

**Б.М. Блохин<sup>1</sup>, В.М. Делягин<sup>1, 2</sup>, М.Н. Терещенко<sup>3</sup>,  
М.А. Мельникова<sup>2</sup>, В.В. Киликовский<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

<sup>2</sup> Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Димы Рогачева, Москва

<sup>3</sup> Российская детская клиническая больница, Москва

## Особенности развития бронхообструктивного синдрома при острых инфекционных заболеваниях и факторы риска его рецидивирования у детей раннего возраста

По результатам анкетирования 1710 семей получены сведения о высокой частоте скрытой заболеваемости детей, связанной с острыми респираторными инфекциями (ОРИ). По итогам клинко-лабораторного и инструментального обследования 189 детей первых 3 лет жизни с синдромом бронхиальной обструкции (СОБ) на фоне ОРИ определены клинко-иммунологические особенности течения вирусных инфекций, цитомегаловирусной, микоплазменной и хламидийной. Выявленная транзиторная депрессия иммунитета может служить фоном для развития СОБ. Показано, что курение родителей создает условия для высокой заболеваемости ОРИ, отитом. Признаки вероятного рецидивирования БОС: повышение концентрации IgE, IgA, повышение давления в легочной артерии, курение родителей.

**Ключевые слова:** *острые респираторные инфекции, бронхообструктивный синдром, дети младшего возраста.*

**Контактная информация:** *Делягин Василий Михайлович, профессор.*

*E-mail: delyagin-doktor@yandex.ru*

© Коллектив авторов, 2012

**B.M. BLOKHIN, V.M. DELYAGIN, M.N. TERESCHENKO, M.A. MELNIKOVA, V.V. KILIKOVSKY**

### **Acute respiratory viral infections with bronchial obstruction in early childhood and predictors of its recurrence**

A questionnaire survey of 1710 families has provided evidence of high rates of hidden morbidity due to acute respiratory infections (ARI) in children. Based on outcomes of clinico-laboratory instrumental investigation of 189 infants in the first three months of life with broncho-obstructive syndrome (BOS) occurring concurrently with ARI clinico-immunological peculiarities were identified of the course of viral infections such as cytomegaloviral, mycoplasmal infections and chlamydia. Detected transient depression of the immune system may serve as the basis for recurrence of broncho-obstructive syndrome during the next episode of ARVI. It is shown that parental smoking is conducive to increased ARI and otitis morbidity rate. Signs of probable recurrent bronchial obstruction: higher levels of IgA and IgE, elevated pressure in the pulmonary artery and smoking among parents.

**Key words:** *acute respiratory infections, wheezing syndrome, infants and young children.*

**Б**ольшинство случаев острых заболеваний, особенно у детей младшего возраста, вызвано острой респираторной инфекцией (ОРИ). Так, первичная заболеваемость детей и подростков в г. Москве в 2004–2008 годах колебалась от 1680,2 до 1763,6‰<sup>1</sup>, а заболеваемость болезнями органов дыхания за этот же период – 1147,4–1188,8‰, то есть 67,41–68,29% общего показателя. Суммарный экономический ущерб от заболеваний гриппом детей и взрослых в 2008 году составил 375,2 млрд руб. Но заболеваемость острыми респираторными вирусными инфекциями детей и подростков до 17 лет в 8,3 раза выше, чем у взрослых. В период болезни ребенка снижается работоспособность родителей, возможны отдаленные последствия в виде бактериальных осложнений, синдрома обструкции бронхов (СОБ), который существенно влияет на качество дальнейшей жизни, а в ряде случаев трансформируется в бронхиальную астму (БА). В западной литературе СОБ, известный как синдром свистящих хрипов (*wheezing syndrome*), встречается с частотой от 6% в Аргентине, до 26% в Англии [1]. Именно ОРИ – ведущая причина развития СОБ у детей первых трех лет жизни. При очередных эпизодах ОРИ часто возникают рецидивы СОБ.

В этиологической структуре ОРИ у детей, протекающих с СОБ, ведущую роль играют вирусы [2]. Немаловажное значение придают также оппортунистическим инфекциям [3], в частности, цитомегаловирусной (ЦМВИ). Часто приобретенную форму ЦМВИ у детей до 1-го года ассоциируют с малосимптомными проявлениями поражения респираторного тракта, длительным субфебрилитетом или мононуклеозоподобным синдромом. У детей более старшего возраста ЦМВИ нередко протекает с длительной лихорадкой, лимфоаденопатией, гепатоспленомегалией, различными экзантемами, существенными иммунными нарушениями [4]. Сведения о возникновении СОБ при ЦМВИ малочисленны, в некоторых классификациях клиническая форма с обструкцией бронхов отсутствует [5, 6].

Возросла роль пневмотропных внутриклеточных патогенов в этиологии СОБ, ведущее место среди которых занимают *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamidia pneumoniae* [7, 8]. Внутриклеточные патогены изменяют иммунный ответ организма, облегчают колонизации дыхательных путей (ДП) другими патогенами, способствуя рецидивированию СОБ. [9, 10]. Однако сведений об особенностях формирования обструкции бронхов при различных возбудителях заболеваний верхних дыхательных путей, иммунной реакции недостаточно.

Перед практическим врачом стоит проблема выявления группы риска по рецидивированию СОБ. По данным КТ высокого разрешения, показано, что

признаки обструкции дыхательных путей после перенесенной микоплазменной инфекции верхних дыхательных путей сохраняются даже через 1–2,2 года у 12% детей, а после микоплазменной пневмонии – у 37% [11]. Но КТ неприменима для рутинных динамических исследований [12]. В поликлинических условиях широко используется эхография, в том числе для оценки состояния детей с бронхообструкцией при БА [13]. Но при ОРИ с целью прогноза возможного рецидивирования бронхообструкции данная методика не применялась.

Местная реакция дыхательных путей и системная реакция организма на инфекционный процесс во многом определяются характеристиками внешней среды. Для ребенка, много времени проводящего дома, основной раздражитель – домашний поллютанты [14], главный из которых – табачный дым при пассивном курении [15]. При этом значение факта курения родителей с точки зрения формирования СОБ у детей первых лет жизни изучено недостаточно.

