

комплексное обследование с применением разработанного алгоритма, что позволит улучшить результаты лечения пациенток с гинекологическими заболеваниями. Взаимодействие на последующих этапах с детскими гинекологами и онкологами предупредит развитие поздних осложнений и нарушений репродуктивной функции. Особо подчеркнем необходимость онконастороженности с вынужденным (не свойственным для хирурга-педиатра) решением об органонуносящей операции.

Литература

- Исаков Ю.Ф., Степанов Э.А., Красовская Т.В. Абдоминальная хирургия у детей: руководство.— М.: Медицина, 1988.— 416 с.
- Адамян Л.В., Поддубный И.В., Глыбина Т.М. и др. Лапароскопия при кистах яичника и брюшной полости у девочек.— М.: ГОЭТАР-Мед, 2007.— 104 с.
- Гуркин Ю.А. Детская и подростковая гинекология: руководство для врачей.— М.: МИА, 2009.— 692 с.
- Дворяковский И.В., Беляева О.А. Ультразвуковая диагностика в детской хирургии.— М.: Профит, 1997.— 240 с.
- Дронов А.Ф., Поддубный И.В., Котлобовский В.И. Эндоскопическая хирургия у детей.— М.: ГОЭТАР-Мед, 2002.— С. 129–146.
- Кокolina В.Ф., Чундокова М.А. Синдром «острого живота» у девочек: дифференциальная диагностика // Вопросы практической педиатрии.— 2009; 4 (3): 65–68.
- Кулаков В.И., Богданова Е.А. Руководство по гинекологии детей и подростков.— М.: Триада-Х, 2005.— С. 138–140.
- Мартыш Н.С., Богданова Е.А., Киселева И.А. и др. Эхографическая диагностика опухолей и опухолевидных образований яичников у девочек // Гинекология.— 2000; 2 (1): 15–19.
- Нечушкина И.В., Кошечкина Н.А., Евстафиева М.М. и др. Диагностика и лечение злокачественных герминогенных опухолей у детей // Детская онкология.— 2006; 4: 71–75.
- Ольхова Е.Б., Щитинин В.Е. Абдоминальный болевой синдром у детей (эхографические варианты) // SonoAce-Ultrasound.— 2004; 12: 74–93.
- Grapin-Dagorno C., Chabaud M. Surgical aspects of ovarian cysts and tumors in childhood // Arch. Pediatr.— 2008; 15 (5): 786–788.
- Laufer M., Goldstein D. Pediatric and adolescent gynecology // Lippincott Williams & Wilkins, 2005.— 1076 p.
- Shapiro E., Kaye J., Palmer L. Laparoscopic ovarian cystectomy in children // Urology.— 2009; 73 (3): 526–522.
- Wells J., Jawaheer G. Laparoscopy in children // Surgery.— 2010; 28 (1): 27–32.

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF GYNECOLOGICAL DISEASES IN A PEDIATRIC SURGEON'S PRACTICE

V. Petlakh¹, MD; **A. Kononov²**, MD; **I. Konstantinova¹**, Candidate of Medical Sciences; **A. Sergeyev¹**, Candidate of Medical Sciences; **O. Belyaeva¹**, Candidate of Medical Sciences

¹Moscow Research Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery;

²G.N. Speransky City Children's Clinical Hospital Nine, Moscow

The paper presents an algorithm for the diagnosis and treatment of girls with gynecological diseases at the unit of pediatric surgery, by applying the up-to-date medical technologies.

Key words: acute abdomen, gynecological diseases, children, echography, laparoscopy.

ОБЛИТЕРИРУЮЩИЙ БРОНХИОЛИТ В ПОДРОСТКОВОМ И МОЛОДОМ ВОЗРАСТЕ: НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ИНФЕКЦИОННОГО ВОСПАЛЕНИЯ

Л. Ковалева, кандидат медицинских наук,
Е. Суркова, кандидат биологических наук,
Т. Гембицкая, доктор медицинских наук, профессор
СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова
E-mail: kov_lf@mail.ru

Оценивали значение вирусно-бактериальных патогенов и иммунных механизмов (роль нейтрофилов) в формировании и поддержании хронического воспаления при облитерирующем бронхолите у подростков и лиц молодого возраста.

Ключевые слова: облитерирующий бронхолит, вирусно-бактериальное воспаление бронхиол, маркеры воспаления — миелопероксидаза, нейтрофильная эластаза, α_1 -ингибитор протеиназы.

