

УДК 616.24-002.2/007.1]-053.2

DOI: 10.12737/article_5c1261553e3636.04058413

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ХРОНИЧЕСКИХ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ У ДЕТЕЙВ.К.Козлов¹, О.А.Лебедеко¹, С.В.Пичугина¹, М.С.Сиротина-Карпова^{1,2}, Г.П.Евсеева¹, С.Г.Гандуров²

¹Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт
охраны материнства и детства, 680022, г. Хабаровск, ул. Воронежская 49, корп. 1

²Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Детская краевая клиническая больница»
имени А.К.Пiotровича Министерства здравоохранения Хабаровского края,
680003, г. Хабаровск, ул. Прогрессивная, 6

РЕЗЮМЕ

Представлены результаты многолетних наблюдений авторов по проблеме хронических неспецифических заболеваний легких (ХНЗЛ) у детей. В динамике наблюдений (2007-2017 гг.) сохраняется высокий средний показатель заболеваемости и инвалидизации ХНЗЛ детей. Для повышения качества лечения и диспансерного наблюдения необходимы точное определение структуры ХНЗЛ, своевременная диагностика конкретного клинического варианта ХНЗЛ, обоснование индивидуального подхода к лечению и диспансерному наблюдению этих детей.

Изучены основные факторы риска формирования и структура ХНЗЛ у детей. Основную группу из 522 наблюдений (45,8%) составили больные с пороками развития легких, осложненных вторичным бактериальным процессом. На основании клинкоморфологических сопоставлений нами отмечены возможность развития у детей тканевых дисплазий, не предусмотренных утвержденной классификацией клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей. Так же отмечено, что нарушения роста и развития легких у детей с вторичными формами ХНЗЛ, наряду с дефектами развития анатомических структур, сопровождаются формированием интерстициальных процессов в легких.

Различные клинические варианты ХНЗЛ у детей, как исход бронхо-легочной дисплазии, отмечен в 22,8% наблюдений. Изучены возможные причины формирования условно первично хронических форм ХНЗЛ (23,7% наблюдений), как исход осложненных форм внебольничной пневмонии с учетом генетически детерминированной предрасположенности к хронизации процесса, своеобразия иммунных межклеточных взаимодействий, нарушения энергообеспеченности иммунокомпетентных клеток крови, формирования тканевой дисплазии легочной ткани.

Генетически детерминированные болезни легких отмечены в 7,7% наблюдений. Дети с аллергическими болезнями легких и наследственными заболеваниями не вошли в разработку.

Представленная структура ХНЗЛ у детей обусловлена региональным своеобразием госпитализируемых детей, возможно гиподиагностикой

генетически детерминированных болезней легких.

Изучена этиологическая структура ХНЗЛ, что определяет возможность целенаправленной антибактериальной терапии, специфической иммунотерапии. Эффективность лечения, качество жизни, зависит от качества топической диагностики, клинического, этиологического варианта ХНЗЛ у детей.

Ключевые слова: хронические неспецифические заболевания легких, факторы риска формирования и структура хронических неспецифических заболеваний легких, диагностика, дети.

SUMMARY

CURRENT ISSUES OF CHRONIC NONSPECIFIC
LUNG DISEASES IN CHILDRENV.K.Kozlov¹, O.A.Lebedko¹, S.V.Pichugina¹,
M.S.Sirotnina-Karpova^{1,2}, G.P.Evseeva¹,
S.G.Gandurov²

¹Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of
Physiology and Pathology of Respiration –
Research Institute of Maternity and Childhood
Protection, 49/1 Voronezhskaya Str., Khabarovsk,
680022, Russian Federation

²Children Territorial Clinical Hospital named prof.
A.K.Piotrovich, 6 Progressivnaya Str., Khabarovsk,
680003, Russian Federation

This article represents the results of long-term observations, devoted to the problems of chronic non-specific pulmonary diseases (CNPД) in children. In dynamics, for the period 2007-2017, high morbidity and invalidation levels were registered. For the improvement of treatment quality and regular check-in definite estimation of CNPD structure is necessary. Well-time diagnostic of the concrete clinical variant and individual approaches are very important in such patients.

The main risk factors for the formation and structure of CNPD in children were studied. The main group of 522 cases (45.8%) consisted of patients with lung malformations complicated by secondary bacterial process. On the basis of clinical and morphological comparisons, there was noted the possibility of developing tissue dysplasia in children, not provided by the approved classification of clinical forms of bronchopulmonary diseases in children. It is also noted that disor-

ders of lung growth and development in children with secondary forms of CNPD, along with defects in the development of anatomical structures, are accompanied by the formation of interstitial processes in the lungs.

Different clinical variants of CNPD in children as outcomes of bronchopulmonary dysplasia were noted in 22.8% of cases. There were studied possible causes of the formation of conditionally primary chronic forms of CNPD (23.7% of observations) as the outcome of complicated forms of community-acquired pneumonia, taking into account genetically determined predisposition to chronization of the process, the peculiarity of immune intercellular interactions, disturbance of energy supply of immunocompetent blood cells, the formation of tissue dysplasia of pulmonary tissue. Genetically determined lung diseases were identified in 7.7% of cases. Children with allergic lung diseases and hereditary diseases were not included in the development.

The presented structure of CNPD in children is due to the regional peculiarity of hospitalized children, possibly underdiagnosed genetically determined lung diseases.

The etiological structure of CNPD was studied, which determines the possibility of targeted antibiotic therapy and specific immunotherapy. The effectiveness of treatment and quality of life depends on the quality of topical diagnosis, clinical, etiological variant of CNPD in children.

Key words: chronic non-specific pulmonary diseases, risk factors of the chronic non-specific pulmonary diseases formation, diagnostics, children.

Проблема хронических неспецифических заболеваний легких (ХНЗЛ) в детском возрасте сохраняет свою актуальность и медико-социальную значимость, относительно высокий средний показатель заболеваемости и инвалидизации ХНЗЛ детей [6, 17]. Именно эта группа пациентов требует большого внимания, связанного со своевременной диагностикой, адекватным лечением и диспансерным наблюдением.

Необходимо точное определение структуры ХНЗЛ, своевременная диагностика конкретного клинического варианта заболевания, оценка эффективности раннее проводимого лечения для обоснования персонализированного подхода к лечению и диспансерному наблюдению детей этой группы.

Материалы и методы исследования

Нами проанализированы 522 наблюдения детей с различными клиническими вариантами ХНЗЛ. Средний возраст больных детей составил 6-9 лет, что говорит о поздней диагностике хронического бронхолегочного заболевания.

