45)	до	11,27±3,26	42,07±13,3	5,02±3,17	43,51±12,83	17,36±6,38
	после	7,4±1,12*	56,16±9,57*	2,42±1,62*	32,8±7,98*	6,8±2,78*
II (n=16)	до	9,26±2,64^	53,88±10,89^	8,25±3,28^	29,81±9,68^	11,94±5,98^
	после	7,17±1,16	58,75±7,56	1,94±1,18*	31,44±7,11	7,06±2,46*
III (n=44)	до	7,88±1,21^	50,61±8,64^	4,57±1,92^	34,86±9,13^	7,86±3,57^
	после	6,83±0,68	54,84±7,15	2,57±1,4*	35,16±6,68	6,14±1,92
Здоровые (n=15)		10,0	48,0	2	32	7

Примечание. *Различия между группами до и после лечения статистически значимые (p<0,05); ^различия между группами в зависимости от инфицированности и активности инфекции статистически значимые (p<0,05)

Таблица 2

Уровень сывороточных интерферонов и IgE у детей с РОБ до и после лечения (M±m)

Группы детей		IgE (МЕ/мл)	ИФН-γ (пг/мл)	ИФН-α (пг/мл)
1-я (n=45)	до	22,99±20,95	7,34±5,32	9,47±4,57
	после	10,22±8,49*	13,05±5,1*	19,28±6,34*
2-я (n=16)	до	77,42±52,98^	11,91±6,58^	9,44±2,72
	после	15,53±12,52*	17,44±6,42*^	22,26±5,54*
3-я (n=44)	до	28,25±7,61^	19,78±4,55^	23,04±5,07^
	после	8,37±4,48	21,35±4,56^	23,15±4,59
Здоровые (n=15)		15,74±12,78	10,4±0,28	18,72±2,21

Примечание. *Различия между группами до и после лечения статистически значимые (p<0,05); ^ различия между группами в зависимости от инфицированности и активности инфекции статистически значимые (p<0,05)

Препарат назначался по следующей схеме: детям от 6 месяцев до 2-х лет — 1,25 мл сиропа 3 раза в день; детям от 2-х до 4-х лет — 2,5 мл сиропа 3 раза в день.

Контроль показателей проводили через 1 и 6 месяцев по окончании курса лечения.

Эффективность терапии оценивалась по уменьшению симптомов интоксикации, ликвидации бронхиальной обструкции, динамике показателей периферической крови, показателей интерферонов статуса, а также по отдаленным результатам лечения, основанного на катамнестическом наблюдении в течение шести месяцев.

Клинический эффект в момент лечения рецидива обструктивного бронхита, как в группе с активным течением инфекции, так и в группе с латентным, был практически одинаковым.

У детей с герпесвирусными заболеваниями, получающих Флавозид, явления интоксикации исчезали на первые и вторые сутки от начала лечения. У детей с респираторным хламидиозом и микоплазмозом, получавших Ровамицин, признаки интоксикации исчезали уже на вторые сутки от начала лечения. Ликвидация бронхиальной обструкции в первой группе происходила на третьи сутки от начала лечения, в группе с латентным течением инфекций — на вторые. У детей третьей группы признаки бронхообструкции уменьшались к четвертому дню лечения.

При оценке лейкоцитарной формулы (табл.1) в остром периоде заболевания количество лейкоцитов и сегментоядерных нейтрофилов было выше у детей из группы с активным течением инфекции. В этой же группе были достоверно выше показатели СОЭ. Относительное количество лимфоцитов было выше у детей с латентным течением инфекционного процесса. Во всех группах наблюдалась склонность к эозинофилии, но более высокие показатели были зарегистрированы во второй группе.

Повторное исследование периферической крови, проведенное через месяц от начала лечения, показало достоверное уменьшение количества эозинофилов у всех больных детей, достоверное снижение лейкоцитов, сегментоядерных нейтрофилов и увеличение количества лимфоцитов у детей с активным течением инфекции.

Данные исследования сывороточных интерферонов и IgE представлены в таблице 2.

