

Лекция

ПАТОГЕНЕЗ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ

Рывкин А.И., доктор медицинских наук*

Кафедра педиатрии ФДГПО ГОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия Росздрава»,
153012, Иваново, Ф. Энгельса, 8

РЕЗЮМЕ При обсуждении патогенеза пневмонии рассматривают следующие процессы: пути проникновения и распространения инфекции в легких; изменения общего и местного иммунитета; механизм развития дыхательной недостаточности, включающий расстройство процессов внешнего дыхания, приводящее к нарушению газового состава крови; гемодинамические и гемические сдвиги, нарушение утилизации кислорода тканями (тканевая гипоксия); формирование обменных и других функциональных изменений; развитие токсикоза и других осложнений.

Ключевые слова: дети, пневмония, механизмы развития.

* Ответственный за переписку (*corresponding author*): тел.: (4932) 32-98-40

Пневмония – острое инфекционно-воспалительное заболевание легочной паренхимы с вовлечением в процесс всех структурных элементов респираторных отделов легких. Выделяют четыре патогенетических механизма, с разной частотой обуславливающих развитие пневмонии:

- 1) аспирация секрета ротоглотки;
- 2) вдыхание аэрозоля, содержащего микроорганизмы;
- 3) гематогенное распространение микроорганизмов из внелегочного очага инфекции (имеет место при септических и внутриутробных пневмониях);
- 4) непосредственное распространение инфекции из соседних пораженных органов (например, при абсцессе печени).

Аспирация содержимого ротоглотки – основной путь инфицирования респираторных отделов легких, а значит, и основной патогенетический механизм развития пневмонии. В нормальных условиях ряд микроорганизмов, таких как *Streptococcus pneumoniae*, могут колонизировать ротоглотку, при этом нижние дыхательные пути остаются стерильными. Микроаспирация секрета ротоглотки – физиологический феномен, наблюдающийся у 70% здоровых лиц, преимущественно во время сна. Элиминацию инфицированного секрета из нижних дыхательных путей и их стерильность обеспечивают кашлевой

рефлекс, слаженный механизм мукоцилиарного клиренса, антибактериальная активность альвеолярных макрофагов и секреторных иммуноглобулинов. В случаях повреждения механизмов «самоочищения» трахеобронхиального дерева (например, при вирусной респираторной инфекции, когда нарушается функция ресничек эпителия бронхов и снижается фагоцитарная активность альвеолярных макрофагов) создаются благоприятные условия для развития патологического процесса.

Бактерии вызывают пневмонию, как правило, только тогда, когда они попадают в бронхи из верхних дыхательных путей в слизи, которая, с одной стороны, защищает микробы от бактериостатического и бактерицидного действия бронхиального секрета, с другой – благоприятствует их размножению. Вирусная инфекция, способствуя избыточной секреции слизи в носоглотке, обладающей к тому же пониженными бактерицидными свойствами, облегчает проникновение инфекции в нижние отделы дыхательных путей. Микробы адгезируются к эпителиальным клеткам (факторы адгезии – фибронектин и сиаловые кислоты, содержащиеся в щеточной кайме эпителиальных клеток), проникают в их цитоплазму, колонизируя эпителий. После разрушения эпителиальных клеток в очаг воспаления при-

Ryvkin A.I.

PATHOGENESIS OF EXTRAHOSPITAL PNEUMONIA IN CHILDREN

ABSTRACT Pneumonia pathogenesis is under discussion. The following processes are scrutinized: ways of infection penetrating and spreading in lungs; changes of general and local immunity; respiratory insufficiency development mechanism which includes external respiration processes' disorder which results in blood gas composition disturbance; hemodynamic and hemic deviations, oxygen tissue utilization disorder (tissue hypoxia); formation of metabolic and other functional changes; toxicosis development and other complications.

Key words: children, pneumonia, mechanism of development.