В последние годы в связи с внедрением в клиническую практику новых технологий (в том числе компьютерной томографии — КТ — высокого разрешения) возрос интерес к заболеваниям малых дыхательных путей. Многие исследователи и клиницисты предполагают, что бронхиальная обструкция у лиц молодого и среднего возраста формируется в результате патологии бронхиол в детстве [2, 4].

Воспалительное поражение бронхиол — брохиолит — хронический процесс, при котором поражаются бронхиолы — дыхательные пути диаметром менее 2–3 мм, не имеющие хрящевой основы и слизистых желез. Облитерирующий бронхолит (ОБ) относится к группе констриктивных бронхолитов, при которых патогистологические изменения связаны с продуктивно-склеротическим воспалением. Концентрические сужения терминальных бронхиол и мелких бронхов формируются вследствие частичной или полной облитерации их просвета фиброзной тканью, приводящей к нарушению легочного кровотока и развитию эмфиземы.

Поражения малых дыхательных путей (бронхиол) встречаются при респираторных инфекциях, диффузных поражениях бронхиального дерева различной этиологии (хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, бронхоэктазия), интерстициальных заболеваниях легких, после трансплантации легких. Бронхиолиты — гетерогенная группа заболеваний, но в большинстве случаев удается выявить их причину [1, 6]. Наиболее часто ОБ — следствие острого инфекционного бронхолита, перенесенного, как правило, в раннем детском возрасте. Основной его причиной являются вирусные инфекции: аденовирус, респираторно-синцитиальный (РС) вирус, риновирусы, вирусы гриппа. В более старшем возрасте (у подростков и взрослых) описано развитие заболевания после гриппа А, гриппа H1N1, парагриппа, кори, микоплазмы. Его ведущее клиническое проявление — стойкая бронхиальная обструкция, в генезе которой важную роль

играет воспалительный компонент. Это воспаление обеспечивает активный хемотаксис нейтрофилов в место повреждения. Именно нейтрофилам принадлежит ведущая роль в развитии и хронизации (или персистенции) воспалительной реакции при постинфекционных состояниях, ассоциированных с ОБ [11, 12].

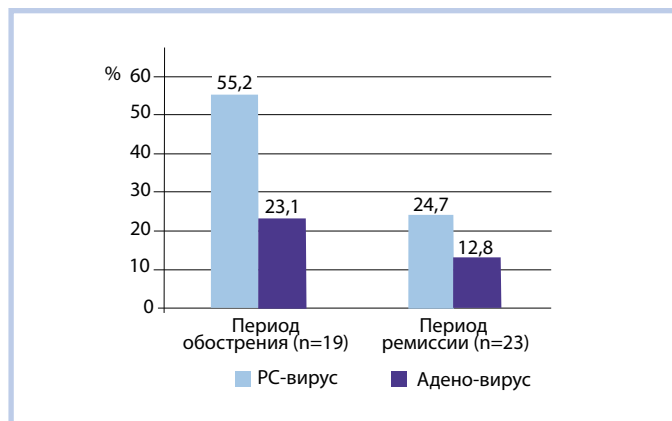


Рис. 1. Результаты вирусологического исследования браш-биоптата слизистой бронхов в зависимости от фазы заболевания (n=42)

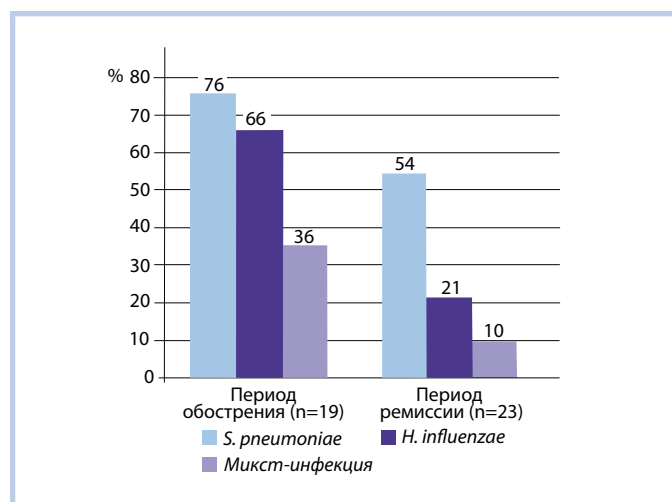


Рис. 2. Результаты микробиологического исследования ЖБАЛ в зависимости от фазы заболевания (n=42; M±SD)