**Цель работы:** определить особенности течения респираторных инфекций у детей первых 3 лет жизни с СОБ и установить показатели его рецидивирования.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для уточнения показателей распространенности ОРИ и влияния внешних факторов на формирование СОБ анализировали 1710 анкет, заполненных родителями детей первых трех лет жизни. Им было предложено ответить на вопросы о курении в семье, частоте и характеристиках течения ОРИ. Изучены также материалы официальной отчетности по заболеваемости ОРИ Департамента здравоохранения г. Москвы.

Из группы анкетированных обследовали 189 детей в возрасте от 5 мес до 3 лет с клиническими проявлениями ОРИ и СОБ: 49 детей – от 5 мес до 1 года; 61 ребенок – от 1 до 2 лет; 79 детей – от 2 до 3 лет. Среди наблюдавшихся детей было 68 (32,3%) девочек и 121 (67,7%) мальчик.

В исследовании использовали следующие методы.

- Клинические – оценка данных эпидемиологического анамнеза, соматического и акушерского анамнеза матерей, выявление наследственной отягощенности по бронхолегочной и аллергической патологии.

- Лабораторные – общий анализ крови, рентгенография органов грудной полости, биохимическое исследование крови.

- С целью верификации этиологических факторов ОРИ применяли метод иммунофлюоресценции

<sup>1</sup> Департамент здравоохранения г. Москвы. Доклад о состоянии здоровья населения г. Москвы в 2008 г.

для выявления антигенов респираторных вирусов (гриппа, парагриппа, аденовирусов и РС-вируса) в смывах из носоглотки; полимеразную цепную реакцию для выявления ДНК ЦМВ в крови; иммуноферментный анализ (ИФА) для выявления специфических антител (IgM, IgG) к ЦМВ, *M. pneumoniae* и *Ch. Pneumoniae* в сыворотке крови, цитологический метод для определения специфических ЦМВ-клеток в слюне и осадке мочи. Образцы крови коагулировали при комнатной температуре и центрифугировали. До проведения исследования сыворотку хранили при температуре  $-70^{\circ}\text{C}$ .

- Клеточный иммунитет оценивали по фенотипической характеристике циркулирующих лимфоцитов с использованием моноклональных антител к дифференцировочным антигенам CD3, CD4, CD8, CD20, HLA-DR, по иммунорегуляторному индексу (ИРИ) CD4/CD8.

- Гуморальный иммунитет оценивали по содержанию в сыворотке крови IgA, IgM, IgG методом радиальной иммунодиффузии по *G. Mancini*; IgE – иммуноферментным методом.

- Показатели фагоцитоза оценивали по НБТ-тесту (фагоцитарный индекс и фагоцитарное число).

- Интерлейкин-2 (ИЛ-2) определяли в плазме крови иммуноферментным методом.

- Исследование интерферонового статуса (ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$ ) проводили традиционным методом в цельной гепаринизированной крови.

Исследования выполнены в осенне-зимний и весенний периоды, когда у детей наиболее высока инфекционная заболеваемость.

По результатам клинико-иммунологических исследований выделено 4 группы пациентов.

1-я группа – 77 детей, у которых идентифицированы респираторные вирусы;

2-я группа – 65 детей с приобретенной ЦМВИ;

3-я группа – 23 ребенка с острой микоплазменной инфекцией;

4-я группа – 24 ребенка с острой хламидийной инфекцией.

Маркерами острой инфекции у детей 3-й и 4-й групп были диагностические титры специфических

IgM в острый период заболевания (более 1/100) и нарастание титров специфических IgG в период реконвалесценции (более 1/40).

С целью оценки состояния сердца и кровотока по легочной артерии выполняли ультразвуковые исследования по рекомендациям экспертов ВОЗ [16], по методикам *H. Feigenbaum* [17] и *L. Bolondi et al.* [18]. Исследования проводили на базе городских детских поликлиник №10, №131, поликлиники Российской детской клинической больницы.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием статистических непараметрических критериев, не зависящих от характера распределения. Для проверки распределений параметров на нормальность применяли критерий Колмогорова–Смирнова. Для всех исследуемых параметров в каждой группе детей в зависимости от распределения рассчитывали: при нормальном распределении – среднее значение, стандартное отклонение; при распределении, отличающемся от нормального, – медиану, 95%-ный доверительный интервал. Достоверность различий между группами детей для количественных показателей, имеющих нормальное распределение, рассчитывали по Т-критерию для независимых выборок. При непараметрическом распределении использовали критерий Манн–Уитни, для определения достоверности различий в частоте выявления различных значений рассматриваемых параметров между выделенными группами детей – точный критерий Фишера. Различия считали достоверными при  $p \leq 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

С целью выяснения частоты ОРИ у детей первых 3 лет жизни мы анализировали данные 1710 анкет. Всего было зафиксировано 4085 случаев ОРИ. Число случаев ОРИ (заболеваемость) как острой инфекции в данном случае соответствует понятию распространенности, поэтому мы посчитали возможным экстраполировать эту величину на 1000 (табл. 1). Распространенность ОРИ у детей до 1 года, по результатам опроса родителей (1636,7‰),

Таблица 1

Показатели распространенности острых респираторных инфекций у детей первых трех лет жизни

Возраст	Число детей	Число случаев ОРИ (распространенность)	Распространенность ОРИ по данным официальных отчетов <sup>1</sup>
До 1 года	322	527 (1636,7:1000)	1535,9:1000
1 год	606	1318 (2196,67:1000)	1879,01:1000
2 год	405	805 (1987,65:1000)	1458,89:1000
3 год	378	1435 (3796,29:1000)	

<sup>1</sup> Сборник среднероссийских основных показателей деятельности всех лечебно-профилактических учреждений Департамента здравоохранения г. Москвы за 2007–2008 гг. – М., 2009. Показатель распространенности ОРИ для детей 2–3 лет – общий.

практически полностью соответствует данным статистической отчетности Департамента здравоохранения г. Москвы (1535,9‰). Но в возрасте 3 лет заболеваемость детей ОРИ в 2,6 раза выше, чем зафиксировано в статистических отчетах (соответственно 3796,29 и 1458,89‰). Судя по ответам родителей и нашему мнению, это расхождение объясняется возросшим умением родителей ухаживать за ребенком, выделять сложные состояния, требующие квалифицированной помощи, а также способностью 3-летнего ребенка легче переносить инфекционное заболевание.