влекаются полиморфноядерные лейкоциты, моноциты, активируется каскад комплемента, что, в свою очередь, усиливает миграцию нейтрофилов.

Ингаляции микробного аэрозоля – менее частый путь развития пневмонии. Он играет основную роль при инфицировании нижних дыхательных путей облигатными возбудителями, например, *Legionella* spp. Еще меньшее значение имеет гематогенное (например, *Staphylococcus* spp.) и непосредственное распространение возбудителя из очага инфекции.

Факторами, формирующими предрасположенность к развитию пневмонии у детей раннего возраста, являются: недоношенность, тяжелая перинатальная патология (внутриутробная гипоксия, асфиксия, внутричерепная и спинальная родовая травма и др.), синдром рвоты и срыгивания, искусственное вскармливание, аномалии конституции, гипотрофия, врожденные пороки сердца, муковисцидоз, пороки развития легкого, различные наследственные иммунодефициты, гиповитаминозы. У детей школьного возраста основными фоновыми состояниями являются хронические очаги инфекции в ЛОР-органах, рецидивирующие и хронические бронхиты, а также курение (даже пассивное).

Фактором, непосредственно влияющим на возникновение пневмонии, является охлаждение либо другой стрессорный фактор. Подчеркнем, что подавляющее большинство внебольничных («домашних», «уличных») пневмоний – результат активации эндогенной флоры носоглотки.

Таким образом, развитие пневмонии зависит от действия различных факторов: вирулентности возбудителя, его свойств, состояния большого количества защитных факторов макроорганизма, которые могут быть как ситуационными, так и генетически обусловленными.

Пневмония – результат нарушения механизмов защиты трахеобронхиального дерева и (или) снижения резистентности макроорганизма, к которым относятся:

- нарушение или отсутствие кашлевого рефлекса;
- повреждение мукоцилиарного аппарата (нарушение и деструкция цилиарного эпителия);
- нарушение фагоцитоза и бактерицидных свойств альвеолярных макрофагов;
- отек легких и застойные легкие;
- скопление секрета в дыхательных путях (бронхиальная обструкция).

Начальные воспалительные изменения в легких при пневмонии обнаруживают преимущественно в респираторных бронхиолах. Это объясняется тем, что именно в этом месте происходит скопление попавших в легкие микробов вследствие наличия ампулообразного расширения бронхиол, отсутствия реснитчатого цилиндрического эпителия и менее развитой мышечной ткани. Инфекционный агент,

распространяясь за пределы респираторных бронхиол, вызывает воспалительные изменения в ткани легких. При кашле и чихании инфицированный выпот из очага воспаления попадает в крупные бронхи, а затем, распространяясь в другие респираторные бронхиолы, обуславливает появление новых очагов воспаления, то есть распространение инфекции в легких может происходить бронхогенно.

При ограничении распространения инфекции воспалительной реакцией в непосредственной близости от респираторных бронхиол развивается очаговая пневмония. В случае распространения бактерий и отечной жидкости через поры альвеол в пределах одного сегмента и закупорки инфицированного слизью сегментарного бронха возникает сегментарная пневмония (как правило, на фоне ателектаза), а при более бурном распространении инфицированной отечной жидкости в пределах доли легкого – долевая (крупозная) пневмония.

У детей раннего возраста патологический процесс, как правило, носит сегментарный характер с локализацией во II сегменте правого легкого или в IV–VI, IX–X сегментах с обеих сторон. У детей старшего возраста чаще поражаются II, VI, X сегменты справа и VI, VIII, IX, X слева.

В основе развития затяжной пневмонии лежит нарушение лизиса фибрина внутри полостей альвеол, что связано, прежде всего, с недостатком эластаз, секретируемых нейтрофилами в очаге острого воспаления. Это может быть обусловлено снижением числа нейтрофилов, чаще у иммуносупрессивных больных. Кроме того, причиной нарушения лизиса фибрина может быть макрофагальная недостаточность, связанная с неоднородностью концентрации возбудителя в альвеолах при остром воспалении и приводящая к персистенции бактерий. Высвобождение протеолитических ферментов и эластаз из бактерий и клеток воспаленной ткани оказывает действие на легочную ткань, приводя к ее деструкции.