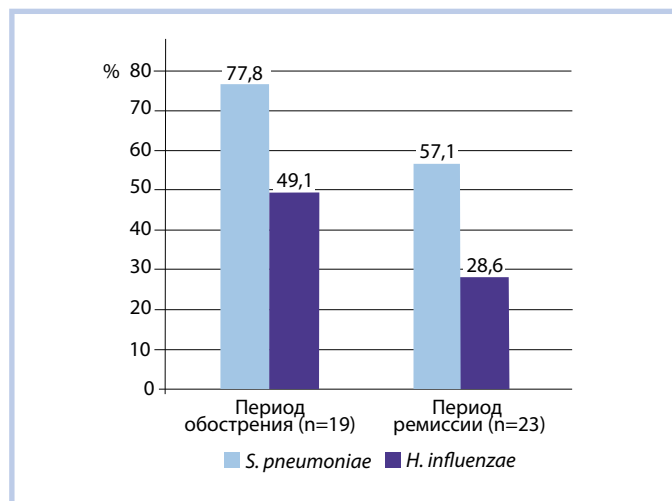


Рис. 3. Результаты серологического исследования в зависимости от фазы заболевания (n=42)

Привлечение в очаг воспаления нейтрофилов – неотъемлемая часть защитных реакций иммунной системы при заболеваниях, спровоцированных инфекцией вирусной и бактериальной природы. Показано, что в острую стадию респираторных вирусных инфекций наблюдается приток нейтрофилов в дыхательные пути, в результате чего происходит вирусиндуцированная адгезия нейтрофилов к бронхиальному эпителию [8, 9]. Повреждение бронхолегочного эпителия является благоприятной почвой и для адгезии таких микроорганизмов, как *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Branhamella catarrhalis*. Факторы вирулентности этих бактерий совместно с хемокинами, продуцируемыми активированными нейтрофилами (MIP-1 α , MIP-1 β и ИЛ8), способствуют дальнейшему притоку нейтрофилов в очаг воспаления и формированию порочного круга хронического воспалительного процесса [4]. Последующая дегрануляция полиморфно-ядерных лейкоцитов приводит к продукции высокореактивных метаболитов молекулярного кислорода, а также к секреции в околоклеточном пространстве физиологически активных веществ, оказывающих антимикробное действие: маркерного белка нейтрофилов миелопероксидазы (МПО) и нейтрофильной эластазы (НЭ).

Концентрация МПО в биологических жидкостях является маркером функциональной активности нейтрофилов. Нейтрофильная МПО способствует образованию свободных радикалов кислорода (ROS), вызывая окислительное повреждение тканей и инактивацию ингибиторов протеаз (ИП), что приводит к истощению антипротеазного потенциала, неконтролируемому действию НЭ и разрушению компонентов межклеточного матрикса [7, 10]. Основным протеолитическим ферментом в механизме повреждения легочной ткани, обусловленном действием нейтрофилов, является эластаза, которая составляет наибольшую часть продуктов азурофильных гранул нейтрофилов. Главный ингибитор НЭ – α_1 -ИП. Снижение функциональной активности α_1 -ИП эндогенными и экзогенными ROS, другими протеазами приводит к увеличению протеазо/антипротеазного дисбаланса, что вызывает повреждение бронхиального эпителия, базальной мембраны, легочной ткани и способствует хронизации воспалительного процесса.

Таким образом, весьма актуально изучение некоторых особенностей вирусно-бактериального спектра патогенов, уровня активности маркеров воспаления МПО и НЭ, протеазо/антипротеазного дисбаланса при ОБ у лиц подросткового и молодого возраста в период обострения и ремиссии.

Нами обследованы 42 больных ОБ подросткового и молодого возраста (средний возраст – 19,7 \pm 5,6 года). Всем больным выполнено вирусологическое, микробиологическое и иммунологическое исследование жидкости бронхоальвеолярного лаважа (ЖБАЛ) и сыворотки крови.

Диагноз ОБ был поставлен в детском возрасте врачами-педиатрами по совокупности анамнестических данных, выявленным ранее характерным признакам болезни, результатам дополнительного обследования (рентгенография, КТ с функциональной пробой). Больных наблюдали в течение 10 лет и более в периоды обострения и клинической ремиссии. Кроме того, в разные фазы заболевания (при обострении и через 7–14 дней) проводили исследование на основные вирусные и микробные патогены.