Предварительно до постановки клинического диагноза эти больные были сгруппированы следующим образом:

Клиническая группировка детей, больных ХНЗЛ

1. Повторные, частые (3 и более раз) внебольнич-

ные пневмонии, в том числе протекающие с бронхо-обструктивным синдромом;

2. Внебольничные пневмонии затяжного течения, резистентные к стандартной антибактериальной терапии;

3. «Бронхиальная астма», рецидивирующий бронхообструктивный синдром, с повторными пневмониями и рефрактерными к проводимой базисной терапии;

4. Недифференцированные пороки развития бронхолегочной системы.

Хронические заболевания органов дыхания у детей являются мультифакториальными заболеваниями. С учетом этих данных нами был разработан и использован дифференциально-диагностический алгоритм, позволяющий в каждом конкретном случае определить нозологический вариант патологии.

Дифференциально-диагностический алгоритм рецидивирующей и хронической бронхолегочной патологии

- Анализ антенатального, перинатального, и постнатального периодов жизни ребёнка;
- Рентгенологическое обследование;
- Ретроспективный анализ результатов предшествующего рентгенологического обследования;
- Анализ крови на атипичные возбудители, респираторные вирусы;
- Выявление и исключение атопии (аллергологический анамнез, аллергические пробы, иммунологическое обследование, в том числе иммуноглобулин Е);
- Фиброгастроудоденоскопия с целью выявления и исключения рефлюкс-индуцированной бронхолегочной патологии;
- Комплексное исследование функции внешнего дыхания;
- Бактериологическое исследование мокроты, лаважной жидкости;
- ЭКГ, ЭХО-кардиография;
- Потовый тест для исключения муковисцидоза;
- Бронхологические методы исследования (бронхоскопия с морфологическим исследованием биоптата слизистой оболочки бронхов, бронхография);
- Мультиспиральная компьютерная томография легких с виртуальной бронхоскопией и внутривенным болюсным контрастированием;
- Ангиография (по показаниям) сосудов легких;
- Трансторакальная биопсия легких с морфологическим и иммуногистохимическим исследованием биоптата (по показаниям);
- Генетические исследования.

Исследования [14] при оценке морфофункциональных особенностей плода и новорожденного показали, что в основном (66,2%) причиной смерти явилась генерализованная внутриутробная вирусная инфекция. Изменения лёгочной ткани (ателектазы, дистелектазы), сопровождающие гибель плода и новорожденного, наблюдались во всех случаях. Эти данные послужили основанием для оценки возможной роли пренатальных,

интернатальных и неонатальных факторов риска в развитии пороков развития бронхолегочной системы.

Отягощенный акушерский, гинекологический и соматический анамнез нами были отмечены в 82% наблюдений детей с ХНЗЛ. Однако сравнительный анализ пренатальных и интранатальных факторов формирования пороков развития легких показал, что только риск внутриутробного инфицирования был достоверно выше у детей, у которых в последующем

была диагностирована хроническая патология легких.

Можно говорить, что внутриутробная инфекция является основным пренатальным и интранатальным фактором риска нарушения онтогенеза бронхолегочной системы у детей.

На примере бронхолегочной дисплазии (БЛД) [4] отмечено, что факторы риска формирования данного заболевания подразделяются на эндогенные и экзогенные, модифицируемые и немодифицируемые (табл. 1).

Таблица 1

Факторы риска развития БЛД

Эндогенные		Экзогенные
немодифицируемые	модифицируемые	
Недоношенность. Малая масса тела при рождении. Задержка развития легких. Генетическая предрасположенность (бронхиальная гиперреактивность, дисплазия соединительной ткани). Врожденный дефицит сурфактанта. Белая раса. Мужской пол	Недостаточность сурфактанта. Респираторный дистресс-синдром новорожденных/острый. Функционирующий открытый артериальный проток. Надпочечниковая недостаточность. Синдром аспирации мекония. Гастроэзофагеальный рефлюкс.	ИВЛ с высоким средним давлением в дыхательных путях. Врожденная и постнатальная инфекция (уреаплазма, цитомегаловирус, бактериальная, сепсис, RSV, аденовирус). Нарушение питания. Дефицит витамина А, меди, цинка, селена, магния. Избыток жидкости и отек легких.

С учетом этих данных можно предвидеть, что биогеохимическое и экологическое своеобразие среды обитания детей Приамурья влияют на возможности развития бронхолегочной патологии у детей [9]. Нами изучена роль микроэлементозов (МЭ) в формировании болезней дыхания у детей [5].

Развитие любого заболевания (тем более хронического) означает недостаточность или расстройство гомеостаза, большую роль в котором играют МЭ, обладающие высокой биологической активностью. Нарушение баланса МЭ может быть как причиной, так и следствием патологии. У детей с патологией лёгких выявлено статистически важное снижение содержание никеля ($p < 0,01$), лития ($p < 0,05$), железа ($p < 0,001$) в сыворотке крови по сравнению с контрольной группой. Содержание свинца в форменных элементах было достоверно выше, чем у здоровых детей. Среди большого числа изменений, в показателях МЭ у детей с бронхолегочной патологией можно выделить наиболее приоритетные: значимыми являются изменения в концентрации МЭ, участвующих в воспалительных реакциях: йодиды, медь, марганец, селен, литий. При врожденных пороках развития легких отмечено достоверно низкое содержание меди, железа, селена, цинка в биосредах.

Определение относительных шансов обострения заболевания у детей с ХНЗЛ в зависимости от показателей содержания МЭ показало, что у детей с концентрацией йодидов в крови менее 10 мкмоль/л риск обострения заболевания в 1,5 раза ($OШ=1,5$, $p\chi^2=0,0155$), а при концентрации менее 5 мкмоль/л – в 5,4 раза выше ($OШ=5,4$, $p\chi^2=0,0007$), чем у детей с содержанием йодидов в пределах нормы. Низкое содержание меди в форменных элементах крови

увеличивает шанс обострения заболевания в 3 раза ($OШ=3$, $p\chi^2=0,001$). Значимо увеличивает шанс обострения заболевание низкое содержание селена в сыворотке крови – $OШ=8,3$, $p\chi^2=0,06$ и в форменных элементах крови – $OШ=5$, $p\chi^2=0,06$, снижение марганца в форменных элементах – $OШ=3,01$, $p\chi^2=0,0101$. Повышенное содержание свинца в форменных элементах увеличивает риск обострения почти в 5 раз ($OШ=4,9$, $p\chi^2=0,0003$).

Данные клинические наблюдения о роли микроэлементов в формировании хронической патологии легких подтверждены экспериментальными исследованиями. На экспериментальной модели интоксикации свинцом [11] показаны особенности патоморфологических изменений в легких крыс, подвергнувшиеся антенатальному воздействию нитрата свинца (рис. 1).