Характерной чертой пневмонии у детей является раннее вовлечение в патологический процесс регионарных лимфатических узлов (бронхопульмональных, бифуркационных, паратрахеальных).

В пик пневмонии ведущими звеньями патогенеза являются:

- пневмонический токсикоз;
- синдром респираторной дисфункции;
- сердечно-сосудистые расстройства;
- синдром метаболических нарушений и функциональных расстройств.

Выраженность каждого из синдромов и их сочетаемость у каждого заболевшего различна, что также зависит от массы причин.

Инфекционный токсикоз рассматривают как неспецифическую реакцию на инфекционный агент, в основе которой лежит генерализованное поражение терминального сосудистого русла с расстройством обмена веществ (водно-электролитного, энергетического баланса и кислотно-основного состояния), с клиническими признаками поражения почти всех органов и систем на фоне обязательных неврологических расстройств. Благодаря сходной антигенной структуре токсины действуют как антиметаболиты, что приводит к нарушению обмена в клетках сосудистого эндотелия, обладающего «универсальными» рецепторами, чувствительными как к эндотоксину, так и к вирусам (рецептором респираторных вирусов в тканях, по П.Н. Киселеву, является нейраминавая кислота). Сосудистый эндотелий повреждается за счет как непосредственного воздействия вирусов и бактериальных токсинов, так и иммунных и воспалительных реакций. Повреждение сосудистой стенки ведет к высвобождению из тканей скопившихся лейкоцитов и тромбоцитов, лизосомальных ферментов, пирогенов, кининов, адреналина, а также к активации свертывающей и фибринолитической систем крови. Одновременно происходят существенные сдвиги в обмене простагландинов, тромбоксанов и простациклинов, повышается проницаемость сосудистой стенки, изменяются реологические свойства крови, запускается процесс внутрисосудистого тромбообразования. Параллельно усиливается функциональная активность гипоталамус-гипофиз-надпочечниковой и симпатикоадреналовой систем. Гиперсимпатикотония и повышенный уровень катехоламинов вызывают спазм периферических сосудов, который наслаивается на интракапиллярные изменения.

Далее развиваются экстракапиллярные изменения, патология интерстиция и клеточных мембран при одновременном увеличении гидрофильности коллагена, усилении перекисного окисления липидов. Совокупность упомянутых факторов сопровождается тканевой гипоксией, явлениями трансминерализации (пассивное движение ионов через мембрану клеток по градиенту концентрации) и другими метаболическими расстройствами, в результате еще глубже повреждаются ЦНС и другие органы, может возникнуть шок.

Пневмония как патологическое состояние проявляется следующими синдромами респираторной дисфункции:

- уменьшением объема функционирующей легочной ткани – синдромом потери альвеол;
- ограничением способности легких изменять объем – рестрикцией;
- нарушением способности альвеоло-капиллярной мембраны к переносу газов (кислорода и углекислоты) – диффузионными расстройствами;

- изменением эластических свойств легочной ткани, а именно снижением легочного комплаенса;
- повышением спонтанных респираторных усилий;
- нарушением бронхиальной проводимости преимущественно на уровне мелких бронхов.

Рестриктивные нарушения при пневмонии – изменения эластичности (растяжимости) легких ввиду выключения из дыхания пораженных отделов (гиперемия, стаз крови в капиллярах, экссудация в альвеолы, интерстициальный отек, дефицит сурфактанта).

Обструктивные изменения связаны с увеличением сопротивления току воздуха в дыхательных путях из-за отека стенки бронхиол и бронхов, выделения воспалительного экссудата в просвет бронхов.

