

КОМПЛЕКС КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ СИМПТОМОВ ПРИ РЕКУРРЕНТНЫХ ОБСТРУКТИВНЫХ БРОНХИТАХ НА ФОНЕ ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ

Е.И. Юлиш, С.И. Вакуленко

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького
Областной клинический специализированный дом ребенка «Малютка»

Резюме. Под наблюдением находилось 117 детей первых четырех лет жизни, страдающих рекуррентным обструктивным бронхитом. Была определена частота инфицирования внутриклеточными патогенами детей с рекуррентным обструктивным бронхитом. В работе дана сравнительная характеристика особенностей клинического течения, уровня IgE, IL-1, IL-2, IL-4, IL-10, изучена активность интерферонотенеза в зависимости от инфицированности.

Ключевые слова: обструктивный бронхит, внутриклеточная инфекция, дети.

Вступление

Высокий уровень распространенности острых респираторных инфекций среди детей — важная социальная проблема, решение которой является одной из основных задач здравоохранения в педиатрии.

Известно, что дети, часто болеющие острыми респираторными инфекционными заболеваниями, составляют группы риска по развитию острых бронхитов, бронхиолитов, формированию рецидивирующих бронхитов, включая обструктивные формы, и хронической бронхолегочной патологии. Самой распространенной формой поражений дыхательных путей, особенно среди детей в возрасте 1–3 лет, являются бронхиты [2]. Заболеваемость бронхитами, по данным ряда авторов, в популяции колеблется от 15% до 50% и существенно повышается (до 50–90%) у детей, часто болеющих ОРЗ, особенно в экологически неблагоприятных регионах [5].

В ходе многочисленных исследований [1,4,5] установлено, что рецидивирующие заболевания органов дыхания у детей с обратимой обструкцией бронхов (рекуррентный обструктивный бронхит) относятся к ранним диагностическим критериям бронхиальной астмы (БА). Поздняя диагностика БА является причиной несвоевременного начала адекватной терапии и риска ухудшения течения заболевания. Этому способствует и несовершенство статистического учета бронхолегочных заболеваний у детей, в частности бронхитов. Данная группа больных не состоит на диспансерном учете и активно не наблюдается [4]. Можно предположить, что в развитии хронического воспалительного процесса в бронхах, обуславливающего их гиперчувствительность и гиперреактивность с формированием рецидивирующего бронхообструктивного синдрома, участвуют не только аллергические, но и другие механизмы. В частности, персистирующая хроническая инфекция, а не только аллергия, может являться триггером гиперреактивности бронхов с формированием рецидивирующей бронхообструкции [1–3,6,7,9,11–13].

Известно, что инфекционные агенты, действуя через неспецифические механизмы, даже у ранее здоровых, изначально без предрасположенности к аллергии лиц, создают в респираторном тракте условия для формирования гиперреактивности бронхов, а в случаях персистирующего, хронического течения инфекционного процесса — ее закрепления и развития обструктивных болезней легких [1,10].

Целью настоящего исследования явилось повышение эффективности лечения и профилактики развития рекуррентных форм обструктивного бронхита (ОБ) у детей раннего возраста путем разработки методов его дифференцированной терапии на основании изучения влияния персистирующих внутриклеточных инфекций на формирование и течение бронхообструкций. Учитывая данные литературы о роли *Chlamidophila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Herpes simplex 1/2*, *Cytomegalovirus*, *Virus Epstein Barr* как этиологических факторов в формировании бронхолегочной патологии [1–3,6,7,9,11–13], проведено исследование их влияния на возникновение рекуррентных обструктивных бронхитов (РОБ) у детей раннего возраста, характера возникающего инфекционного процесса, оценки динамики показателей сенсибилизации (уровень IgE, эозинофилов), а также изменений цитокинового и интерферонового статуса (ИФН- α , ИФН- γ , IL-1, IL-2, IL-4, IL-10), клинического течения заболевания и катамнеза при проведении дифференцированных методов этиотропной и патогенетической терапии.

Материал и методы исследования

Для верификации персистирующих инфекций на фоне РОБ исследовались ДНК инфекционных агентов в мазке из зева (*Chlamidophila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Herpes simplex 1/2*, *Cytomegalovirus*, *Virus Epstein Barr*) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Метод иммуноферментного анализа (ИФА) использовали для выявления специфических IgG к исследуемым инфекционным агентам. Для оценки степени сенсибилизации больных РОБ и риска рецидивов бронхообструкции учитывали уровни эозинофилии периферической крови, общего IgE. Уровень общего IgE, интерфероновый статус и уровень интерлейкинов определялись методом ИФА. Общеклиническое обследование проводилось в период бронхиальной обструкции до иррадикации внутриклеточных инфекционных агентов и через 6 месяцев после проведенной специфической этиопатогенетической терапии. Исследование инфицированности внутриклеточными агентами, определение общего IgE, цитокинового статуса проводилось до и через 3 месяца после проведения специфической этиотропной терапии.