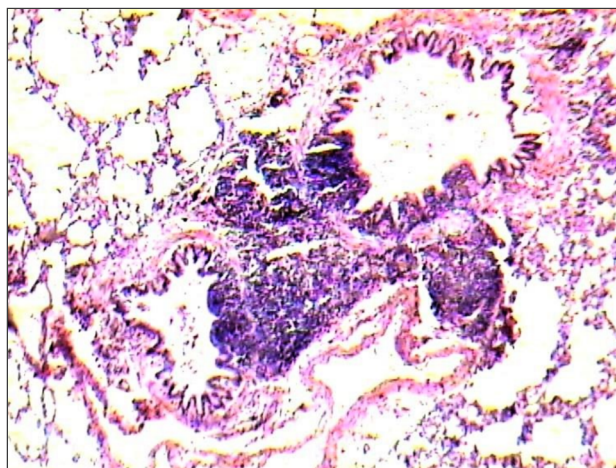


Рис. 1. Легкие крыс, подвергшихся антенатальному воздействию нитрата свинца.

Выявлена гиперплазия лимфоидной ткани в стенках бронхов и перибронхиальной соединительной ткани (в некоторых случаях лимфоидные фолликулы формировали конгломераты значительных размеров, располагаясь при этом и периваскулярно), снижение относительного объема компартмента респираторного отдела легкого – уменьшение отношения удельного объема просветов альвеол к удельному объему межальвеолярных перегородок. Подобные патоморфологические изменения в легких на ранних стадиях нарушения онтогенеза являются основой для дальнейшего формирования хронического бронхолегочного процесса. Морфологические изменения в бронхолегочной системе происходили на фоне декомпенсированной активации свободнорадикального окисления и угнетения антиоксидантной антирадикальной защиты легких. Вероятно, изменения соотношения объем просвета альвеол/объем межальвеолярных перегородок и гиперплазия перибронхиальной лимфоидной ткани являются следствием свободнорадикального повреждения и окислительной модификации функций различных биомолекулярных структур. Своевременная инактивация свободнорадикальных соединений является важнейшим этапом профилактики и/или детоксикационной терапии последствий действия экотоксиканта на дыхательную систему.

Полученные нами клинические и экспериментальные данные о формировании и своеобразии клинических проявлений бронхолегочных заболеваний соответствуют теории Д.С.Саркисова [15] о соотношении структурных изменений и клинических проявлений болезни, когда на первых этапах нарушения онтогенеза легочной ткани под воздействием повреждающих факторов формируются биохимические молекулярные изменения, в последующем дополняющиеся ультраструктурными морфологическими изменениями. Это бессимптомный доклинический этап, трудно поддающийся верификации в клинической практике. В дальнейшем происходит развитие тканевых (органных) изменений, т.е. речь идет о формировании тканевой дисплазии, порока развития легкого. Верификация этого этапа развития патологического процесса возможна только путем морфологического исследования биоптата легочной ткани в сопоставлении с клиническими данными. Однако в большинстве случаев этот бессимптомный доклинический период болезни просматривается. А именно на основе тканевых изменений, дисплазии легочной ткани происходит дальнейшее прогрессирование хронического бронхолегочного процесса. На основе этих изменений формируется хроническое бактериальное воспаление, что приводит к усилению патоморфологических изменений бронхиального дерева, вплоть до формирования бронхоэктазов, прогрессированию пневмосклеротических изменений, усилению застоя бронхиального содержимого, дальнейшей хронизации бронхолегочного процесса.

Патоморфологические исследования биоптатов легкого, взятых у детей с ХНЗЛ [1] показали, что понятие

дисплазии включает изменение тканевых компонентов соединительной ткани, хрящей и паренхимы легкого, перекалибровку сосудов, ангиоматоз, чередование участков эмфиземы и ателектазов, метаплазию эпителия, утолщение стенок сосудов, уменьшение средней площади сечения альвеол, уменьшение степени их округлости, уменьшение площади просвета бронхов. Возникновение этих изменений связывают с мембранными дефектами. Эти данные позволяют нам выделить тканевые дисплазии легких в отдельную нозологическую форму.

Согласно классификации клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей [8], различают пороки, которые составляют основу для формирования вторичного хронического бронхолегочного воспалительного процесса. Выделяют пороки, связанные с недоразвитием бронхолегочных структур, пороки развития стенки трахеи и бронхов (распространенные, ограниченные), кисты легких, секвестрации легкого, пороки развития легочных сосудов. Мы считаем возможным дополнить эту классификацию пороков развития легких у детей выделением клинической формы – тканевой дисплазии легких, для верификации которой требуется своевременное морфогистологическое исследование биоптата легкого.

Результаты исследования и их обсуждение

Комплексное клинико-инструментальное обследование детей с использованием указанного выше дифференциально-диагностического алгоритма позволило определить клиническую структуру ХНЗЛ у наблюдаемых нами 522 детей. Основные клинические признаки у этих детей характеризовались наличием длительного пульмонологического анамнеза, повторных, более 4 раз в году «пневмоний», неэффективной, но массивной антибактериальной терапии. Частота встречаемости основных клинических симптомов у больных ХНЗЛ была следующей:

Частота встречаемости основных клинических симптомов у больных ХНЗЛ

- первый эпизод острой пневмонии возник в возрасте до года – 52,56%;
- частота обострений наблюдалась более 4 раз в году – 50,0%;
- наличие кашля в периоде ремиссии – 95,5%;
- симптом «утреннего плевка» – 79,5%;
- отставание в физическом развитии – 48,7%;
- деформация ногтевых лож и дистальных фаланг пальцев – 28,1%;
- деформация грудной клетки – 58,3%;
- западение пораженной половины грудной клетки – 65,4%;
- отставание половины грудной клетки в дыхании – 52,4%;
- смещение границ сердца – 76,9%;
- бронхообструктивный синдром, рефрактерный к стандартной терапии – 28,3%.

Основную группу наблюдений (45,8%) составили

больные дети с пороками развития бронхолегочной системы, осложненными вторичным бактериальным воспалением. Эти данные отличаются от литературных [17], возможно имеют региональную специфику, своеобразие отбора больных детей, возможности диагностики генетически детерминированных заболеваний. Необходимо также учитывать, что диагностика врожденных пороков развития легких представляет определенные трудности. Чем больше выражены вторичные воспалительные изменения, тем труднее установить первичный или вторичный характер патологических изменений [10].