Вентиляционная недостаточность вследствие рестриктивных и обструктивных нарушений при пневмонии усугубляется дискоординацией работы дыхательной мускулатуры вследствие расстройства деятельности дыхательного центра. Выраженность этих изменений зависит от возраста ребенка, массивности поражения, преморбидного фона, сопутствующих заболеваний и состояний, этиологии пневмонии.

Диффузионно-распределительная недостаточность связана с нарушениями распределения. В альвеолы за единицу времени поступает достаточное количество воздуха, распределяющегося по легким неравномерно (некоторые альвеолы гипервентилируются, другие гиповентилируются), что обусловлено различиями в условиях вентиляции разных участков легких при пневмонии, вздутием легких и наличием участков ателектазов, а также изменениями диффузии газов через альвеолярную стенку (поражение эпителия альвеол, дефицит сурфактанта). Диффузионные расстройства при пневмонии развиваются рано, но у большинства больных они выражены нерезко.

В результате нарушения вентиляционной и диффузионно-распределительной функций развивается дыхательная недостаточность – состояние организма, при котором либо легкие не обеспечивают поддержание нормального газового состава крови, либо последнее достигается за счет ненормальной работы аппарата внешнего дыхания, приводящей к снижению функциональных возможностей организма.

Следствием увеличения аэродинамического сопротивления в дыхательных путях, уменьшения растяжимости легких и грудной клетки, нарушения работы дыхательного центра являются расстройства механики дыхания, увеличение энергозатрат организма на вентиляцию.

Важное значение в патогенезе гипоксии у больных пневмонией имеют гемические расстройства. Утилизация кислорода в легких, транспорт его к тканям, транспорт углекислоты из тканей в легкие являются важнейшими функциями эритроцитов. При легком течении пневмонии у больных без сопутству-

ющих заболеваний количество эритроцитов и ретикулоцитов в периферической крови, суточный эритропоэз, длительность жизни эритроцитов находятся в пределах возрастных норм. При тяжелом течении у 40–50% больных в остром периоде заболевания отмечается микро- или макроцитарная анемия, связанная с некоторым сокращением длительности жизни эритроцитов и одновременным снижением компенсаторной способности костного мозга, неадекватные степени анемии количество ретикулоцитов в периферической крови и суточный эритропоэз. Причинами снижения темпов эритропоэза и усиления гемолиза являются токсикоз, ацидоз, полигиповитаминоз, чрезмерная активация перекисного окисления липидов.

При пневмонии у детей раннего возраста наблюдаются и некоторые функциональные изменения эритроцитов: уменьшение активности карбоангидразы и каталазы, АТФазы, глутатион-редуктазы, количества АТФ, восстановленного глутатиона, калия, некоторых микроэлементов (меди, кобальта, марганца и др.), повышение содержания молочной кислоты, натрия, фетального гемоглобина крови, активности гексокиназы, никотинаминовых коферментов, альдолазы, ацетилхолинэстеразы, уровня 2,3-дифосфоглицерата. Выраженность этих изменений максимальна при тяжелом течении пневмонии с выраженным токсикозом и гипоксией. Таким образом, если при легком течении пневмонии транспортная функция эритроцитов активизируется, то при тяжелом она может и снижаться вследствие метаболических особенностей эритрона.

Нарушение газообмена на начальных стадиях пневмонии компенсируется организмом в основном за счет следующих реакций (симптомы защиты):

- одышки, которая приводит к увеличению минутного объема дыхания;
- усиления сердечной деятельности – тахикардии, а отсюда – увеличения минутного объема, сердечного выброса и возрастания скорости кровотока, что сопровождается временным улучшением газообмена;
- изменения периферической циркуляции: в ответ на гиперкапнию и гипоксемию происходит спазм периферических сосудов, способствуя повышению артериального давления и возрастанию скорости кровотока;
- активизации транспортной функции эритроцитов;
- почечного механизма компенсации – активизации аммионогенеза и ацидогенеза, выделения анионов угольной кислоты.