Под наблюдением находились 117 детей в возрасте от 6 месяцев до 4 лет с клиническими проявлениями рекуррентного обструктивного бронхита (количество эпизодов 3 и более в год).

Результаты исследований и их обсуждение

В результате исследования установлено, что 85 (72,6%) пациентов были инфицированы внутриклеточными агентами, они составили I группу. У 60 (77,9%) инфицированных определено активное течение инфекционного процесса: в мазке из зева обнаружены ДНК исследуемых инфекционных агентов, в крови — высокий уровень специфических IgG. Эти дети составили группу Ia, а остальные 25 инфицированных детей, у которых наблюдалось латентное течение (выявлены только низкие уровни специфических IgG) — группу Ib. Не инфицированные дети составили II группу — 32 (27,4%) больных.

Исследование этиологии инфекционного процесса, осложнившегося РОБ, показало, что у 68 (80%) из общего количества инфицированных детей обструктивный бронхит был ассоциирован с вирусами *Herpes simplex 1/2*, *Cytomegalovirus*, *Virus Epstein Barr*, в 13 (15,3%) случаях имела место вирусно-микоплазменная ассоциация и у 4 (4,7%) детей — вируснохламидийная ассоциация. Причем среди пациентов группы Ia у 51 (85%) ребенка выявлено активное течение герпесвирусных инфекций, у 6 (10%) детей — вирусно-микоплазменная ассоциация и у 3 (5%) пациентов — вирусно-хламидийная инфекция. Среди пациентов группы Ib у 17 (68%) детей установлено латентное течение герпесвирусных инфекций, у 8 (32%) — вирусно-микоплазменная ассоциация.

Обращает на себя внимание отягощенный аллергоанамнез, более выраженный у инфицированных детей с латентным течением инфекционного процесса. У 18 (72%) детей группы Ib имели место проявления атопического дерматита, в то время как в группе с активным течением инфекции атопический дерматит наблюдался у 20 (33,3%) детей, а в группе неинфицированных — у 9 (28,1%) детей.

В клинической картине острого периода заболевания у пациентов I группы симптомы интоксикации были слабо выражены, отмечалась бледность кожных покровов, субфебрильная лихорадка, гепатоспленомегалия, сухой мучительный кашель. Интоксикация в остром периоде у детей II группы была более выраженной и проявлялась преимущественно фебрильной лихорадкой на фоне выраженного нарушения общего состояния, обусловленного, прежде всего, малопродуктивным кашлем. Наблюдались существенные различия физикальных данных у инфицированных и не инфицированных детей. При аускультации в легких преобладало обилие влажных хрипов у инфицированных детей, в то время как у неинфицированных выслушивались преимущественно сухие, свистящие хрипы.

Все дети с ОБ получали ингаляции b2-агонистов короткого действия и ингаляционные глюкокортикостероиды.

Учитывая различный спектр возбудителей хронического воспалительного процесса в бронхах, связанного с персистенцией герпесвирусов, микоплазм и хламидий, нами предпринята попытка проведения дифференцированного подхода к этиотропной терапии.

Принимая во внимание данные литературы о чувствительности микоплазменной и хламидийной инфекции к макролидам при активном течении инфекции у детей с РОБ, в лечении 15% пациентов группы Ia был использован Фромилид в комплексе с Флавозидом (у детей с вирусно-микоплазменной и вирусно-хламидийной ассоциацией). Фромилид назначался из расчета 15 мг/кг в 2 приема. Длительность курса — 14 дней, повторный курс (протяженностью 7 дней) проводился через 4 недели. Детям с острым течением герпесвирусной инфекции, с вирусно-микоплазменной и вирусно-хламидийной ассоциацией назначали Флавозид. Это противовирусный препарат многопланового действия. С одной стороны, он угнетает репликацию ВПГ I и ВПГ II типов, ВЭБ и ЦМВ (действуя на клетки, инфицированные вирусами, и имеющую повышенную активность вирусиндуцированных киназ), с другой — стимулирует синтез эндогенных интерферонов. Имеет антиоксидантную активность, предотвращает накопление продуктов перекисного окисления липидов и тем самым ингибирует течение свободнорадикальных процессов. Препарат назначили по следующей схеме: детям с момента рождения и до одного года — по 0,5 мл 2 раза в день; детям от 1-го до двух лет — по 1 мл 2 раза в день; пациентам от 2-х до 4-х лет: с первого по третий день — по 1,5 мл 2 раза в день и с 4-го дня — по 3 мл 2 раза в день. Курс терапии составлял два месяца.