Окончательная топическая диагностика клинических вариантов ХНЗЛ, своевременное выявление нарушений роста и развития легких, первичных молекулярных нарушений легочного и сосудистого развития в ряде случаев возможна только при проведении легочной биопсии и клинико-морфологических исследований [3]. Согласно классификации Американского торакального общества (ATS, 2013) нарушение роста и развития легких у детей относится к интерстициальным заболеваниям легких. Включение этой легочной патологии в группу вторичных форм ХНЗЛ связано с тем, что наряду с нарушением развития анатомических структур, отмечается выраженное увеличение интерстициальной ткани легких.

Второй по численности (22,8% наблюдений) была группа детей с БЛД. Развитие перинатальной медицины, совершенствование методов интенсивной терапии и респираторной поддержки новорожденных позволило повысить выживаемость недоношенных детей с очень низкой массой тела. Вследствие этого встала проблема формирования у данного контингента больных хронических заболеваний легких. В последние годы увеличилась частота и клиническая значимость БЛД, как наиболее распространенной формы хронических заболеваний легких в периоде новорожденности.

БЛД – полиэтиологическое хроническое заболевание морфологически незрелых легких, развивающееся у новорожденных, главным образом, у глубоко недоношенных детей в результате интенсивной терапии респираторного дистресс-синдрома и/или пневмонии [13]. Протекает с преимущественным поражением бронхиол и паренхимы легких, развитием эмфиземы, фиброза и/или нарушением репликации альвеол. Проявляется зависимостью от кислорода в возрасте 28 суток жизни и старше, бронхообструктивным синдромом и симптомами дыхательной недостаточности [2]. Характеризуется специфичными рентгенографическими изменениями в первые месяцы жизни и регрессом клинических проявлений по мере роста ребенка [16]. Диагноз БЛД устанавливается у детей до трехлетнего возраста. В последующем, на основании динамики клинико-инструментальных данных обследования устанавливается клинический вариант хронического заболевания в соответствии с утвержденной классификацией [8]. Варианты исходов БЛД у детей представлены в таблице 2.

Таблица 2
Клинические варианты исходов БЛД у детей
(возможны сочетания), в %

Хронический бронхит	55,0
Пневмосклероз	52,0
Бронхоэктазы	17,5
Облитерирующий бронхиолит	12,5
Эмфизема	15,0
Интерстициальный пневмонит	4,5
Клиническое выздоровление	15,0

Для иллюстрации приводим свои некоторые наблюдения исходов БЛД у детей (рис. 2, 3, 4, 5).



Рис. 2. Ребенок А., СКТ. Буллезная эмфизема.

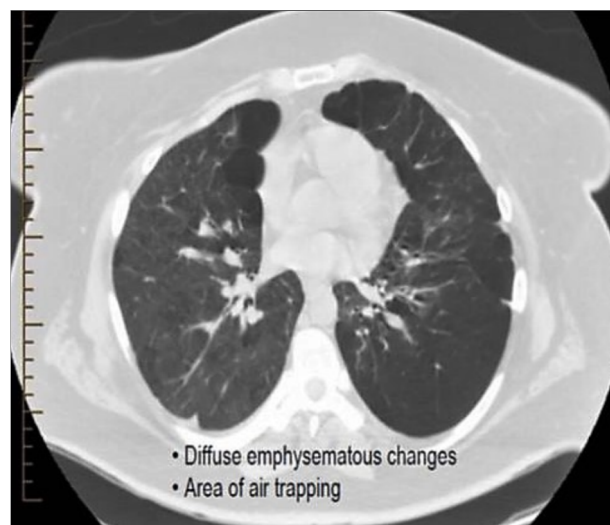


Рис. 3. Ребенок С. СКТ. Облитерирующий бронхиолит.

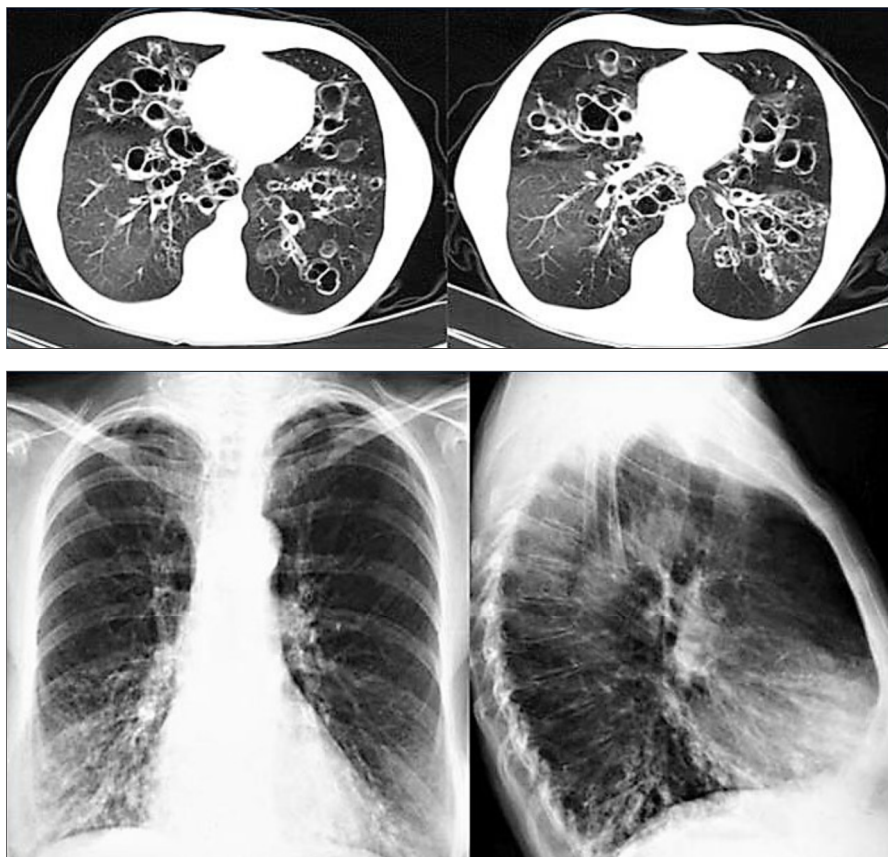


Рис. 4. Ребенок А. Бронхоэктазы. СКТ выполнено через 4 года после перенесенной тяжелой формы БЛД.

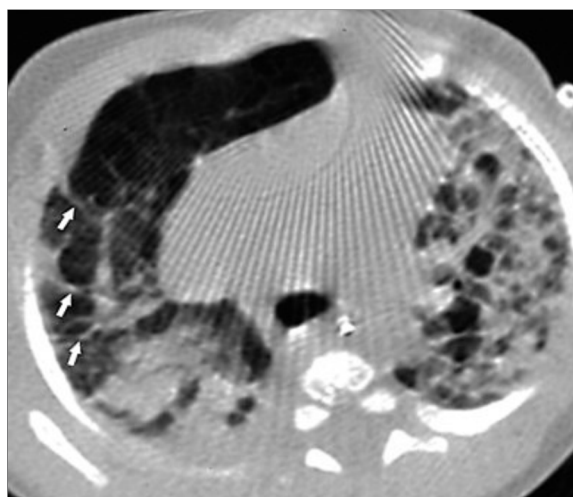


Рис. 5. Ребенок В. Локальный пневмосклероз. СКТ выполнено через 6 месяцев после БЛД тяжелой формы.