Компенсаторные реакции имеют особенности у детей и при тяжелых пневмониях быстро истощаются. У больных раннего возраста практически отсутствует возможность увеличивать глубину дыхания и ударный объем сердца, а потому компенсация у них возможна только за счет одышки и тахикардии.

Изменения сердечно-сосудистой системы у больных пневмонией обусловлены как нарушением деятельности ЦНС, так и дыхательной недостаточностью, полнокровием легких, токсикозом. Схематично патогенез поражений сердечно-сосудистой системы при пневмонии описывают так: токсикоз и дыхательная недостаточность \Rightarrow спазм артериол малого круга кровообращения \Rightarrow легочная гипертензия и повышенная нагрузка на правый отдел сердца \Rightarrow снижение сократительной способности миокарда \Rightarrow нарушение периферической гемодинамики, расстройство микроциркуляции. При тяжелых пневмониях возникает энергетически-динамическая недостаточность миокарда (синдром Хегглина), дегенеративные изменения в мышце сердца и сосудах, повышение проницаемости капилляров, различные расстройства сосудистого тонуса. Патологическая импульсация из очага поражения и гипоксемия приводят к спазму артериол малого круга кровообращения, легочной гипертензии, что увеличивает нагрузку на правый отдел сердца. Наряду с этим полнокровие в легких, воспалительный отек, снижение венозного оттока, изменения объема и реологических свойств циркулирующей крови, ацидоз, полигиповитаминоз также способствуют развитию расстройств сердечно-сосудистой системы. У детей первого месяца жизни при повышенном давлении в малом круге кровообращения могут открываться анатомические внутрилегочные шунты, овальное окно, артериальный проток. Чем тяжелее протекает пневмония, тем чаще у детей развивается сердечно-сосудистая недостаточность (максимально часто в грудном возрасте) с обменно-дистрофическими изменениями сердца, иногда и миокардитом (5–6%).

В развитии патологического процесса при пневмонии велика значимость нарушений капиллярного кровообращения. Микроциркуляторное ложе является морфологической основой, где непосредственно происходят обеспечение органов и тканей питательными веществами и удаление из них продуктов их метаболизма. Оно специфично для каждого органа.

Существует зависимость между строением капиллярного русла, особенностями тока крови по капиллярам и функционированием органа. У детей с пневмонией на пике токсикоза обнаруживается неравномерность калибра сосудов, констрикция артериол и расширение венул, уменьшение количества функционирующих капилляров, агрегация эритроцитов в венулах и капиллярах. Важность дисциркуляторных расстройств в патогенезе пневмонии подтверждается преимущественной локализацией очагов воспаления в нижнезадних отделах легких, частотой кардиоваскулярного синдрома. Именно нарушениями микроциркуляции во многом обусловлено возникновение тканевой гипоксии, расстройств кислотно-основного состояния.

У большинства больных выявляются разнонаправленные сдвиги со стороны свертывающей и противосвертывающей систем. У одних это склонность к предтромботическому состоянию (повышенная плотность сгустка, задержка начала фибринолиза и его депрессии), а у других – к гипокоагуляции с повышением активности фибринолиза.

Гипоксия, аспирация, деятельность грамотрицательных бактерий способствуют снижению уровня сурфактанта в легких и возникновению вторичных гиалиновых мембран.

Кислородная недостаточность, развивающаяся при пневмонии, прежде всего отражается на работе ЦНС. У ребенка в разгар пневмонии возникает дисфункция вегетативного отдела нервной системы с преобладанием симпатического. В период выхода из токсикоза доминируют уже холинергические реакции.