Пациентам с латентным течением инфекционного процесса (группа Ib) назначался Флавозид с целью иммуномодуляции и стимуляции синтеза эндогенных интерферонов.

Клинический эффект в момент лечения рецидива ОБ был практически одинаковым в группе с активным течением и в группе с латентным течением. У детей с герпесвирусными заболеваниями, получающих Флавозид, явления интоксикации исчезали на первые и вторые сутки от начала лечения. У детей с вирусно-микоплазменной и вирусно-хламидийной инфекциями, получавших Флавозид и Фромилид, признаки интоксикации исчезали уже на вторые сутки от начала лечения. Ликвидация бронхиальной обструкции в группе Ia происходила на третьи сутки от начала лечения, в группе с латентным течением инфекции — на вторые. Для сравнения: при стандартной терапии бронхиальной обструкции в группе II (неинфицированные дети) признаки бронхообструкции уменьшались к четвертому дню лечения.

Контроль показателей проводили до начала лечения, через 3, 6 и 12 месяцев после лечения.

Показатели лейкограммы у детей с РОБ до и после лечения (M±m)

Таблица 1

Группа	Показатель	Лейкоциты (%)	Лимфоциты (%)	Эозинофилы (%)	Сегменто-ядерные (%)	СОЭ (мм/час)
		Ia (n=60)	до	10,8±0,41	45,15±1,78	5,85±0,45
	после	7,35±0,15	56,8±1,18	2,28±0,2	26,65±1,82	6,9±0,35
Ib (n=25)	до	7,95±0,27*	51,8±1,42*	8,25±3,28*	32,72±1,7*	8,12±1*
	после	6,91±0,13*	55,4±1,48*	2,64±0,27*	34,36±1,32*	5,84±0,38*
II (n=32)	до	7,27±0,19*	47,9±1,79*	3,75±0,33*	36,06±1,52*	7,63±0,55*
	после	6,53±0,11*	53,69±1,1*	2,25±0,24*	34,81±1,13*	6,06±0,35*
Здоровые (n=25)		6,75±0,15	45,32±2,7	0,88±0,18	39,96±2,54	6,6±0,47

Примечание: * — различия между группами в зависимости от инфицированности и активности инфекции статистически достоверны (p<0,05); # — различия между группами до и после лечения статистически достоверны (p<0,05).

Таблица 2

Уровень сывороточных интерферонов и IgE у детей с РОБ до и после лечения (M±m)

Группа детей		IgE (МЕ/мл)	ИФН-γ (пг/мл)	ИФН-α6 (пг/мл)
Ia (n=60)	до	20,66±2,5	290,76±13,6	5,54±0,31
	после	10,49±0,99	136,85±6,24	14,79±0,64
Iб (n=25)	до	53,31±10,65*	331,02±22,89*	8,88±0,85*
	после	11,80±2,24 [‡]	160,67±13,56 [‡]	15,45±1,02 [‡]
II (n=32)	до	13,06±1,62*	158,85±9,61*	19,63±1,81*
	после	9,13±0,98 [‡]	158,63±11,25 [‡]	22,46±1,44 [‡]
Здоровые (n=25)		8,76±0,91	38,04±1,9	28,9±1,98

Примечание: * — различия между группами в зависимости от инфицированности и активности инфекции статистически достоверны (p<0,05); # — различия между группами до и после лечения статистически достоверны (p<0,05).

При оценке лейкоцитарной формулы (табл.1) в остром периоде заболевания количество лейкоцитов (10,8±0,41 Г/л) и сегментоядерных нейтрофилов (39,93±1,75%) было выше у детей из группы с активным течением инфекции. В этой же группе были достоверно выше показатели СОЭ (15,78±0,86 мм/час). Относительное количество лимфоцитов (51,8±1,42%) было выше у детей с латентным течением инфекционного процесса. Во всех группах наблюдалась склонность к эозинофилии, но более высокие показатели были зарегистрированы в группе с латентным течением инфекционного процесса (8,25±3,28%). При повторном исследовании периферической крови отмечено достоверное уменьшение количества эозинофилов во всех группах, достоверное снижение лейкоцитов, сегментоядерных нейтрофилов и увеличение количества лимфоцитов у детей с активным течением инфекции.

