

**Л. К. Гавриков, Л. И. Прохорова, А. Н. Давыдова, Н. Ф. Шапошникова**

Кафедра педиатрии и неонатологии ФУВ ВолГМУ

## **ИЗУЧЕНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ ФОРМИРОВАНИЯ СОМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ С ПЕРИНАТАЛЬНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ МЕХАНИЗМОВ РЕГУЛЯЦИИ**

УДК 616-053.31

Оценивается влияние различных вредных перинатальных факторов на формирование хронической соматической патологии у детей и подростков. Ранняя диагностика патологии и диспансеризация детей, перенесших гипоксию и ишемию головного мозга, позволяют эффективнее предупреждать и лечить аллергодерматозы и бронхиальную астму, заболевания гастродуоденальной зоны и инфекции мочевыводящей системы, рецидивирующие заболевания респираторной системы на фоне персистирующей в организме ребенка вирусно-бактериальной инфекции.

*Ключевые слова:* перинатальные факторы, ишемия мозга, хроническая соматическая патология у детей.

**L. K. Gavricov, L. I. Prochorova, A. N. Davidova, N. F. Shaposhnicova**

## **STUDY OF CHARACTERISTICS OF SOMATIC PATHOLOGY IN CHILDREN WITH PERINATAL DISORDERS OF CEREBRAL MECHANISMS OF REGULATION**

We estimate the effect of various perinatal factors on the formation of chronic somatic pathology in children and adolescents. Early diagnosis of pathology and clinical examination of children who have suffered hypoxia and cerebral ischemia, can effectively prevent and treat allergodermatosis and bronchial asthma, gastroduodenal diseases and infection urinary, recurrent diseases of the respiratory system against the background of long-lasing viral and bacterial infections in the organism of the kid.

*Key words:* perinatal factors, cerebral ischemia, chronic children's somatic pathology.

Организм ребенка на его ранних этапах находится в огромной зависимости от окружающей среды. Смена среды обитания, изменение температурного режима, направления силы гравитации, газообмен организма с окружающей средой через легкие определяют повышенные требования к адаптационным возможностям ребенка.

Не случайно начальный период постнатального онтогенеза — 1-я неделя после рождения — определяется как первый и наиболее ответственный критический период индивидуального развития. К началу этого критического периода происходит генетически обусловленное созревание тех структур детского организма, которые обеспечивают новые специфические особенности физиологических функций и поведения в последующем возрастном периоде. В критические периоды организм ребенка обладает особо высокой чувствительностью к действию неблагоприятных для данного периода развития ребенка раздражителей (физических, биологических, социальных), особенно в случае незрелости отдельных структур и (или) функций (недоношенность, внутриутробная гипоксия и пр.), что может приводить к нарушению адаптации, развитию клинических проявлений дезадаптационного синдрома.

### **ЦЕЛЬ РАБОТЫ**

Изучение влияния неблагоприятных перинатальных факторов на формирование различных соматических заболеваний, как острых, так и хронических, у детей от раннего неонатального до пубертатного периода развития.

### **МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ**

В работе использованы результаты 10-летнего (1998—2009 гг.) изучения сотрудниками кафедры влияния перинатальной патологии, в первую очередь — хронической внутриутробной гипоксии и ишемии мозга, а также неблагоприятных материнских факторов на развитие хронических заболеваний у детей, таких как аллергодерматозы и бронхиальная астма, инфекция мочевой системы и гастродуоденальная патология, формирование статуса часто болеющего ребенка.

Обследованы 370 детей в возрасте от 1 года до 15 лет, в том числе 95 — с аллергическими заболеваниями (30 — с аллергодерматозами и 65 — с атопической бронхиальной астмой), 178 — с гастродуоденальной патологией, 35 — с инфекцией мочевой системы и 62 ребенка из группы часто болеющих (ЧБД) ОРВИ.