Главными объектами изучения при вирусологическом и микробиологическом обследовании были браш-биоп-

тат слизистой носоглотки, бронхов, бронхиальный смыв. Вирусы выявляли методами прямой и непрямой иммунофлюоресценции (МИФ и РНИФ) либо иммуноферментного анализа (ИФА). Осуществляли количественное культуральное исследование бронхиального содержимого. Количество МПО в сыворотке крови и ЖБАЛ определяли методом ИФА, активность эластазы – спектрофотометрическим методом. Учет реакции проводили на спектрофотометре Spekol (Германия) при длине волны 400 нм. Оценивали уровень α_1 -ИП в ЖБАЛ методом ракетного иммуоэлектрофореза, используя в качестве стандарта α_1 -ИП фирмы Sevac (Чехия). В качестве контрольных значений содержания МПО, активности эластазы и уровня α_1 -ИП в ЖБАЛ и сыворотке крови использованы данные литературы [3, 5].

Почти у половины больных (48,3%) выявлены вирусные антигены, в равной пропорции определялись адено- и РС-вирусы (рис. 1). Лишь у отдельных лиц зарегистрированы парагрипп (1, 9%) и герпес I типа.

Наиболее частыми вирусными агентами у больных в постинфекционном состоянии, ассоциированном с ОБ, были РС- и аденовирус. Однако не исключали наличие других возбудителей, в связи с чем необходима полная программа поиска респираторных агентов: наряду с адено- и РС-вирусами – вирусов гриппа А, прежде всего актуальных, циркулирующих в данный сезон подтипов; гриппа В; парагриппа; риновирусов; из микробной флоры: *M. pneumoniae*, *S. pneumoniae*, так как многие из них также способны приводить к развитию воспалительного процесса в бронхиолах. При этом возможны как моно-, так и ассоциированные варианты инфекции. Диагностическим критерием считалось неоднократное обнаружение идентичного агента инфекционной природы в сочетании с повышенным уровнем антител (АТ) ($\geq 1:160$), который может колебаться на протяжении длительных сроков наблюдения от 1:80 до 1:640 в зависимости от сроков возникновения хронического инфекционного процесса, наличия дополнительной острой инфекции и т.д. Частота выявления инфекционного процесса в глубоких отделах бронхиального дерева составила 66–74%. В фазу ремиссии этот показатель был достоверно ниже (рис. 2).

В стабильном периоде основой бактериального спектра были ведущие респираторные патогены: *S. pneumoniae* (53,6%), *H. influenzae* (21,4%) и их ассоциация (9,5%). Пневмококковый инфекционный процесс выявлен у 64–84% больных в период обострения; *H. influenzae* выявляли чаще всего в группе больных с выраженными obstructивными нарушениями. Инфекционный процесс, вызванный одновременно ассоциацией *S. pneumoniae* и *H. influenzae*, был достоверно значимым лишь в период обострения болезни.

Для оценки специфического гуморального иммунитета диагностически значимым был титр АТ $\geq 1:640$ или 4-кратная сероконверсия в динамике исследования. Повышенный уровень АТ к *S. pneumoniae* и *H. influenzae* сохранялся в периоде ремиссии на всем протяжении наблюдения, и средняя геометрическая титров была равна 1: 658 (рис. 3).

Показатели серологического исследования и их динамика соответствовали результатам микробиологического обследования. У 4/5 больных выявлены АТ к пневмококкам в обе фазы течения заболевания. АТ к *H. influenzae* в период активного воспалительного процесса определялись несколько реже (49,1%), чем к пневмококкам (77,8%), и наиболее низким уровень антигемофильных АТ был в стабильный период болезни (28%). Элиминация возбудителя

у части больных в фазу клинической ремиссии не отразилась на средних показателях обсемененности патологического материала пневмококками и гемофильной палочкой. В единичных случаях обнаруживали *Staphylococcus aureus* и дрожжеподобные грибы рода *Candida*. Концентрация всех представленных патогенов в исследуемом бронхиальном содержимом значительно превышала установленный диагностический титр, средняя геометрическая концентраций (СГК) составила 5,31 г/мл.

Таким образом, течение хронического воспалительного процесса у больных с ОБ характеризовалось высокой степенью участия в нем пневмококков и гемофильной палочки. Нами установлено, что даже в период клинической ремиссии сохранялась высокая частота выявления вирусных и бактериальных респираторных агентов, с чем сочетались диагностически значимые уровни сывороточных АТ к ним, что указывает на преимущественное этиологическое и патогенетическое значение адено- и РС-вирусов, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*.