Затем, по результатам обследования 189 детей, мы определили спектр возбудителей ОРИ и иммунобиологические особенности развития СОБ на фоне ОРИ (график 1). У наших пациентов причинами СОБ на фоне респираторной инфекции чаще всего

были респираторные вирусы. В 1-й группе (график 2) из 77 (100%) обследованных риносинцитиальный вирус был обнаружен почти у половины детей – у 34 (44,16%), вирусы парагриппа стали причиной болезни у 19 (24,68%), аденовирусы – у 13 (16,88%), вирусы гриппа – у 11 (14,29%) детей.

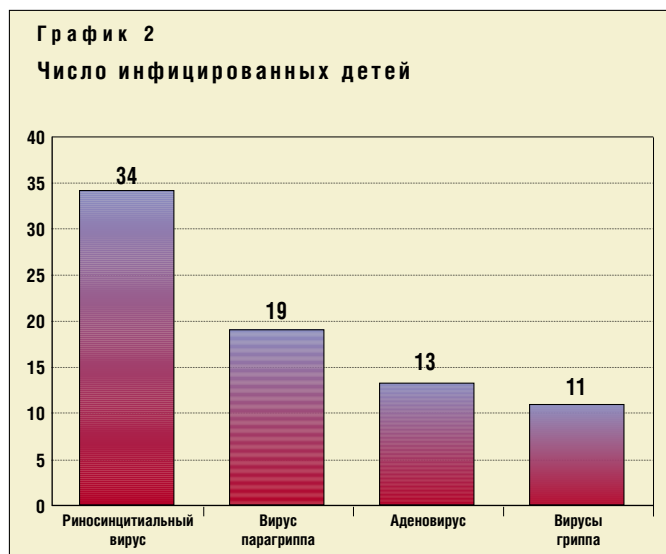
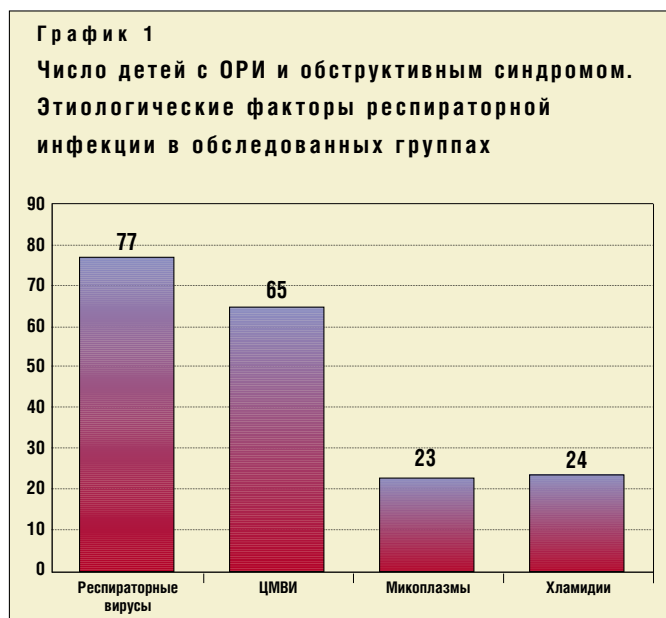
*Данные анамнеза:* возраст до 25 лет на момент родов имели 40,6% рожениц; от 26 до 30 лет – 33,9%; старше 30 лет – 25,5%. Большинство матерей (70,5%) страдало до зачатия урогенитальной и экстрагенитальной патологией. У 69% матерей отмечен токсикоз беременности и ОРИ во время беременности. Угрозу выкидыша наблюдали у 38% матерей, стремительные роды – у 36 (20%); асфиксию в родах – у 21 (11,6%) ребенка; путем кесарева сечения родились 27 (15%) детей; ягодичное предлежание плода – 19 (10,5%) случаев, роды со стимуляцией – 38 (21,1%), отслойка плаценты – 13 (7,2%). У родственников 1-й степени родства выявлены хронические заболевания органов дыхания, в том числе БА (36,8%), патология желудка и 12-перстной кишки (41,6%), сердечно-сосудистые заболевания (17,2%), аллергическая патология (39,4%). При этом аллергическая патология в популяции зарегистрирована значительно реже – не более чем у 10–12% населения [19].

От 1-й беременности родились 47% детей, от повторной – 53%. Раннее искусственное и смешанное вскармливание было у 78% детей. Признаки пищевой непереносимости (с 1–2-го мес жизни) в виде крапивницы или экзематозных изменений на коже отмечены у 58% пациентов. У всех наблюдавшихся детей зарегистрированы эпизоды ОРИ от 3 до 8 раз в год. Рецидивирующий ларинготрахеит с явлениями стеноза гортани I–II степени отмечен в 15% случаев.

*Анализ клинических данных:* дебют заболевания сопровождался катаральным синдромом, умеренно выраженными симптомами интоксикации, фебрильной или субфебрильной температурой тела, приступообразным кашлем. На 3–5-й день от начала заболевания появлялись симптомы обструкции бронхов в виде умеренной экспираторной одышки, усиления приступообразного кашля, «оральной крепитации», при аускультации легких – сухих и разнокалиберных влажных хрипов на фоне удлиненного выдоха. Продолжительность фебрилитета – 4–6 дней, при субфебрильной температуре – от 7 до 12 дней. Длительность СОБ – 5–14 дней.

**Клиническая картина острого периода заболевания.**

*У больных 1-й группы:* умеренно выраженный СОБ, возникавший, как правило, на 3–4-й день заболевания, субфебрильная или фебрильная температура тела (табл. 2), катаральные явления. Микрополиадению отмечали у 16 (20,8%) больных, гепатомегалию – у 6 (7,8%). На рентгенограммах органов груд-



ной клетки выявляли однотипную картину: усиление и деформация бронхососудистого рисунка, перибронхиальные инфильтраты, расширение и нечеткость корней легких. У 18 (23,3%) больных обнаружены субсегментарные ателектазы различной локализации. В общих анализах крови наблюдалась склонность к лейкопении, лимфоцитозу, незначительному ускорению СОЭ. Продолжительность обструкции бронхов – 5–7 дней. Общая продолжительность заболевания – от 10 до 12 дней.