Условно первично-хронические формы ХНЗЛ (23,7% наблюдений) как исход осложненных форм внебольничной пневмонии у детей с генетически детерминированной предрасположенностью к хронизации процесса, своеобразием иммунных межклеточных взаимодействий, нарушением энергообеспеченности иммунокомпетентных клеток крови, формированием тканевой дисплазии легочной ткани проявляются в виде различных клинических вариантах, предусмотренных классификацией клинических форм бронхолегочных заболеваний [8]. Это хронические бронхиты, бронхоэктазы, пневмосклероз и др.

Как было указано выше, интерстициальные и пневмосклеротические изменения отмечались при различных вторичных формах ХНЗЛ у детей. Формирование локального пневмосклероза в сочетании с явлениями хронического деформирующего бронхита происходило также у детей, перенесших осложненную деструктивную форму внебольничной пневмонии. В то же время появились наблюдения детей, у которых «неожиданно», без должного пульмонологического анамнеза, при поступлении в клинику с диагнозом «внебольничная (острая) пневмония» диагностировали локальный пневмосклероз. Ретроспективно можно предположить,

что причиной формирования пневмосклероза у этих детей явились не диагностированные внебольничные пневмонии, возможно сегментарного/полисегментарного характера.

В связи с этим весьма важным являются наши исследования по изучению особенностей и исходов внебольничной пневмонии у детей. Изучен механизм

генетически детерминированной предрасположенности к характеру течения бронхолегочных заболеваний у детей.

Расшифрован сигнальный механизм генетически детерминированной предрасположенности к характеру течения бронхолегочных заболеваний у детей (рис. 6, 7), обусловленный полиморфизмом гена микросомальной эпоксидгидролазы (ЕРНХ1).

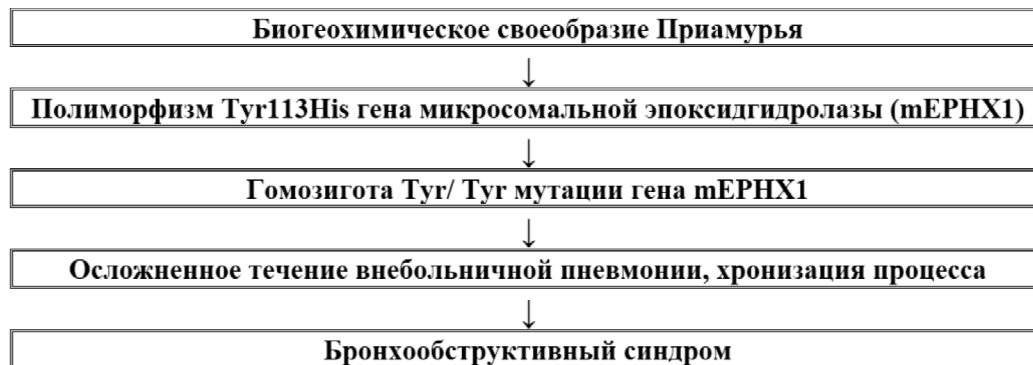


Рис. 6. Механизм генетически детерминированной предрасположенности к характеру течения бронхолегочных заболеваний у детей, обусловленный полиморфизмом гена микросомальной эпоксидгидролазы (ЕРНХ1).

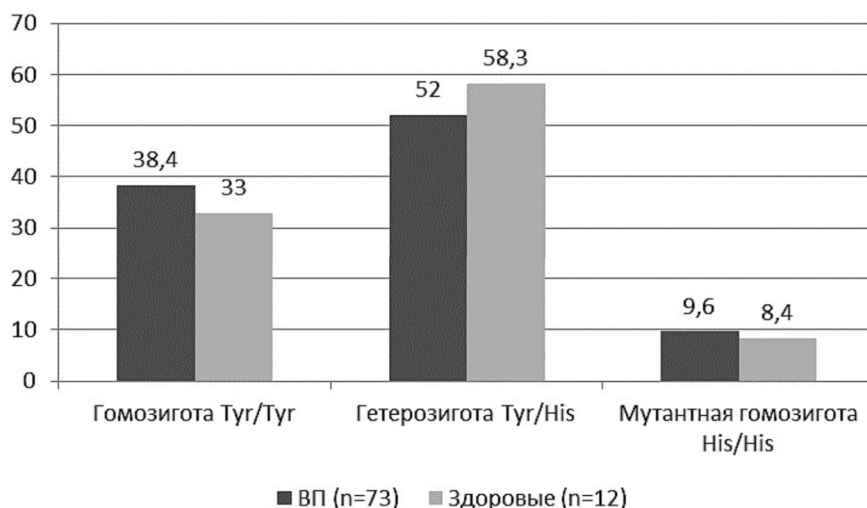


Рис. 7. Детекция полиморфизма Tyr 113 His гена ЕРНХ1 у детей с внебольничной пневмонией (%).

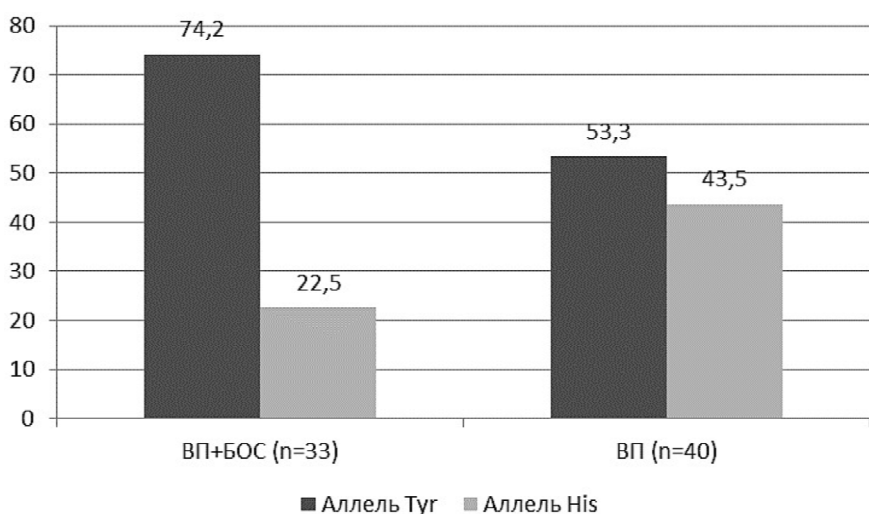


Рис. 8. Распределение частот полиморфизма Tyr 113 His гена ЕРНХ1 у детей с внебольничной пневмонией в зависимости от наличия осложнений (%).