Анализируя данные таблицы 2, следует отметить, что если показатель маркера аллергии IgE у детей с активным течением инфекции и у не инфицированных больных (с предрасположенностью к аллергии) был примерно одинаково повышен (20,66±2,5 и 13,06±1,62 МЕ/мл соответственно), то в случаях с латентным (персистирующим) течением инфекции его уровень многократно превышал как норму, так и значения пациентов других групп (53,31±10,65 МЕ/мл). На наш взгляд, хронический воспалительный процесс в бронхах, обусловленный повреждающим воздействием персистирующих инфекций на их клеточные структуры, способствует формированию повышенной реактивности бронхиального дерева с развитием местного иммунного воспаления. Причем низкие уровни ИФН-α, как при активном (5,54±0,31 пг/мл), так и при латентном течении (8,88±0,85 пг/мл) рассматриваемых внутриклеточных патогенов, способствуют хронизации инфекции и вероятности рецидивов бронхообструкции. Содержание в сыворотке крови ИФН-γ у детей с РОБ всех групп в несколько раз превышало показатели здоровых детей: в группе с активным течением инфекции — 290,76±13,6 пг/мл, у детей с латентным течением инфекции — 331,02±22,89 пг/мл, у неинфицированных — 158,85±9,61 пг/мл. Высокий уровень продукции ИФН-γ обычно ассоциируется с иммунным ответом против внутриклеточных патогенов. Физиологические эффекты ИФН-γ направлены как на поддержание неспецифического воспаления, так и на регуляцию адаптивного иммунного ответа. После дифференцированной этиотропной патогенетической терапии при повторном исследовании этих показателей было отмечено увеличение уровня ИФН-α у инфицированных детей и снижение уровня ИФН-γ. В группе не инфицированных детей (II) показатели ИФН-α остались практически на том же уровне. Было также зарегистрировано снижение уровня IgE у пациентов групп Ia (10,49±0,99 МЕ/мл) и Ib (11,80±2,24 МЕ/мл).

Уровень провоспалительных цитокинов IL-1 и IL-2 среди инфицированных детей был достоверно выше (261,39±79,51 и 261,35±58,39 соответственно в группе с активным течением инфекционного процесса; 188,06±44,34 и 240,73±43,54 соответственно в группе с латентным течением инфекции), чем у неинфицированных — 47,79±10,51 и 74,48±13,38 соответственно. Причем у детей с активным течением инфекционного процесса эти показатели были достоверно выше почти в 2 раза, чем у детей с латентным течением инфекции. После лечения данные показатели у инфицированных детей снизились в 2 раза, но не достигли аналогичных показателей у здоровых детей (14,61±12,11 и 14,6±7,53 соответственно). Полученные данные позволяют предположить зависимость выработки этих цитокинов от инфицированности внутриклеточными агентами и увеличение их секреции у детей с активно протекающим инфекционным процессом. Продукция IL-4 в группах инфицированных детей (52,22±18,87 — в группе Ia и 44,65±9,4 — в группе Ib) также достоверно превышала показатели неинфицированных (10,23±1,28) и контрольной группы (9,7±1,87) в 4–5 раз. Синтез IL-10 в группах инфицированных и не инфицированных детей не претерпевал выраженных изменений. На наш взгляд, установленные показатели способствуют поддержанию воспалительного процесса и могут провоцировать его хронизацию.

Катамнестическое наблюдение в течение 18 месяцев за детьми всех групп исследования показало полное отсутствие рецидивов ОБ у 85% (51) детей и снижение частоты ОРВИ у 90% (54) детей в группе Ia. В группе Ib рецидивы ОБ отсутствовали у 17 (68 %) детей, снижение частоты ОРВИ наблюдалось у 21 (84%) пациента. Частота бронхообструкций и ОРВИ у детей из группы II осталась на прежнем уровне.

Выводы

Хронический воспалительный процесс в бронхах, связанный с повреждающим воздействием персистирующих инфекций на клеточные структуры, способствует формированию гиперреактивности бронхиального дерева с развитием местного иммунного воспаления. Причем низкие уровни ИФН-α, как при активном, так и при латентном течении рассматриваемых внутриклеточных патогенов, способствуют хронизации инфекции и вероятности рецидивов бронхообструкции. Таким образом, персистирующая инфекция, в частности герпесвирусная, хламидийная, микоплазменная, может определять бронхообструктивный синдром у детей раннего возраста, в том числе рецидивы ОБ, и являться фоном к развитию БА. Направленная дифференцированная этиопатогенетическая терапия позволяет, с одной стороны, купировать инфекционный процесс, с другой — уменьшить воспалительные изменения в бронхах и предупредить формирование хронической гиперреактивности в бронхиальной системе.