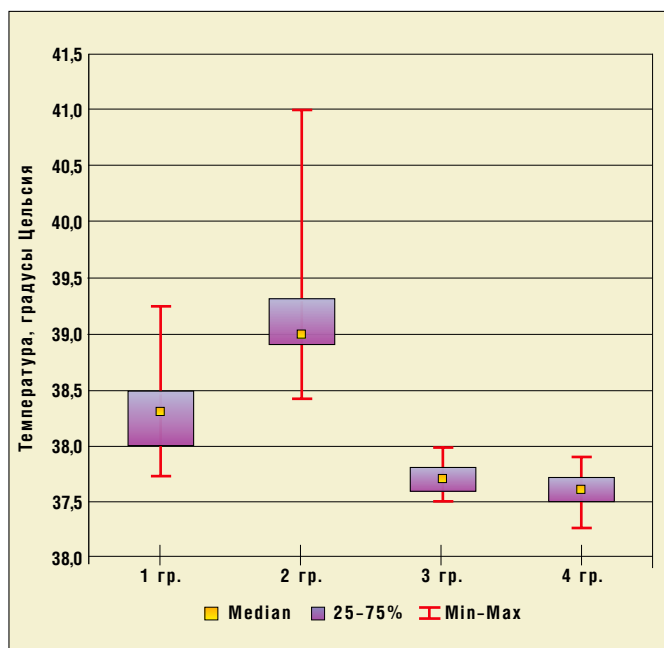
У пациентов 2-й группы: бледность кожных покровов, в некоторых случаях – периорбитальный цианоз, гипергидроз. Микрополиадения – у 69% больных; гипертрофия миндалин, аденоиды – у 28%. У всех детей зарегистрированы гепатоспленомега-

лия, частый кашель различной интенсивности, преимущественно влажный, с плохо дренируемой мокротой. Вентиляционные нарушения характеризовались развитием СОБ на 1–3-й день от начала острого периода, который проявлялся выраженным удлинением выдоха и наличием «оральной крепитации». В остром периоде СОБ имел 2–4 эпизода реактивации обструкции бронхов в течение 5–10 дней с короткими промежутками (табл. 3). Физикальные изменения в бронхолегочной системе характеризовались наличием разнообразных рассеянных сухих, свистящих и влажных разнокалиберных хрипов. На рентгенограммах органов грудной клетки: обогащение и деформация сосудистого рисунка, расширение и уплотнение корней легких, повышение прозрач-

**Таблица 2**  
Выраженность лихорадки (зарегистрированные максимальные цифры) у обследованных детей

Длительность обструкции, дни	N	Медиана	Min	Max
1 гр. ОРВИ	77	38,3	37,7	39,2
2 гр. ЦМВИ	65	39,0	38,4	41,0
3 гр. Микоплазменная инфекция	23	37,7	37,5	38,0
4 гр. Хламидийная инфекция	24	37,6	37,3	37,9

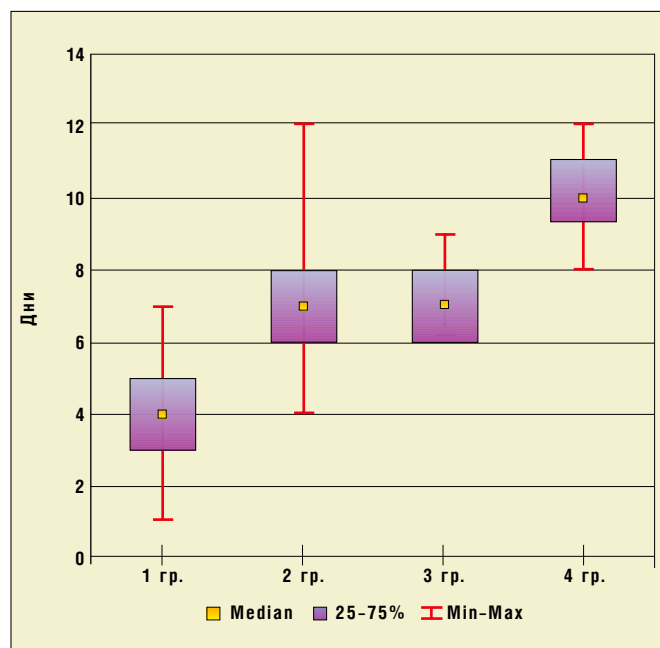
<i>p</i>	
общее	0,000000
1-2	0,000000
1-3	0,000000
1-4	0,000000
2-3	0,000000
2-4	0,000000
3-4	0,001477



**Таблица 3**  
Длительность обструкции в обследованных группах, дни

Длительность обструкции, дни	N	Медиана	Min	Max
1 гр. ОРВИ	77	4	1	7
2 гр. ЦМВИ	65	7	4	12
3 гр. Микоплазменная инфекция	23	7	6	9
4 гр. Хламидийная инфекция	24	10	8	12

<i>p</i>	
общее	0,000000
1-2	0,000000
1-3	0,000000
1-4	0,000000
2-3	0,269889
2-4	0,000000
3-4	0,001477



ности легких. Субсегментарные ателектазы в легких различной локализации наблюдали у 18 (27,8%) больных. В гемограмме отмечали склонность к лейкопении, нейтропении, моноцитозу. Продолжительность обструкции бронхов – 5–10 дней, общая продолжительность заболевания – 23–24 дня.

У детей 3-й группы: субфебрильная лихорадка продолжительностью 7–9 дней на фоне умеренного нарушения состояния и самочувствия, незначительно выраженной интоксикации, катарального синдрома, умеренного склерита, малопродуктивного влажного кашля. Незначительная микрополиадения и гепатомегалия наблюдались у 6 (26%) детей, явления катарального отита – у 18 (78,2%). К концу 1-й недели заболевания возникал СОБ в виде умеренно