Установлено, что дети с нормальной гомозиготой (Ttg/Ttg) по мутации Ttg113 His гена mEPHX1c высокой степенью вероятности ($p < 0,01$) являются кандидатами на проявление осложненного течения пневмонии, хронизации заболевания (рис. 8).

Говоря о дисфункции иммунной системы, как об одном из факторов осложненного течения внебольничной пневмонии, необходимо подчеркнуть, что нарушение энергообеспеченности иммунокомпетентных клеток крови, отмеченное у больных с внебольничной пневмонией [12, 14] определяет возможность затяжного течения пневмонии, риск хронизации воспалительного процесса в легких и требует своевременной коррекции.

Своеобразие иммунных межклеточных взаимодействий, при формировании клеточно-опосредованного иммунного ответа определяет возможность хронизации процесса, формирование аутоиммунного компонента. В патогенезе пневмосклероза все большее внимание обращается на образование аутоантител и на аллергические реакции на антибиотики. В анамнезе у большинства этих больных отмечена массивная, длительная, бесконтрольная антибактериальная терапия.

Для иллюстрации приводим собственное наблюдение.

Виктория Р., 11 лет. Ребенок от первой беременности, протекавшей на фоне ОРВИ в первой половине, угрозы прерывания во второй половине беременности. Роды преждевременные в 33 недели. Масса тела при рождении 2270 г, длина – 46 см., оценка по шкале Апгар – 7-8 баллов. Наблюдалась с рождения с диагнозами перинатальной постгипоксической, постгеморрагической энцефалопатии, кардиопатии, СДР. С раннего возраста неоднократно диагностирован об-

структивный бронхит, с 2010 г. – бронхиальная астма. Неоднократно (9 раз), была диагностирована «внебольничная пневмония», разной локализации, подтвержденная рентгенологически, но без воспалительных изменений в гемограмме. В динамике инструментального наблюдения у ребенка отмечается формирование легочной гипертензии, резкое снижение ЖЕЛ, нарушение бронхиальной проходимости на уровне средних и крупных бронхов. По поводу перенесенных 9 внебольничных пневмоний ребенок получил массивную бесконтрольную малоэффективную антибиотикотерапию.

Состояние ребенка при осмотре – средней тяжести. Беспокоит сухой кашель, прогрессирующая одышка, усиливающаяся при малейшей физической нагрузке. Грудная клетка ассиметрична, левая ее половина несколько уплощена. Формируется деформация ногтевых лож по типу «часовых стекол». Незначительный акроцианоз. Перкуторно – коробочный оттенок легочного звука чередуется с участками укороченного легочного перкуторного звука. Аускультативно на фоне ослабленного дыхания, особенно в нижних отделах, больше слева, определяются сухие свистящие хрипы на вдохе и выдохе. Слева в проекции нижней доли – крепитирующие хрипы. Тахикардия до 100 в мин., отчетливый акцент 2 тона под легочной артерией. Печень не увеличена.

Для уточнения диагноза ребенку была проведена компьютерная томография органов грудной полости с внутривенным болюсным контрастированием с последующей реконструкцией и реформацией полученных изображений в программе виртуальной бронхоскопии (рис. 9).

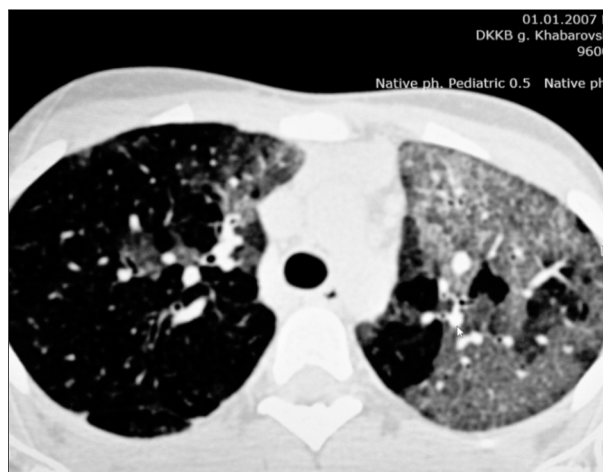
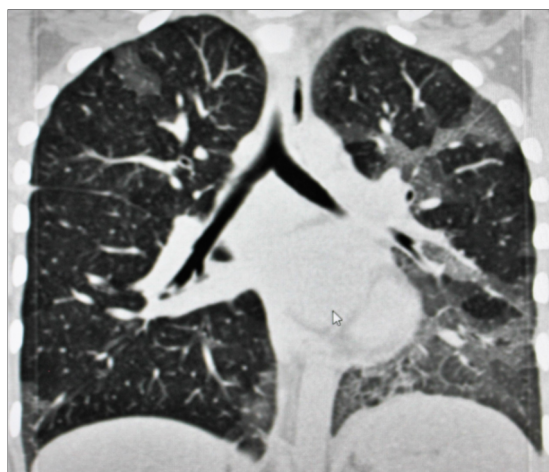


Рис. 9. Ребенок Р., 11 лет. СКТ (описание в тексте).

На представленных рисунках отмечено, что неравномерно поражены фиброзирующим процессом оба легких – субтотально левое с заметным уменьшением его объема (западение левой половины грудной клетки) и фрагментарно в кортикальных отделах, правое легкое. В левом легком – диффузные ретикулярные уплотнения на всю толщину легочной ткани, т.е. в респираторном и стромальном отделах по всей нижней доли и большей части верхней – в сегментах S

2,3,4,5. Ретикулярный фиброз чередуется с участками буллезной эмфиземы. Стенки бронхов уплотнены, имеются эктазы мелких бронхов. В правом легком подобные изменения имеют ограниченный характер – S 6,10 и отдельными фокусами в S 1,2,3 верхней доли. Сердце сформировано правильно. Значительно увеличены выходные отделы правого желудочка – ствол и центральные ветви легочной артерии.

Заключение: скиалогическая картина соответ-

ствует хроническому интерстициальному процессу. Легочное сердце с выраженной гипертензией малого круга кровообращения.

Для дифференциальной диагностики клинического варианта интерстициального процесса проведена миниторакотомия, биопсия S 8,9 левой нижней доли с последующим проведением патогистологического исследования. В микропрепаратах срезы ткани легкого с ателектазом и очаговой острой эмфиземой. Межальвеолярные перегородки умеренно расширены за счет круглоклеточной воспалительной инфильтрации, за счет разрастания лейомиоцитов и фибробластов. В просвете альвеол – выраженная пролиферация и десквамация альвеолоцитов, бронхи и бронхиолы спавшиеся, в утолщенных межальвеолярных перегородках – гипертрофированные коллагеновые волокна.