Обследование проводилось в специализированных отделениях ГДБ № 8 Волгограда, являющихся клинической базой кафедры, и в клиничко-диагностической лаборатории № 2 Волгограда (на амбулаторном этапе). Объем обследования и методики определялись существующими стандартами [7]. Перинатальный анамнез изучался по амбулаторным историям развития.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Становление и развитие иммунной системы служит основой возрастной устойчивости или подверженности детского организма определенным заболеваниям бактериальной, вирусной, грибковой, паразитарной природы, а также меняющихся с возрастом проявлений иммунопатологических реакций — от состояний иммунодефицита (ИДС) до аллергии.

Во время беременности устанавливаются сложные иммуногенетические взаимоотношения между организмом матери и плода, назначение которых состоит в обеспечении сосуществования двух разных организмов, так как половину антигенных белков ребенок наследует от отца. Иммунная система беременной проявляет известную толерантность по отношению к антигенам плода (то есть — отца), что в значительной мере обеспечивается наличием плацентарного барьера.

В процессе роста ребенка существуют определенные «критические» периоды развития иммунобиологической реактивности, когда на антигенные воздействия иммунная система дает неадекватный, или даже парадоксальный ответ: он может оказаться недостаточным для защиты, либо чрезмерным — гиперергическим (аллергическим).

*Первый критический период* — это период новорожденности: иммунитет имеет пассивный характер, собственная иммунная система находится в состоянии супрессии.

*Второй критический период* — 4—6 мес. жизни — характеризуется ослаблением пассивного гуморального иммунитета в связи с катаболизмом материнских антител. Сохраняется супрессорная направленность иммунных реакций. Проявляется недостаточность системы местного иммунитета.

*Третий критический период* — 2-й год жизни. Сохраняется первичный характер иммунного ответа на многие антигены (синтез IgM). Синтез антител субклассов IgG2 и IgG4 ограничен. Система местного иммунитета остается неразвитой, дети чувствительны к вирусным и микробным инфекциям, склонны к повторным вирусным и микробно-воспалительным заболеваниям органов дыхания, лор-органов.

*Четвертый критический период* — 6—7-й годы жизни. Плазматический уровень IgA еще не достигает окончательных значений. Содержание IgE в плазме крови отличается максимальным уровнем в сравнении с другими возрастными периодами. Дан-

ный период характеризуется нарастанием частоты атопических, иммунокомплексных, паразитарных заболеваний, проявлений поздних иммунодефицитов. Формируются многие хронические заболевания.

*Пятый критический период* — подростковый возраст. Секреция половых гормонов ведет к подавлению клеточного звена иммунитета и стимуляции его гуморального звена. Отмечается новый подъем частоты хронических воспалительных, а также аутоиммунных и лимфопролиферативных заболеваний [4].

Хроническая соматическая патология формируется у детей и подростков только при нарушенной активности иммунной системы — иммунодефицитном состоянии, или «иммунокомпрометированности» (функциональных нарушениях активности отдельных звеньев иммунного ответа при сохранении количественных параметров).

Когда дети болеют часто и тяжело при неизменных параметрах иммунограммы? В дошкольном возрасте — это, в основном, дети из группы часто болеющих ОРВИ и другими инфекциями дыхательной системы (группа ЧБД), в школьном возрасте — больные с хронической патологией мочевыводящей системы (МВС), желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), дыхательной системы, аллергией.

Дети группы ЧБД могут иметь первичные (наследственные, врожденные) ИДС, и эти ситуации нужно исключать путем иммунологического обследования. Приобретенные (вторичные) ИДС также могут возникать под влиянием тяжелых инфекций и интоксикаций, стрессовых воздействий. Но гораздо чаще дети группы ЧБД не иммунодефицитны, а иммунокомпрометированы, то есть не имеют стойких нарушений иммунного ответа, а лишь разбалансировку [4].