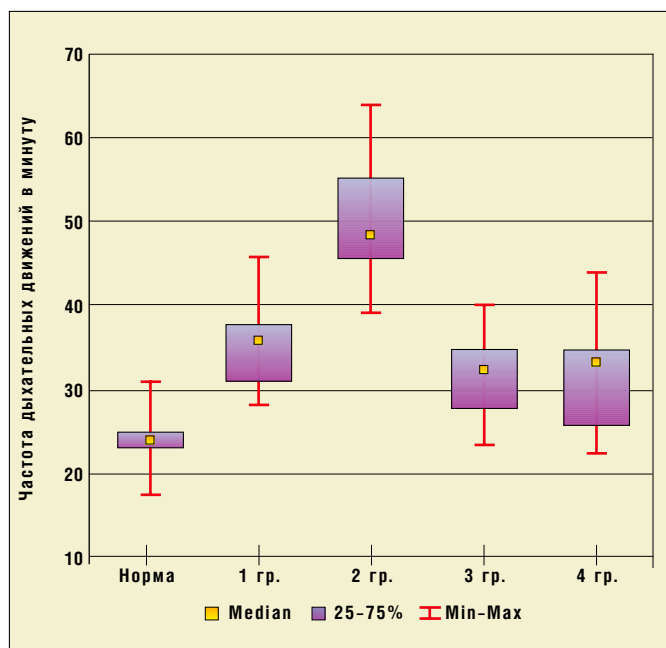
выраженной экспираторной одышки с грубыми сухими хрипами, больше – на выдохе, максимально свойственной детям с ЦМВИ (табл. 4). На рентгенограмме органов грудной клетки: усиление бронхосудистого рисунка с умеренным вздутием легочной ткани. В общем анализе крови: небольшой лейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом и умеренным ускорением СОЭ. Продолжительность обструкции – 7–8 дней, общая продолжительность заболевания – до 18–19 дней.

У детей 4-й группы: постепенное нарастание симптомов. Дебют болезни характеризовался мало выраженным катаральным синдромом на фоне повышения температуры тела до 37,3–37,5 °С, нерезким ухудшением самочувствия больных. На 4–5-й

**Таблица 4**  
**Частота дыхательных движений (одышка) в обследованных группах**

Длительность обструкции, дни	N	Медиана	Min	Max
Норма <sup>1</sup>	101	24	17	31
1 гр. ОРВИ	75	35	28	47
2 гр. ЦМВИ	65	49	39	63
3 гр. Микоплазменная инфекция	23	32	23	40
4 гр. Хламидийная инфекция	24	34	22	44

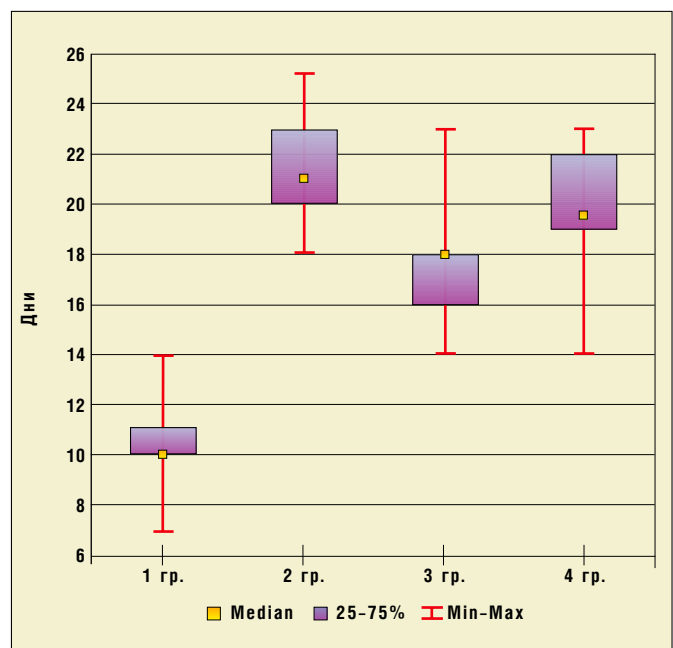
p	
общее	0,000000
1-2	0,000000
1-3	0,004029
1-4	0,025342
1-N	0,000000
2-3	0,000000
2-4	0,000000
2-N	0,000000
3-4	0,940352
3-N	0,000000
4-N	0,000000



**Таблица 5**  
**Общая продолжительность заболевания в обследованных группах детей, дни**

Длительность обструкции, дни	N	Медиана	Min	Max
1 гр. ОРВИ (дни)	77	10,0	7,0	14,0
2 гр. ЦМВИ	65	21,0	18,0	25,0
3 гр. Микоплазменная инфекция	23	18,0	14,0	23,0
4 гр. Хламидийная инфекция	24	19,5	14,0	23,0

p	
общее	0,000000
1-2	0,000000
1-3	0,000000
1-4	0,000000
2-3	0,000000
2-4	0,024965
3-4	0,000560



<sup>1</sup> Собственные данные, которые соответствуют данным А.В. Мазурина и соавт. (2001) и С. Simon (1995).

Таблица 6

Лейкоцитарная формула крови в острый период заболевания у наблюдавшихся пациентов

Группа обследованных детей	Число пациентов	Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	Лимфоциты, %	Моноциты, %	Нейтрофилы, %	Эозинофилы, %
1-я	77	6,9±1,2*	56,3±3,7*	5,7±1,5	31,3±3,1	4,5±1,1*
2-я	65	5,5±1,65*	55±1,8*	10,9±1,78*	30,4±3,4*	3,5±1,4
3-я	23	11,2±1,3	38,7±2,9*	6,2±1,6	52,6±4,1*	3,8±1,2
4-я	24	6,1±1,4	41,3±4,5	7,1±1,8*	43,1±3,5	6,2±1,2
Норма**						

\* Здесь и далее  $p < 0,05$  при сравнении показателей с нормой.

\*\* Показатели нормы по В.И. Покровскому (1995).