ЛІТЕРАТУРА

1. Волосовець О. П. Лікування і діагностика бронхообструктивного синдрому у дітей, асоційованого з атипичними збудниками / О. П. Волосовець, М. П. Прохорова // Інфекційні хвороби. – 2002. – № – С. 23–27.
2. Евсюкова И. И. Актуальные проблемы диагностики и лечения внутриутробной хламидийной инфекции / И. И. Евсюкова, Л. И. Королева // Педиатрия. – 2003. – № 2. – С. 82–87.
3. Исаков В. А. Герпесвирусная инфекция человека / В. А. Исаков, Е. И. Архипова, Д. В. Исаков. – М. : СпецЛит, 2006, – 304 с.
4. К вопросу о распространенности бронхиальной астмы / Лютина Е. И., Курилова Т. Н., Манеров Ф. К. [и др.] // Пульмонология. – 2003. – № 6. – С. 62–67.
5. Коганов С. Ю. Современные проблемы пульмонологии детского возраста / С. Ю. Коганов // Рос. вестн. перинат. и педиатрии. – 2003. – № 3. – С. 9–16.
6. Крамарев С. А. Герпесвирусные инфекции у детей / С. А. Крамарев // *Medicus Amicus*. – 2003. – № 4. – С. 13.
7. Марушко Ю. В. Клінічна характеристика та особливості діагностики захворювань, спричинених *Chlamidophila pneumoniae* у дітей / Ю. В. Марушко, Д. Г. Десятник, Т. В. Марушко // ПАГ. – 2003. – № 4. – С. 51–55.
8. Одинец Ю. В. Современные аспекты диагностики и лечения бронхолегочной патологии у детей / Ю. В. Одинец, И. Н. Поддубная // *Врачеб. практика*. – 2004. – № 1. – С. 11–18.
9. Охотникова И. М. Значение внутриутробной вирусной инфекции в органной патологии детей грудного возраста / И. М. Охотникова, В. А. Агейкин, Л. С. Лазовская // *Мед. научн. и учебн.-метод. журн.* – 2001. – № 5. – С. 81–87.
10. Скворцов В. В. Цитомегаловирусная инфекция в клинике внутренних болезней / В. В. Скворцов, Р. Г. Мязин, Д. Н. Емельянов // *Лечащий Врач*. – 2004. – № 9 – С. 9–10.
11. Цитомегаловирусная инфекция у детей раннего возраста : рук-во для врачей / Коровина Н. А., Заплатников А. Л., Чебуркин А. В., Захарова И. Н. – М., 2001. – 63 с.
12. Юлиш Е. И. Врожденные и приобретенные TORCH-инфекции у детей / Е. И. Юлиш, А. П. Волосовец. – Донецк : Регина, 2005. – 216 с.
13. Barlett J. G. Management of Respiratory Tract Infections / J. G. Barlett // *Philadelphia*. – 2001. – P. 142–165.

КОМПЛЕКС КЛІНІЧНИХ ТА ЛАБОРАТОРНИХ СИМПТОМІВ ПРИ РЕКУРЕНТНИХ ОБСТРУКТИВНИХ БРОНХІТАХ НА ТЛІ ПЕРСИСТУЮЧОЇ ІНФЕКЦІЇ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ. ЕФЕКТИВНІСТЬ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОЇ ТЕРАПІЇ

Е.І. Юлиш, С.І. Вакулєнко.

Резюме. Під спостереженням знаходилося 117 дітей перших чотирьох років життя, що страждають на рекурентний обструктивний бронхіт. Визначена частота інфікування внутрішньоклітинними патогенами дітей з рекурентним обструктивним бронхітом. У роботі дана порівняльна характеристика особливостей клінічного перебігу, рівня IgE, IL-1, IL-2, IL-4, IL-10, вивчена активність інтерферогенезу залежно від інфікованості.

Ключові слова: обструктивний бронхіт, внутрішньоклітинна інфекція, діти.

THE COMPLEX CLINICO-LABORATORY SYMPTOMS OF THE RECURRENT OBSTRUCTIVE BRONCHITIS WITH INTRACELLULAR PATHOGENES IN INFANTS. AN EFFICACY OF THE DIFFERENTIATED THERAPY

E.I. Yulish, S.I. Vakulenko

Summary. 117 four years children, suffering from obstructive bronchitis, were under supervision. Frequency of infecting with intracellular pathogens was determined for these children. Manifestation of the disease, level of IgE, IL-1, IL-2, IL-4, IL-10 are compared in the research. Genesis of interferon according to infecting is studied.

Key words: obstructive bronchitis, intracellular infections, children.