Анализируя данные таблицы 2, можно отметить, что если показатель маркера аллергии IgE у детей с активным течением инфекции и у не инфицированных больных (с предрасположением к аллергии) был повышен примерно одинаково, то в случаях с латентным (персистирую-

щим) течением инфекции его уровень многократно превышал как норму, так и значения пациентов других групп. На наш взгляд, хронический воспалительный процесс в бронхах, обусловленный повреждающим воздействием персистирующих инфекций на их клеточные структуры, способствует формированию повышенной реактивности бронхиального дерева с развитием местного иммунного воспаления. Причем, низкие уровни ИФН-α, как при активном, так и при латентном течении рассматриваемых внутриклеточных патогенов, способствуют хронизации инфекции и повышают вероятность рецидивов бронхообструкции.

После проведения лечения с использованием дифференцированной этиотропной патогенетической терапии при повторном исследовании этих показателей (через месяц) было отмечено увеличение уровней ИФН-α и ИФН-γ у инфицированных детей, в третьей группе показатели остались практически на том же уровне, что и до начала терапии. Было также зарегистрировано снижение уровня IgE у пациентов первой и второй групп.

Через месяц после направленного этиотропного и патогенетического лечения детей с обструктивным бронхитом, инфицированных различными внутриклеточными патогенами, уже на фоне клинического благополучия наблюдалось значимое уменьшение случаев с активным течением инфекции — у 40% (18 больных) ДНК герпесвирусов, хламидий и микоплазмы не выявлялись, а у 37,5% (6 случаев) с латентным течением инфекций зарегистрировано исчезновение специфических иммуноглобулинов к ВПГ 1 и 2 типов и ВЭБ.

Катамнестическое наблюдение в течение 6 месяцев показало полное отсутствие рецидивов обструктивного бронхита у половины детей из первой группы с активным течением инфекции и у 2/3 пациентов второй группы с латентным. Частота бронхообструкции у детей из третьей группы осталась на прежнем уровне.

Выводы

Таким образом, персистирующая инфекция, в частности герпесвирусная, хламидийная, микоплазменная, может определять бронхообструктивный синдром у детей раннего возраста, в том числе рецидивы обструктивного бронхита, и являться фоном к развитию бронхиальной астмы. Направленная дифференцированная этиопатогенетическая терапия позволяет, с одной стороны, купировать инфекционный процесс, с другой — уменьшить воспалительные изменения в бронхах и предупредить формирование хронической гиперреактивности в бронхиальной системе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Назаренко И.М., Кузьменко Л.Г., Петрук Н.И. Особенности фагоцитоза, иммунного и интерферонового статусов у детей раннего возраста с рецидивирующим обструктивным бронхитом // Педиатрия. – 2001. – №5. – С.20–23.
 2. Новые возможности в лечении бронхообструктивного синдрома у детей / А.Б. Малахов, С.А. Макарова, М.А. Малахов и др. // Пульмонология. – 2001. – №4. С.55–59.
 3. Прохорова М.П., Бичкова Н.Г. Цитокіновий та імунологічний статус у дітей з бронхообструктивним синдромом // ПАГ. – 2004. – №6. – С.10–15.
-

ОСОБЛИВОСТІ ТЕРАПІЇ РЕЦИДИВНОГО ОБСТРУКТИВНОГО БРОНХІТУ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ, ІНФІКОВАНИХ ВНУТРІШНЬОКЛІТИННИМИ ПАТОГЕНАМИ

Є.І. Юліш, І.В. Баличевцева, С.Г. Гадяцька, С.І. Вакулєнко

Резюме. Розглянуті причинно значимі фактори розвитку рецидивного обструктивного бронхіту (РОБ) у дітей раннього віку. Виявлення у 38,2% дітей персистоючої герпесвірусної, хламідійної, мікоплазмозової інфекції стало обґрунтуванням для проведення у цих дітей специфічної етіотропної та патогенетичної терапії.

Ключові слова: обструктивний бронхіт, діти, внутрішньоклітинні інфекції.

PARTICULARITIES OF RECURRENT OBSTRUCTIVE BRONCHITIS THERAPY IN INFANTS INFECTED WITH INTRACELLULAR PATHOGENS

Ye. I. Yulish, I. V. Balychevtseva, S. G. Gadetskaya, S. I. Vakulenko

Summary. The authors review ethiologically important factors of recurrent obstructive bronchitis (ROB) development in early infants. Identification of persistent herpes virus, chlamydial and mycoplasma infections in 38.2% patients provided grounds for administration specific ethiotropic and pathogenetic therapy to them.

Keywords: obstructive bronchitis, infants, intracellular infections.