Таблица 7

Показатели клеточного иммунитета у наблюдавшихся больных

Показатель	1-я группа, n = 77	2-я группа, n = 65	3-я группа, n = 23	4-я группа, n = 24	Норма	
CD3	(%)	48,2±9,3*	46,6±12,5*	51,1±7,9	44,3±8,7*	60-70
	Абс.	3097,4±102,3	2493,1±99,3	3583,1±204,8	2551,3±102,3	1800-3600
Т-клетки	(%)	40,5±2,7*	36,2±3,6*	40,1±4,1	42,6±5,3	45-58
	Абс.	1353,6±103,1	1158,1±98,6	1325,4±105,0	1273,4±102,4	1900-3300
CD4	(%)	30,4±6,9*	27,6±10,6*	39,4±11,5	33,1±7,9	39-50
	Абс.	1304,2±110,3	1187,5±97,6	1679,1±132,5	1297,3±101,0	1500-2800
CD8	(%)	17,8±6,9	16,4±7,8	22,5±8,1	18,7±7,6	19-35
	Абс.	642,4±85,3	672,8±90,3	881,6±87,3	752,1±89,4	800-1500
CD4/CD8		1,73±0,3	1,5±0,4*	1,67±0,5	1,76±0,47	2,1-2,3
NK	(%)	10,4±4,2	16,9±4,8	13,1±5,2	4,2±1,1*	8-15
	Абс.	391,3±60,2	791,7±66,3	670,1±71,9	161,3±51,4	300-700
HLA-DR		18,3±2,6*	22,1±2,4*	15,2±3,1	8,3±2,2*	11-13

Таблица 8

Показатели активности интерферогенеза и концентрация ИЛ-2 у наблюдавшихся больных

Показатель	1-я группа, n = 77	2-я группа, n = 65	3-я группа, n = 23	4-я группа, n = 24	Норма
ИЛ-2, ПК/г	9,5±3,1*	10,9±3,8*	13,6±3,4*	16,7±2,8*	0-5
ИНФ- $\alpha$ , Ед/мл	305±15,1*	295,1±18,2	285,3±18,4	281,6±18,5*	320-640
ИНФ- $\alpha$ , Ед/мл	14,3±3,1*	17,0±3,5*	22,3±4,5*	13,9±4,4	32-64

Таблица 9

Содержание сывороточных иммуноглобулинов и В-лимфоцитов в крови у наблюдавшихся больных

Показатель	1-я группа, n = 77	2-я группа, n = 65	3-я группа, n = 23	4-я группа, n = 24	Норма	
CD20	%	19,0±2,1	15,4±3,9*	23,4±4,1	15,3±4,1*	21-28
	абс.	593,7±56,9	478±48,1	801,3±61,7	470,3±45,9	700-1300
IgA, г/л	0,39±0,2	0,21±0,01	0,3±0,15	0,13±0,02	0,15-1,3	
IgM, г/л	1,95±0,5	3,2±0,22	1,7±0,3	0,27±0,05	0,2-2,2	
IgG, г/л	4,7±0,75	2,9±0,23	5,3±0,45	6,1±0,57	3,0-15,8	
IgE, МЕ/мл	182,1±30,2*	168,4±27,3	65,3±24,3	163,9±31,4	До 130	

день заболевания появлялся СОБ с умеренно выраженной экспираторной одышкой, малопродуктивным кашлем, сухими грубыми хрипами, в основном на выдохе. Конъюнктивит был у 18 (75%) пациентов, микрополиадения – у 19 (79,1%); гепатомегалия – у 10 (41,6%). На рентгенограммах органов грудной клетки: умеренное усиление сосудистого рисунка с деформацией бронхосудистого, эмфизематозное вздутие легочной ткани. В общих анализах крови обнаружена склонность к лейкопении, небольшой эозинофилии; СОЭ – в пределах нормы. Явления обструкции бронхов имели затяжной характер и купировались, как правило, к концу 2-й нед с момента появления. Продолжительность заболевания – 20–21 день (табл. 5).

Таким образом, минимальная продолжительность заболевания зарегистрирована у детей с острыми респираторными вирусными инфекциями.

При оценке показателей лейкоцитарной формулы (табл. 6) только у детей 3-й группы количество лейкоцитов было немного повышено, у детей остальных групп наблюдалась склонность к лейкопении. Относительное количество лимфоцитов было снижено у детей 3-й группы и повышено у детей 2-й группы. Небольшая склонность к эозинофилии наблюдалась у детей всех групп, но у детей 4-й группы была выше. Результаты исследований Т-клеточного звена иммунитета представлены в таблице 7. Изменения характеризовались некоторым снижением CD3 у больных 1-й, 2-й и 4-й групп (у детей 3-й группы – тенденция к снижению общих Т-лимфоцитов), меньшим количеством зрелых Т-клеток у больных 1-й и 2-й групп (у детей 3-й и 4-й групп – тенденция к снижению), снижением иммунорегуляторного индекса (ИРИ) у детей во всех группах, особенно значимым при ЦМВИ. Ни в одной группе у детей не наблюдали адекватного повышения числа натуральных киллеров (НК), в 4-й группе отмечен достаточно выраженный дефицит этих клеток. У детей 1-й, 2-й, 3-й групп отмечали незначительное увеличение числа HLA-DR, что свидетельствует об относительно слабой стимуляции клеточного иммунитета. Снижение процента HLA-DR в 4-й группе может указывать на отсутствие адекватной стимуляции иммунного ответа.

Отмечено снижение концентрации интерферона (ИФН-α) (табл. 8) у детей 3-й и 4-й групп, а у детей 1-й и 2-й групп – тенденция к его дефициту. Снижение титра ИФН-γ имело место у всех наблюдаемых больных. Уровень ИЛ-2 у детей 1-й, 2-й, 4-й групп был достоверно выше, а в 3-й группе имел тенденцию к повышению (см. табл. 7). Активность гуморального иммунитета (табл. 9), по данным сывороточной концентрации IgA, IgM, IgG, у детей 1-й, 3-й и 4-й групп практически не отличалась от нормы; во 2-й группе содержание IgM было несколько выше нор-

мы. Концентрация IgA имела тенденцию к снижению у больных 4-й группы. Склонность к низкому содержанию IgG отмечена у больных 2-й группы. Концентрация в крови IgE была статистически значимо выше в 1-й группе, имела тенденцию к повышению во 2-й и 4-й группах. Показатели CD20 были снижены у детей 2-й и 4-й групп, у больных 1-й группы отмечена тенденция к их снижению.

В период ремиссии выявлено снижение концентрации IgA ( $0,14 \pm 0,01$ ) при сохраняющейся высокой концентрации IgE ( $169,9 \pm 17,3$ ). Связь между аллергизацией, атопией, высокой концентрацией IgE и низкой концентрацией IgA хорошо известна [20, 21], хотя удовлетворительного объяснения этому нет.

Показатели фагоцитарной активности нейтрофилов свидетельствовали о снижении фагоцитарного индекса и фагоцитарного числа у детей 1-й, 2-й и особенно 4-й группы. В 3-й группе отмечена тенденция к снижению фагоцитарной активности нейтрофилов (табл. 10).