Для оценки активности воспаления исследовали содержание МПО и ЭА в сыворотке крови и в ЖБАЛ больных в разные фазы болезни (обострение и ремиссия – рис. 4).

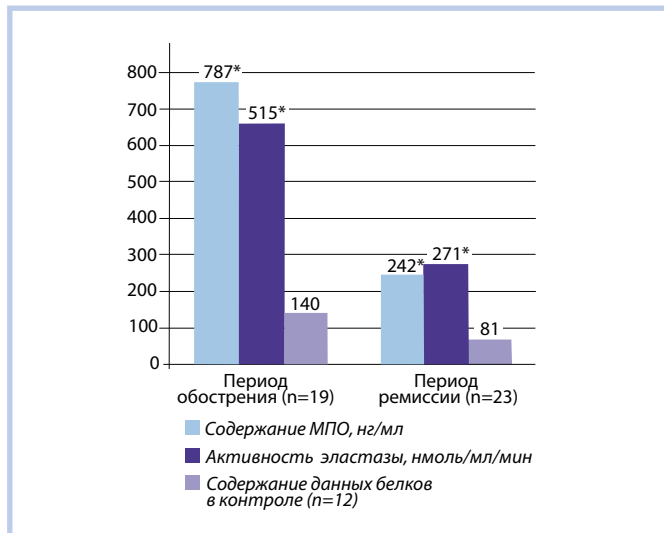


Рис. 4. Содержание МПО и эластазы в сыворотке крови в зависимости от фазы заболевания (n=42; M+SD); здесь и на рис. 5: * p<0,05 по сравнению с контрольной группой

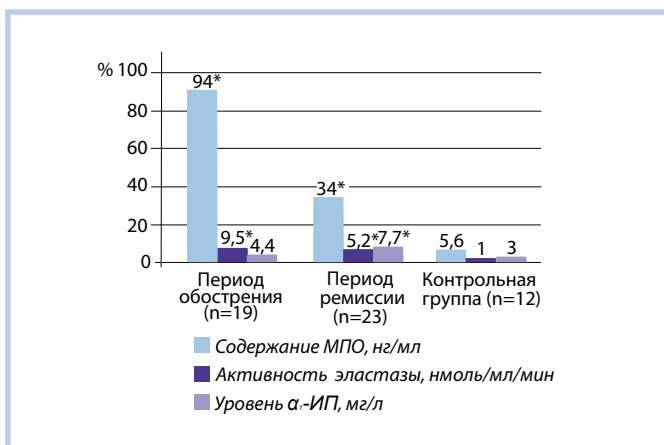


Рис. 5. Содержание МПО, эластазы и уровень α_1 -ИП в ЖБАЛ в зависимости от фазы заболевания (n=30; M+SD)

В сыворотке крови выявляли независимо от периода заболевания высокие уровни МПО и особенно эластазы, которые достоверно превышали ($p < 0,05$) показатели концентрации данных белков в сыворотке крови здоровых лиц.

У большинства (90%) обследованных в ЖБАЛ содержание МПО превышало среднее значение нормы в 2–4 раза; только в 10% случаев уровень МПО был в пределах нормы (рис. 5).

Повышение эластазной активности в ЖБАЛ выявлено в 94% случаев; лишь в 6% случаев этот показатель достоверно не отличался от контрольных значений у больных с данной патологией независимо от периода заболевания. Уровень α_1 -ИП достоверно повышался только в период клинической ремиссии.

Итак, полученные данные свидетельствовали об активном воспалительном процессе в дистальных отделах бронхиального дерева при ОБ у лиц подросткового и молодого возраста как в период обострения, так и в период ремиссии. Выявление высокой активности эластазы в ЖБАЛ и относительной недостаточности α_1 -ИП в период обострения подтвердили дисбаланс в системе протеазы/ингибиторы. Аналогичная зависимость выявлена нами и ранее у детей с ОБ [3]. Кроме того, характерной особенностью было повышение протеолитической активности МПО и НЭ в сыворотке крови у данной группы больных.

Высвобождение МПО и НЭ связано с наличием персистирующей вирусно-бактериальной инфекции периферических отделов бронхиального дерева, вызванной прежде всего адено- и РС-вирусами и пневмотропными бактериями — *S. pneumoniae*, *H. influenzae*. Установлена прямая корреляционная зависимость ($r=0,61$; $p \leq 0,05$) между содержанием МПО и степенью колонизации пневмотропными бактериями бронхиального содержимого исследуемых больных. Этот факт свидетельствовал о течении скомпенсированного инфекционного процесса в периоде клинической ремиссии. Клинически ОБ у лиц подросткового и молодого возраста характеризовался значительной степенью выраженности бронхиальной обструкции и волнообразным течением.