Дети группы ЧБД в нашем наблюдении имели в перинатальном анамнезе хроническую внутриутробную гипоксию в 80 % случаев (49 из 62 больных), ишемию мозга в родах — в 49 % случаев (35 из 62). При выявлении причин многократных респираторных заболеваний установлено наличие хронических очагов инфекции в носоглотке (тонзиллит, аденоидит, синуситы) у 1/3 пациентов аллергического фона — у 40 % больных, носительства персистирующей вирусной и бактериальной флоры в носоглотке — в 67 % случаев и дисбиоз кишечника — у 92 % пациентов. При иммунологическом обследовании — тяжелых иммунодефицитных состояний не обнаружено, но дисбаланс по отдельным заболеваниям иммунного ответа (чаще в звене фагоцитов) наблюдался у 73 % больных. Аллергия нередко лежит в основе частых респираторных заболеваний. Аллергические атопические (с наследуемой предрасположенностью) состояния сопровождаются наработкой гомоцитотропных АТ-ИГЕ и ИГГ4, вызывающих образование иммунных комплексов (ИК) и антигенов (АГ), фик-

сирующихся на поверхности клеток и запускающих аллергическое воспаление. У таких детей и вирусные антигены работают аналогично.

Патологически протекающая беременность, острые инфекционные заболевания, обострение хронических болезней и генитальная инфекция создают благоприятные условия для повышенной проницаемости фето-плацентарного барьера для аллергенов и способствуют ранней внутриутробной сенсибилизации [1].

В настоящее время наблюдается значительное увеличение частоты возникновения атопических реакций у детей раннего возраста. По результатам ряда современных исследований, процесс «омоложения» аллергических заболеваний во многом связан с негативным пренатальными воздействиями на развивающийся плод, особенно во втором и третьем триместре беременности. Осложнения беременности в поздние сроки повышают риск развития атопии у ребенка в 4,7 раза. Более того, у детей развитие аллергических реакций наиболее вероятно в случае наличия сочетанной патологии и бактериальной инфекции у матери [5].

В нашем наблюдении ретроспективного исследования был проведен анализ особенностей течения перинатального периода у 30 детей на первом году жизни. Эти дети были распределены на 2 группы.

Первую группу (основную) составили 13 детей перинатальной гипоксии, возникшей на фоне гестоза, угрозы прерывания беременности и оппортунистических инфекций во 2-й половине беременности.

Вторую группу (сравнения) составили 17 детей, перинатальное развитие которых соответствовало возрастной физиологической норме.

Частота встречаемости хотя бы одного хронического соматического заболевания у матерей к моменту рождения ребенка в группе сравнения была на 9,5 % выше, чем в основной и составляла 94,1 и 84,6 % соответственно. В основной группе преобладала патология желудочно-кишечного тракта и мочевыводящей системы (по 19,05 %), а также лор-органов (14,29 %). В контрольной группе преобладали заболевания лор-органов (24,14 %), желудочно-кишечного тракта (17,24 %), сердечно-сосудистой системы (17,2 %).

Таким образом, наиболее частые гипоксические состояния у плода наблюдались при наличии у женщин патологии лор-органов, желудочно-кишечного тракта и уро-генитального тракта.

Общий уровень инфицированности матерей оппортунистическими возбудителями составлял 92,3 и 70,6 % соответственно. В этиологической структуре преобладали цитомегаловирусы (ЦМВ) (46,15 и 35,29 %), герпес I, II типов (15,38 и 35,29 %), уреоплазмоз (30,77 и 17,65 %).

Отягощенный наследственный анамнез по аллергическим заболеваниям наблюдался в 2 раза чаще у детей основной группы, чем контрольной.