**Таблица 10**  
Показатели фагоцитарной активности у наблюдавшихся детей

Группа	Число обследованных	Фагоцитарный индекс, %	Фагоцитарное число, %
1-я	77	$81,2 \pm 3,7^*$	$6,2 \pm 0,6$
2-я	60	$78,3 \pm 2,4^*$	$5,1 \pm 0,7^*$
3-я	23	$85,6 \pm 4,3$	$7,4 \pm 0,9$
4-я	24	$69,2 \pm 5,6^*$	$4,1 \pm 1,1^*$
Норма		$89,4 \pm 0,9$	$7,6 \pm 0,2$

Клинические наблюдения и исследования у детей с СОБ, ассоциированным с респираторными инфекциями вирусной и бактериальной этиологии, показали, что в клинической картине заболевания имелись различия, связанные, видимо, с иммуно-биологическими особенностями возбудителей – респираторных вирусов (гриппа, парагриппа, аденовирусов, РС-вируса), ЦМВ, *M. pneumoniae*, *Cl. pneumoniae*. Во всех случаях СОБ имел типичные проявления обструкции нижних дыхательных путей, отличаясь по выраженности и длительности в зависимости от особенностей иммунного ответа ребенка на возбудители острой инфекции. Течение острой ЦМВИ, микоплазменной и хламидийной инфекций, помимо поражения респираторного тракта, сопровождалось реакцией макрофагально-гистиоцитарной системы (полиадения, гепатоспленомегалия).

У большинства наблюдавшихся больных отмечали реакцию неспецифической и специфической иммунной защиты организма на внедрение инфекционных агентов, выражавшуюся в снижении активности нейтрофильных гранулоцитов, числа CD3, CD4, зре-



лых Т-клеток, естественных киллеров, значения ИРИ, тенденции к снижению концентрации IgG и IgA. Снижение числа HLA-DR положительных лимфоцитов могло свидетельствовать о низкой активности Т-клеток, что, вероятно, связано с недостаточным синтезом ИЛ-2.

У ряда наблюдавшихся нами больных зарегистрированы снижение функциональной активности Т- и В-лимфоцитов, NK, концентрации ИФН и ИЛ-2. Увеличение продукции IgE, функциональная несостоятельность нейтрофильных гранулоцитов могут быть фоном для рецидивирования СОБ при последующих наложениях ОРИ. Частые ОРИ, персистирующие ЦМВ, внутриклеточных патогенов могут привести к рецидивирующему течению СОБ. Дети с наследственной отягощенностью по гиперреактивности бронхов составляют группу риска по развитию хронического воспаления слизистой оболочки бронхиального дерева и формированию хронической инфекционной и аллергической патологии респираторного тракта [22]. Однако, учитывая широкий разброс пределов нормативных колебаний обсуждаемых величин, их различные значения для разных рас, например, для европейцев и японцев [23], а также небольшое число наблюдений в нашей группе и отсутствие пролонгированных исследований, надо относиться к полученным данным с осторожностью. С достоверностью можно сказать, что иммунодефицитных состояний у детей с острой респираторной инфекцией и СОБ не выявлено.

**Результаты исследования возможных прогностических факторов.** Мы провели анализ влияния поллютантов (наиболее реальный из них – табачный дым) на час-

тоту респираторных инфекций у детей. Анализ 1710 анкет показал, что курят в 73% семей (табл. 11). В семьях, где курит отец, показатель заболеваемости болезнями верхних дыхательных путей у детей первых трех лет жизни был выше, чем в семьях, где дети не подвергались пассивному курению. Если курила мать, заболеваемость значительно превышала показатели контрольной группы. Видимо, эта разница определяется длительностью и близостью контактов ребенка с родителями. Однако не исключено и сильное влияние пренатальной экспозиции табачного дыма, так как практически все матери курили и до рождения ребенка (табл. 12). Показатель заболеваемости в курящих семьях не зависел от особенностей раннего анамнеза (гипоксия в родах, длительность грудного вскармливания) и посещения детского сада. Среди детей, находившихся в положении пассивного курильщика, средний отит регистрировали в 2,7 раза чаще, чем среди детей, не подвергавшихся экспозиции табачным дымом (см. табл. 12). Всего в 1275 курящих семьях эпизоды свистящих хрипов зафиксированы у 180 (14,12%) детей; в 435 некурящих семьях – у 34 (7,82%). Из 34 эпизодов свистящих хрипов в некурящих семьях рецидивирование СОБ зафиксировано в двух случаях, а из 180 эпизодов свистящих хрипов в курящих семьях – в 35 случаях ( $p < 0,0385$  по одностороннему точному критерию Фишера).

По данным ультразвуковой локации, длительность повышения давления в малом круге кровообращения у детей с синдромом свистящих хрипов и рецидивирующим СОБ была выше, чем у детей без рецидивирования СОБ (график 3).

**Таблица 11**  
Число случаев острых респираторных инфекций у детей в зависимости от наличия или отсутствия экспозиции табачного дыма в семьях

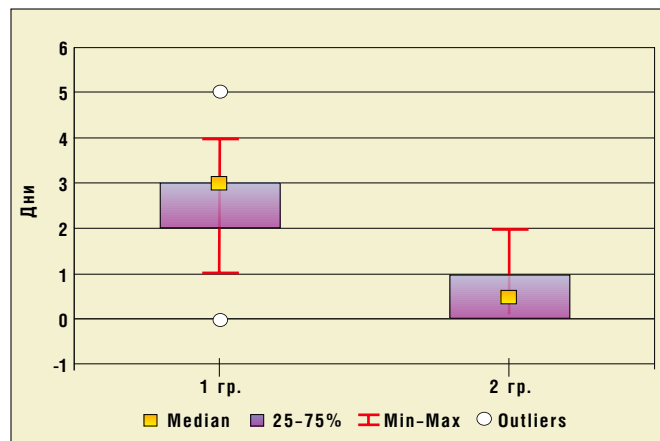
Показатель	Курят только матери	Курят отцы	Не курит никто в семье
Всего	45	1230	435
Случаи ОРИ у детей	186	3106	793
Случаи отита	499		117