Относительная недостаточность ИП и возникающий при этом дисбаланс в системе протеазы/антипротеазы — не только важные характеристики интенсивности деструктивных процессов, протекавших в легочной ткани у этих больных, но одно из патогенетических звеньев развития тяжелых форм болезни.

Проведенные нами исследования и установленные факты доказывают необходимость изменения тактики борьбы с респираторными инфекциями и заключаются в контроле над системой иммунитета на всех этапах ведения пациентов — от профилактики до реабилитации. Выявление роли вирусно-бактериальных патогенов и иммунных механиз-

мов в формировании и поддержании хронического воспаления при ОБ у лиц подросткового и молодого возраста побуждает расширить подходы к лечению и целенаправленной профилактике, способствующей стабилизации клинических проявлений болезни.

Литература

1. Авдеева О. А., Авдеев С. Н., Чучалин А. Г. Современные представления об облитерирующем бронхiolите. Хронические обструктивные болезни легких / под ред. А. Г. Чучалина. — М.: Бином; СПб: Невский диалект, 1998. — С. 462–478.
2. Бойцова Е. В. Хронический бронхiolит у детей / В кн.: Хроническая обструктивная патология легких у взрослых и детей: руководство для врачей/под ред. А. Н. Кокосова. — СПб., 2003. — С. 289–308.
3. Мурыгина Г. Л., Суркова Е. А., Бойцова Е. В. и др. Нейтрофилы и дисбаланс протеазы/антипротеазы при хроническом бронхiolите у детей // Мед. иммунология. — 2002; 4 (1): 81–85.
4. Розина Н. Н., Ковалевская М. Н., Шмелев Е. И. и др. Возрастная эволюция хронических заболеваний легких: дети, подростки, взрослые / В кн.: Пульмонология детского возраста: проблемы и решения / под ред. Ю. Л. Мизерницкого, А. Д. Царегородского, вып. 3. — М., 2003. — С. 111–113.
5. Суркова Е. А., Булгакова Т. В., Сологуб Т. С. и др. Миелопероксидаза и лактоферрин у больных муковисцидозом // Мед. иммунология. — 2004; 6 (1–2): 67–74.
6. Черняев А. Л., Чучалин А. Г. Патологическая анатомия и классификация бронхiolитов // Пульмонология. — 2002; 2: 6–11.
7. Shapiro S. Proteolysis in the lung // Eur. Resp. J. — 2003; 44: 30–32.
8. Emboriadou M., Hatzistilianou M., Magnisali Ch et al. Human neutrophil elastase in RSV bronchiolitis // Ann. Clin. Lab. Sci. — 2007; 37 (1): 79–84.
9. Liu J., Chen Z. Neutrophil activation and protease imbalance in respiratory tract of infants with respiratory syncytial virus bronchiolitis // Zhonghua Yi za Zhi. — 2009; 17: 397–399.
10. Malloi J., Aquirre V., Espinosa V. Increased oxidative stress in children with infectious bronchiolitis obliterance // Allergol. Immunopathol. — 2011; 3.
11. King T. Bronchiolitis // Interstitial Lung disease (ed. Oliveri D., de Bois R. M.) // ER monograph 44. — 2000; 5: 244–266.
12. Yasuki K., Iiwasaki Y., Aoyama K et al. Neutrophil-mediated inflammation in respiratory syncytial virus bronchiolitis // Pediatr. int. — 2005; 47: 190–195.

OBLITERATING BRONCHIOLITIS OBLITERANCE AND YOUNG AGE: SOME ASPECTS OF INFECTIOUS INFLAMMATION

L. Kovaleva, Candidate of Medical Sciences; E. Surkova, Candidate of Biological Sciences; Professor T. Gembitskaya, MD

Acad. I.P. Pavlov Saint Petersburg State Medical University

The value of viral and bacterial pathogens and immune mechanisms (the role of neutrophils) in the development and maintenance of chronic inflammation was estimated in adolescent and young people with bronchiolitis obliterance.

Key words: bronchiolitis obliterance; viral and bacterial inflammation of bronchioles; the inflammatory markers myeloperoxidase, neutrophilic elastase, α_1 -proteinase inhibitor.