У большинства больных обеих групп дебют заболевания приходился на возраст 4—6 месяцев. 41,2 % детей из основной группы формировали атопический статус в возрасте до 1 года, из них 60 % имели тяжелое течение АД с повышенным уровнем IgE (от 78 до 127 МЕ/мл), остальные 40 % имели легкое и средне-тяжелое течение АД при нормальных показателях IgE (среднее значение IgE в этой группе составлял  $[26,7 \pm 3,5]$  МЕ/мл). В контрольной группе явления АД наблюдались у 38,4 %, из них тяжелые формы отмечались у 28,5 % с повышенным уровнем IgE (от 48 до 75 МЕ/мл); в 71,4 % имели место легкие и средне-тяжелые формы АД (уровень IgE не превышал допустимых и составлял в среднем  $[22,4 \pm 2,8]$  МЕ/мл) [5].

Таким образом, формирование атопического статуса у детей раннего возраста во многом детерминировано различными и часто встречаемыми осложнениями беременности. Это приводит, с одной стороны, к увеличению проницаемости фетоплацентарного барьера, в том числе для реагинов из крови матери к плоду, с другой — к развитию гипоксического стресса у развивающегося плода и формированию иммунологических нарушений и развитию различных проявлений атопии у ребенка в раннем возрасте.

В развитии респираторных форм аллергии у детей раннего возраста неблагоприятное течение беременности и родов у матери играет большую роль не только с позиции влияния на иммунную систему и формирование атопического статуса, но и позиций развития дисбаланса центральной нервной системы как следствия перинатальной ишемии мозга. Вегетативная дисфункция может лежать в основе гиперреактивности бронхов и способствовать раннему проявлению бронхообструктивного синдрома (БОС), что в сочетании с атопией приводит к развитию атопической бронхиальной астмы (АБА) [8]. При анализе перинатального анамнеза у 65 детей с АБА, развившейся в возрасте до 3 лет, ишемия мозга в раннем неонатальном периоде была выявлена в 83 % случаев (у 52 больных из 65), причем у 61 % пациентов (40 больных) она на первом году жизни послужила причиной формирования синдрома повышенной возбудимости в сочетании с гипертензионным синдромом (ГС) или гипертензионно-гидроцефальным синдромом (ГГС). Сочетание атопической наследственности и вегетативной дисфункции приводит к развитию более тяжелых форм АБА: из 65 детей до 3 лет с АБА у 52 детей, имевших ишемию мозга в перинатальном периоде, среднетяжелая и тяжелая АБА сформировалась у 43 (80 %), а у остальных 13 детей (без ишемии мозга) — лишь у 3 человек (30 %).

Как показывает динамическое наблюдение за детьми разных возрастных групп, имевших перинатальную гипоксию и ишемию мозга, вегетативная дисфункция сохраняется долгие годы особенно ярко, проявляя себя в препубертатном и пубер-

татном периодах. Изучение влияния ВД на течение заболеваний органов пищеварения показало высшую значимость нарушений нервной регуляции в развитии патологии ЖКТ [3].

В структуре заболеваний органов пищеварения у детей доминирует патология верхних отделов пищеварительного тракта. Пик распространенности данной патологии приходится на подростковый возраст. Доминирующими факторами, определяющими уровень здоровья и качество жизни подростков, являются особенности и направленность нейроэндокринных изменений, свойственных пре- и пубертатному периодам. Помимо регулярного дисбаланса у многих современных подростков в связи с малоподвижным образом жизни развивается гипокинетический синдром, в генезе которого лежат выраженные гомеостатические нарушения, связанные с дисфункцией центральных и местных механизмов регуляции. Наряду с уменьшением двигательной и мышечной активности эти процессы ведут к дисбалансу деятельности других органов и систем, в том числе органов пищеварения. Более того, морфофункциональные нарушения деятельности желудочно-кишечного тракта во многом являются следствием перинатальных поражений центральной нервной системы, дезадаптационного синдрома, что в дальнейшем увеличивает риск развития хронических заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки [2, 3, 6].