При пневмонии у детей наблюдаются изменения со стороны других функциональных систем:

- пищеварительной (снижение активности ферментов пищеварительных соков, нарушение моторики желудочно-кишечного тракта, у детей раннего возраста – частое развитие метеоризма, дисбактериоза, парентеральной диспепсии),
- эндокринной (повышение секреции глюкокортикоидов, катехоламинов, вазопрессина),
- выделительной (фазовые изменения фильтрационной, реабсорбционной и секреторной функций почек, снижение мочевинообразовательной и дезаминирующей функций печени и др.),
- иммунной (повышение в крови показателей неспецифической иммунной защиты – титра комплемента, пропердина, лизоцима, бактерицидной способности крови, фагоцитарной активности нейтрофилов, а также уровня иммуноглобулинов

M, G, количества В-лимфоцитов). При деструктивных пневмониях нередко обнаруживается дефект иммунитета – низкий уровень иммуноглобулинов, Т-лимфоцитов и др.

Закономерно нарушаются и обменные процессы:

- кислотно-основное состояние (развивается ацидоз, носящий характер либо метаболического, либо смешанного респираторно-метаболического с уменьшением мощности буферных оснований, накоплением недоокисленных продуктов),
- водно-солевой обмен (появляется задержка в организме жидкости, хлоридов, гипокалиемия и др., но у новорожденных и грудных детей обычно имеется обезвоживание),
- белковый обмен (имеет место диспротеинемия с гипоальбуминемией и повышением уровня α_1 - и β -глобулинов, увеличение содержания аммиака, аминокислот, мочевины в крови и др.),
- углеводный обмен (наблюдаются патологические сахарные кривые, при тяжелых пневмониях – гипогликемия),
- липидный обмен (появляется гипохолестеринемия, повышение уровня общих липидов крови на фоне уменьшения содержания фосфолипидов и др.),
- пигментный обмен (усиливается уробилиногенурия и др.).

Характер и выраженность нарушений разных видов обмена и функции различных органов зависят от тяжести пневмонии, периода заболевания, степени дыхательной недостаточности, преморбидного фона, возраста больного, причем многие из упомянутых изменений являются защитными, компенсаторными. В частности, к таким реакциям следует отнести повышение секреции глюкокортикоидов, вазопрессина, альдостерона, изменение иммунологической реактивности, гемодинамики и др.

ЛИТЕРАТУРА

1. Блохин Б.М., Стешин В.Ю. Острые пневмонии // Заболевания органов дыхания у детей / под ред. Б.М. Блохина. – М.: МЕДПРАКТИКА-М, 2007. – С. 241–274.
2. Аряев Н.Л. и др. Детская пульмонология. – Киев: Здоров'я, 2005. – 608 с.
3. Детская пульмонология / под ред. проф. А.И. Рывкина, Н.С. Побединской. – Иваново, 2007. – С. 172–280.
4. Острые пневмонии у детей: монография / В.К. Таточенко, А.М. Федоров, М.В. Краснов и др. / под ред. В.К. Таточенко. – Чебоксары: Изд-во Чуваш. ун-та, 1994. – 324 с.
5. Пневмонии детей / под ред. С.Ю. Каганова и Ю.Е. Вельтищева. – М.: Медицина, 1985. – 304 с.
6. Синопальников А.И. Внебольничная пневмония // Внебольничные инфекции дыхательных путей: руководство для врачей. – М.: Премьер МТ, Наш Город, 2007. – С. 295–333.
7. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Страчунский Л.С. Пневмония. – М.: Медицинское информационное агентство, 2006. – 464 с.
8. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Чернеховская Н.Е. Пневмония. – М.: Экономика и информатика, 2002. – 480 с.
9. Шамсиев С.Ш., Шабалов Н.П. Острые пневмонии у детей раннего возраста. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 1986. – 318 с.
10. Hyponatremia in pediatric community-acquired pneumonia / M. Don, M. Valerio, M. Canciani // *Pediatr. Nephrol.* – 2008. – Vol. 23 (12). – P. 2247–2253.
11. Pneumonia and other respiratory infection // *Pediatr. Clin. North. Am.*, – 2009. – Vol. 56 (1). – P. 135–156.

Поступила 24.06.2009 г.