**Таблица 12**  
Относительные показатели заболеваемости детей ОРИ в семьях в зависимости от наличия или отсутствия экспозиции табачного дыма

Показатель	В семье не курят	Курят матери	Курят отцы
Количество ОРИ на семью	1,92	4,13	2,53

**График 3**

Длительность сохранения повышенного давления в малом круге кровообращения у детей с синдромом свистящих хрипов и сформировавшемся позднее бронхообструктивным синдромом (1-я группа, n=17) и у детей с благополучно завершившемся эпизодом свистящих хрипов на фоне инфекции (2-я группа, n=20);  $p < 0,001$  (критерий Манн-Уитни)



Таким образом, можно предположить, что пассивное курение особо значимо при возникновении обструктивного бронхита на фоне инфекции, но не существенно влияет на манифестацию атопии. В дальнейшем, на фоне сформировавшейся бронхиальной астмы, пассивная экспозиция табачного дыма приводит к учащению приступов астмы и увеличению медикаментозной нагрузки. Ранняя экспозиция табачного дыма увеличивает частоту болезней органов дыхания, способствует формированию бронхиальной астмы. Повышение давления в легочной артерии, по данным ультразвуковых исследований, и пассивная экспозиция табачного дыма – предикторы рецидивирования СОБ.

## Выводы

Острые респираторные инфекции – самая частая причина заболеваний детей первых трех лет жизни. На 1-м году жизни частота эпизодов ОРИ, по сообщению родителей, практически совпадает с данными Департамента здравоохранения г. Москвы (соответственно 1636,7 и 1535,9‰); у детей 3 лет частота инфекций, по результатам анкетирования родителей (3796,29‰), в 1,5 раза выше, чем в статистических отчетах Департамента здравоохранения (1458,89‰).

Среди инфекций, спровоцировавших развитие СОБ, на 1-м месте – респираторные вирусы (74%), на 2-м – цитомегаловирусы (34,39%), далее – микоплазмы (12,17%) и хламидии (12,698%). Среди респираторных вирусов чаще выявляли риносинцитиальные (44,16%), несколько реже – вирусы парагриппа (24,68%), аденовирусы (16,88%) и вирусы гриппа (14,29%).

Отмечены особенности клинической манифестации некоторых ОРИ. В частности, для ЦМВИ были характерны высокая лихорадка, острое начало обструктивного синдрома, выраженная одышка; для хламидийной инфекции – большая длительность обструкции бронхов и общая продолжительность болезни.

Типичными для ОРИ, сопровождающихся обструктивным синдромом, были лимфоцитоз, нейтропения, снижение интерферонообразования.

Признаки высокого риска рецидивирования СОБ – высокие титры IgA и IgE. Неблагоприятным признаком следует считать повышение давления в легочной артерии после исчезновения клинической симптоматики болезни. Курение родителей, особенно матери, можно считать отягощающим фактором, который приводит к высокой заболеваемости респираторными инфекциями, БОС, отитом.

## Литература

1. Patel P., Järvellin M.-R., Little M. Systematic review of worldwide variations of the prevalence of wheezing symptoms in children. *Environ Health* 2008; 7: 57–69.
2. Acute Respiratory Infections. WHO, Geneva. 2009.
3. Akther K., Wills T. Cytomegalovirus. Updated 2010; <http://emedicine.medscape.com/article/215702-overview>
4. Stelmach I., Podsiadowicz-Borzecka M., Grzelewski T., et al. Humoral and cellular immunity in children with *Mycoplasma pneumoniae* infection: a 1-Year prospective study. *Clin and Diagnost Laborat Immunol* 2005; 12: 1246–50.
5. Гранитов В.М. Герпесвирусные инфекции. – М., 2001, с. 80.
6. Гусева Л.Н., Погова Л.А., Егорова Н.Ю. и др. Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ): классификация и варианты течения // *Детские инфекции*, 2003, №1, с. 57–61.
7. Запруднов А.М., Мазанкова Л.Н., Григорьев К.И. и др. Хламидиоз у детей. – М., 2000, 64 с.
8. Herten L. *Chlamydia pneumoniae* and its role in chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Med* 1998; 30: 27–37.
9. Bono M. Pneumonia, *Mycoplasma*. Last Updated 2010. <http://emedicine.medscape.com/article/807927-overview>.
10. Oba Y. Chlamydial Pneumonia. Last Updated 2010. <http://emedicine.medscape.com/article/297351-overview>
11. Kim Ch., Chung C., Kim J. et al. Late abnormal findings on high-resolution computed tomography after *Mycoplasma Pneumoniae*. *Pediatr* 2000; 105: 372–8.
12. Copley S. Application of computed tomography in childhood respiratory infections. *Brit Med Bull* 2002; 61: 263–79.
13. Делягин В.М., Курчакова Т.В. Эхография при бронхиальной астме у детей // *Педиатрия*, 1986, №6, с. 25–29.
14. Mutius E. Umwelt und respiratorische Morbidität. In: Rieger C., Hrsg. *Pädiatrische Pneumologie*. Berlin: Springer; 2004. S. 505-18.
15. Murphy T. Passive smoking and lung disease. Updated: March 2009. <http://emedicine.medscape.com/article/1005579-overview>.
16. Пальмер П.Е.С. (ред.) Руководство по ультразвуковой диагностике. Женева, Всемирная организация здравоохранения, Всемирная федерация по использованию ультразвука в медицине и биологии, 2004, 334 с.
17. Feigenbaum H. *Echocardiography*. Philadelphia: Lea & Febiger; 2005. p. 620.
18. Bolondi L., Gandolfi L. Diagnostic ultrasound in gastroenterology. Instrumentation, Clinical problems and atlas. Bologna: Piccin; 2003. p. 544.
19. Illing S., Claßen M. *Klinikleitfaden Pädiatrie*. München: Urban & Fischer; 2006. s. 931.
20. Kaufmann H., Hobbs J. Immunoglobulin deficiency in atopic population. *Lancet* 1970; 2: 1061–3.
21. Ostergaard P. Clinical and immunological features of transient IgA deficiency. *Clin Experiment Immunol* 1980; 40: 561–5.
22. Simon C. *Pädiatrie*. Stuttgart: Schattuer; 1995. s. 750.
23. Cytokine Concentrations in Biological Fluids.