По материалам, полученным при обследовании 178 детей в возрасте от 10 до 17 лет, находившихся в гастроэнтерологическом отделении, у детей выявлены не только нарушения кислотообразования и моторной функции верхних отделов желудочно-кишечного тракта, но и вегетативные дисфункции. В связи с этим алгоритмы диагностики патологии были дополнены рН-мониторингом и оценкой вегетативного статуса пациентов, что позволило индивидуально подбирать как лекарственный препарат, так и его дозу [6].

Влияние перинатальных факторов изучалось и у детей с заболеваниями МВС — 62 больных. Установлена тесная взаимосвязь вегетативной дисфункции (как результата ишемии мозга в перинатальном периоде) и формирования пузырно-мочеточниково-лоханочных рефлюксов, выявленных у детей раннего возраста.

Перинатальная патология, в том числе и инфекционные болезни матери (как острые, так и хронические), отрицательно влияют на иммунный статус плода и новорожденного, способствуют инфицированию МВС.

Инфекции мочевой системы (ИМС) являются одним из наиболее распространенных заболеваний у детей. Среди больных с патологией мочевой системы частота микробно-воспалительных заболеваний составляет 75,6 %. ИМС определяют как состояние инфицирования мочевого тракта микрофлорой, кото-

рая вызывает его воспаление. Установлено, что большинство уропатогенных микроорганизмов, как например *E. coli*, обитает в кишечнике, перианальной области, а у женщин еще в преддверии влагалища и периуретральной области. При определенных условиях они могут подняться до мочевого пузыря и/или почек. Признано, что молочнокислые бактерии, коринебактерии, гарднерелла, б-гемолитические стрептококки и аэробы могут попасть в мочу из уретры или влагалища. Частота и тяжесть ИМС определяются балансом между локальными уроэпителиальными защитными механизмами и патогенностью уропатогенного микроорганизма, который у «иммунокомпromетированных» детей, перенесших ишемию мозга, наблюдается в 80 % случаев.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение влияния перинатальных негативных факторов на формирование соматической патологии у детей выявило их высокую значимость как в раннем детском возрасте, так и в более поздние периоды жизни ребенка. Оценка вегето-висцеральных и сосудистых нарушений, возникающих у плода и новорожденного, своевременная их коррекция на уровне клинического перинатального центра или родильного дома и отделения патологии новорожденных позволяют предупредить дальнейшую разбалансировку нервной, иммунной и эндокринной систем и развития хронической патологии у детей.

Своевременная диагностика атопии, персистирующей инфекции в носоглотке, мочевыводящей системе и ЖКТ, вегетативной дисфункции у детей, а также назначение соответствующей терапии (иммуномодулирующей, вегетотропной, элиминационной и т. д.) детям и подросткам, оценка эффективности проводимого лечения, разработка новых алгоритмов диагностики патологии и схем терапии являются научным направлением кафедры и в настоящее время.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Артемьев В. А.* // Сб. научных трудов. — Горький, 1988. — С. 81—85.
2. *Бельмер С. В., Хавкин А. И.* Гастроэнтерология детского возраста в 2 томах. — М.: ИД Медпрактика, 2003. — Т. 2. — 360 с.
3. *Вейн А. М.* Вегетативные расстройства. — М.: Медицинское информационное агенство, 2003. — 749 с.
4. *Вельтищев Ю. Е., Длин В. В.* // Развитие иммунной системы. Иммунная недостаточность у детей: Лекция для врачей. — М., 2005. — С. 78.
5. *Гавриков Л. К., Касьянова А. С., Хлынова Н. А.* Влияние перинатальной патологии на развитие атопического статуса у детей раннего возраста. — Волгоград, 2009.
6. *Давыдова А. Н.* // Бюллетень Волгоградского научного центра РАМН. — 2008. — № 2. — С. 41.
7. Медицинские стандарты (протоколы) диагностики и лечения больных с аллергическими заболеваниями и нарушением иммунной системы. — М., 2000. 120 с.
8. *Прохорова Л. И.* // О взаимосвязи гипоксически-травматического поражения ЦНС и бронхиальной астмы у детей. — М., 2002.