При иммуногистохимическом исследовании отмечается выраженная реакция с антителами к CD45++ в воспалительном клеточном инфильтрате и десквамированных альвеолоцитах. Индекс пролиферации по Ki67+ очагово до 5-7% только в воспалительном инфильтрате. Реакция с CK7 и TTF1++ только в эпителии альвеол и бронхов, виментин +++ в спущенных структурах и умеренно в строме, CD34++ – в эндотелии сосудов, α-SMA+ – в стенке сосудов и узелковые разрастания в стенке бронхиол.

Заключение: морфологическая картина наиболее характерна для десквамативной интерстициальной пневмонии.

Представленное наблюдение иллюстрирует сложность дифференциальной диагностики хронического бронхолегочного заболевания у больного [7, 18]. Отягощенный акушерский анамнез, недоношенность, на-

личие СДР в периоде новорожденности, повторные obstructивные бронхиты, частые пневмонии с раннего возраста, неэффективность массивной неконтролируемой антибактериальной терапии, клинико-рентгенологические данные, предполагали наличие у ребенка порока развития легкого – гипоплазии нижних долей легкого, с рекомендациями оперативного лечения. Однако использование всего комплекса диагностических исследований – проведение компьютерной томографии с болюсным контрастированием, виртуальной бронхоскопии, патоморфологическое и иммуногистохимическое исследование биоптата легкого, позволило поставить диагноз интерстициальной болезни легких. В формировании данной патологии легких у ребенка не исключена возможность лекарственного пневмонита, как результата дополнительного токсико-аллергического влияния на ткань компроментированного легкого – массивной неконтролируемой антибактериальной терапии.

Весьма важна научная и практическая значимость этиологической расшифровки клинического варианта хронического бронхолегочного заболевания, что позволяют проводить целенаправленную контролируемую антибактериальную терапию. Как видно из представленных в таблице 3 полученных нами данных [19], по этиологической структуре ХНЗЛ, развившихся на фоне БЛД и пороков развития легкого (ПРЛ), преобладают пневмотропные возбудители (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*), подтвержденные выявлением фрагмента генома этих инфекций методом ПЦР, что указывает на целесообразность специфической иммунокоррекции с использованием вакцин «Превенар-13», «Пневмо-23», «АКТ-ХИБ».

Таблица 3

Этиологическая структура хронических бронхолегочных заболеваний у детей

Вид микроорганизма	БЛД (n=83)	ПРЛ (n=45)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	25,0±6,6	23,0±3,8
<i>Enterococcus faecium</i>	29,5±6,87	23,5±10,3
<i>Enterobacteriaceae</i>	4,5±3,1	5,8±5,6
<i>Haemophilus influenzae</i>	32,0±7,03	18,0±9,3
<i>Staphylococcus aureus</i>	4,5±3,1	11,7±7,8
<i>Streptococcus gr.A,B</i>	-	-
<i>Branhamella catarrhalis</i>	-	5,8±5,6
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4,5±3,1	11,7±7,8
прочие	-	-

Полученные нами данные по этиопатогенетической характеристике клинических вариантов ХНЗЛ у детей позволяет определить тактику лечения детей с хронической бронхолегочной патологией/

Тактика лечения детей с хронической бронхолегочной патологией

I. Элиминация факторов риска для предупреждения обострения и регрессирования заболевания

дления обострения и регрессирования заболевания

1. Целенаправленная антибактериальная и противовирусная терапия
2. Вакцинация против пневмококковой и гемофильной инфекции «Превенар 13, «Пневмо-23», «АКТ-ХИБ»
3. Лечение сопутствующих заболеваний и состояний

II. Патогенетическая терапия

1. Ингаляционные бронходилататоры
2. Ингаляционные кортикостероиды
3. Иммуномодуляторы, энерготропные препараты
4. Вазодилататоры
5. Антиоксиданты
6. Антисклеротические препараты

III. Симптоматическая терапия

1. Муколитики
2. Оксигенотерапия и др.

Выводы

1. В структуре клинических вариантов ХНЗЛ преобладают вторичные формы хронических воспалительных заболеваний органов дыхания, развившихся на фоне пороков развития легких.

2. Первично-хронические инфекционно-воспалительные заболевания легких являются следствием осложненного течения внебольничной пневмонии гипореактивного характера на основе нарушения энергообеспеченности иммунокомпетентных клеток крови, формирования тканевой дисплазии легких, как исход БЛД, у генетически предрасположенных к данной патологии детей.

3. Интерстициальные болезни легких у детей формируются (помимо наследственных заболеваний легких) на фоне нарушения роста и развития легких и связаны с тем, что наряду с дефектами развития анатомических структур отмечается выраженное нарушение интерстициальной ткани легкого, в том числе, обусловленное токсико-аллергическим влиянием массивной неконтролируемой антибактериальной терапии на предшествующих этапах развития заболевания.

4. Эффективность лечения детей с ХНЗЛ зависит от своевременной диагностики клинического и этиологического варианта заболевания с использованием комплекса клинично-инструментальных методов, включая компьютерную томографию органов грудной полости с болюсным контрастированием, виртуальную бронхоскопию, проведение (по показаниям) морфологической верификации диагноза, иммуногистохимических исследований биоптата легких.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акинфиев А.А., Рыжавский Б.Я., Гандуров С.Г. Морфологическая характеристика альвеол и бронхов у детей с гипоплазией и дисплазией легких // Дальневосточный медицинский журнал. 2004. №2. С.71–77.

2. Банкалари Э. Легкие новорожденных: проблемы и противоречия в неонатологии. М.: Логосфера, 2015. 648 с.

3. Бойцова Е.В., Овсянников Д.Ю. Диффузные нарушения роста и развития легких у детей // Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. 2015. №15. С.25–37.

4. Бронхолегочная дисплазия у детей: Научно-практическая программа. М.: Оригинал-макет, 2012. 80 с.

5. Евсеева Г.П. Микроэлементный статус и взаимосвязь его дисбаланса с развитием заболеваний у детей: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Хабаровск, 2009. 44 с.

6. Евсеева Г.П., Холодок Г.Н., Морозова Н.В., Супрун Е.Н., Козлов В.К., К.Г.Лазарь. Эпидемиология бронхолегочных заболеваний детей и подростков Хабаровского края // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2016. Вып. 61. С.31–35. doi: 10.12737/21436

7. Интерстициальные болезни легких: практическое руководство / под ред. Н.А.Мухина. М.: Литература, 2007. 432 с.

8. Классификация клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей. М.: Российское респираторное общество, 2009. 18 с.

9. Козлов В.К., Евсеева Г.П., Лебедько О.А., Рыжавский Б.Я., Супрун С.В., Холодок Г.Н., Ли Л.А., Морозова Н.В., Наговицына Е.Б. Внебольничные пневмонии у детей на современном этапе. Хабаровск: АРНО, 2016. 185 с.

10. Лазюк Г.И. Тератология человека. М.: Медицина, 1991. 480 с.

11. Лебедько О.А., Рыжавский Б.Я. Влияние введения нитрата свинца беременным крысам на легкие их потомства // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 2005. Т.139, №6. С.621–623.

12. Ли Л.А., Лебедько О.А., Козлов В.К. Оценка дисфункции митохондрий при внебольничной пневмонии у детей // Дальневосточный медицинский журнал. 2015. №2. С.30–36.

13. Овсянников Д.Ю. Современные представления о бронхолегочной дисплазии // Вопросы практической педиатрии. 2007. Т.2, №4. С.32–39.

14. Островская О.В., Наговицына Е.Б., Власова М.А., Ивахнишина Н.М., Сидорчук Н.Г. Результаты генодиагностики репродуктивно значимых инфекций у беременных женщин г. Хабаровска // Дальневосточный медицинский журнал. 2017. №4. С.22–26.

15. Саркисов Д.С. Очерки истории общей патологии. М.: Медицина, 1988. 333 с.

16. Сиротина-Карпова М.С. Бронхолегочная дисплазия как причина формирования хронической патологии органов дыхания у детей (обзор литературы) // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2017. Вып.63. С.108–114. doi: 10.12737/article_58e465077e42c6.47280090

17. Сорока Н.Д., Михайлова О.В., Смирнова Н.Н. Современное состояние проблемы хронических неспецифических заболеваний органов дыхания у детей // Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. 2015. №15. С.24–25.

18. Тюрин И.Е. Компьютерная томография органов грудной полости. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2003. 371 с.

19. Холодок Г.Н., Морозова Н.В. Современные методы и возможности этиологической верификации бронхолегочных заболеваний у детей // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2016. Вып.60. С.125–130. doi: 10.12737/20136

REFERENCES

1. Akinfiyev A.A., Ryzhavskiy B.YA., Gandurov S.G. Alveolus and bronchus morphological characteristics in children with lung hypoplasia and dysplasia. *Dal'nevost-*

tochnyy meditsinskiy zhurnal 2014; 2: 71–77 (in Russian).

2. Bankalari E. The Newborn Lung: Neonatology Questions and Controversies. Moscow: Logosfera; 2015 (in Russian).

3. Boitsova E.V., Ovsyannikov D.Yu. Diffuse disorders of lung growth and development in children. *Pul'monologiya detskogo vozrasta: problemy i resheniya* 2015; 15:25–37 (in Russian).

4. Scientific-practical program "Bronchopulmonary dysplasia". Moscow: Original-maket; 2012 (in Russian).

5. Evseeva G.P., Microelements status and it's disbalance with the diseases development in children interconnection: abstract of PhD thesis. Khabarovsk; 2009 (in Russian).

6. Evseeva G.P., Kholodok G.N., Morozova N.V., Suprun E.N., Kozlov V.K., Lazar K.G. Epidemiology of bronchopulmonary diseases in children and teenagers of Khabarovsk kray. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ*. 2016; 61:31–35 (in Russian). doi: 10.12737/21436

7. Mukhina N.A., editor. Interstitial diseases of the lungs: practical manual. Moscow: Literatura; 2007 (in Russian).

8. Clinical classification of chronic bronchopulmonary diseases in children. Moscow: RRS; 2009 (in Russian).

9. Kozlov V.K., Evseyeva G.P., Lebed'ko O.A., Ryzhavskiy B.YA., Suprun S.V., Kholodok G.N., Li L.A., Morozova N.V., Nagovitsyna E.B. Community acquired pneumonias in children at present. Khabarovsk: ARNO; 2016 (in Russian).

10. Lazyuk G.I. Teratology of the human. M.: Meditsina; 1991 (in Russian).

11. Lebed'ko O.A., Ryzhavskii B.Ya. Effect of administration of lead nitrate to pregnant rats on the lungs in their

offspring. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine* 2005; 139(6):655–657 (in Russian).

12. Li L.A., Lebed'ko O.A., Kozlov V.K. Assessment of mitochondrial dysfunction in children with community-acquired pneumonia. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal* 2015; 2:30–36 (in Russian).

13. Ovsyannikov D.Yu. Modern views on bronchopulmonary dysplasia. *Voprosy prakticheskoy pediatrii* 2007; 2(4):32–39 (in Russian).

14. Ostrovskaya O.V., Nagovitsyna E.B., Vlasova M.A., Ivakhnishina N.M., Sidorchuk N.G. Gene diagnostics results of significant for reproduction infection diagnosed in pregnant women of Khabarovsk. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal* 2017; 4:22–26 (in Russian).

15. Sarkisov D.C. Abstracts of the common pathology history. Moscow: Meditsina, 1988 (in Russian).

16. Sirotina-Karpova M.S. Bronchopulmonary dysplasia as a cause of formation of chronic pathology of the respiratory system in children (review). *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* 2017; 63:108–114 (in Russian). doi: 10.12737/article_58e465077e42c6.47280090

17. Soroka N.D., Mikhaylova O.V., Smirnova N.N. Modern state of chronic non-specific respiratory diseases in children. *Pul'monologiya detskogo vozrasta: problemy i resheniya* 2015; 15:24–25 (in Russian).

18. Tyurin I.E., Computer tomography of the chest cavity organs. St. Petersburg: ELBI-SPb, 2003 (in Russian).

19. Kholodok G.N., Morozova N.V. Modern methods and potential of etiologic verification of bronchopulmonary diseases in children. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* 2016; 60:125–130 (in Russian). doi: 10.12737/20136

Поступила 13.07.2018

Контактная информация

Владимир Кириллович Козлов,

доктор медицинских наук, профессор,

член-корреспондент РАН, заслуженный деятель науки РФ,

научный руководитель,

Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства,

680022, г. Хабаровск, ул. Воронежская, 49, корп. 1.

E-mail: iomid@yandex.ru

Correspondence should be addressed to

Vladimir K. Kozlov,

MD., PhD, DSc, Scientific Director;

Research Institute of Maternity and Childhood Protection,

49/1 Voronezhskaya Str., Khabarovsk, 680022, Russian Federation.

E-mail: iomid@yandex.ru