

УДК 616.233–002–053.2–097

Ф.А. ФочукБуковинська державна медична академія
м. Чернівці**КЛІНІКО-ІМУНОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ
ФЕБРИЛЬНИХ НАПАДІВ БРОНХІАЛЬНОЇ
АСТМИ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ****Ключові слова:** бронхіальна астма,
діти раннього віку.**Резюме.** Проведено комплексне клініко-імунологічне обстеження 79 дітей віком від одного до трьох років із фебрильними нападами бронхіальної астми. Показано, що за клінічною картиною (підвищення температури та тяжкість загального стану дитини при поступленні до стаціонару) напади бронхіальної астми у дітей раннього віку, викликані вірусною чи бактеріальною інфекцією, суттєво не відрізнялися. Вивчено діагностичну цінність та прогностичну значимість додаткових параклінічних тестів (ЦХК спонтанного НСТ-тесту нейтрофільних лейкоцитів крові та рівня С-реактивного білка) експрес-діагностики бактеріальної природи запалення в дітей з нападами бронхіальної астми. Пропонуються тести як додаткові критерії застосування антибактеріальних препаратів при фебрильних нападах бронхіальної астми в дітей.**Вступ**

Бронхіальну астму розглядають як хронічне запальне захворювання дихальних шляхів алергічного характеру [4]. При взаємодії з алергеном активується складний каскад імунологічних реакцій із переключенням імунної відповіді за Th-2 типом з виділенням регулюючих інтерлейкінів 4,5 (IL); стимуляцією В-лімфоцитів та гіперпродукцією імуноглобуліну E (Ig E) [7]. Відбувається зв'язування алергену, активація плазматичних клітин з наступною секрецією біологічно активних речовин: гістаміну, серотоніну, брадикініну, які викликають у слизовій бронхів гіперсекрецію, набряк та бронхоспазм. Стимулюються еозинофільні лейкоцити крові, які мігрують у слизову оболонку бронхів, підтримують запалення та виділяють ряд катіонних білків, викликаючи її ураження [7]. Згідно з рекомендаціями "Міжнародної угоди з діагностики та лікування бронхіальної астми" (1995) одним з важливих факторів провокації нападів бронхіальної астми у дітей виступає вірусна інфекція. Вірусний агент безпосередньо пошкоджує слизову оболонку бронхів та запускає імунологічний каскад з активацією еозинофільних гранулоцитів крові. Одним з ключових регуляторів імунологічної відповіді є інтерлейкін-4, який безпосередньо активує Т і В-ліфоцити крові, збільшує продукцію імуноглобуліну E та G1.

Бактеріальна інфекція також може провокувати напади бронхіальної астми, активуючи імунологічний механізм знешкодження інфекційного агента [10]. У результаті, в організмі посилюється синтез та збільшується в сироватці крові рівень

"гострофазових реактантів", системи, найпершою реагує на мікроорганізм або вірус [11]. Крім цього, відбувається активація нейтрофільних лейкоцитів крові, міграція їх у слизову оболонку бронхів та її пошкодження [10]. У таких випадках для проведення ефективного лікування поряд з дезобструктивною терапією виникає потреба у використанні антибактеріальних засобів.

У літературі немає чітких критеріїв клінічної відмінності між нападами бронхіальної астми, викликаними вірусною та бактеріальною інфекціями, відсутні раціональні підходи щодо антибактеріальної терапії при фебрильних нападах бронхіальної астми у дітей раннього віку.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Вивчити клініко-імунологічні особливості фебрильних нападів бронхіальної астми в дітей раннього віку для обґрунтування антибіотикотерапії.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Обстежено 79 дітей віком від одного до трьох років з фебрильними нападами бронхіальної астми, що проходили лікування в пульмонологічному відділенні ОДКЛ м. Чернівці впродовж 2000–2001 рр. Для вирішення клінічного завдання створено дві групи порівняння. Основним критерієм формування груп була верифікація інфекційного фактора. Вірусний агент визначали за допомогою реакції непрямой імунофлуоресценції мазка з носоглотки [12]. Бактеріальну природу провокуючого фактора визначали, використовуючи сукупність ознак інфекційно-запального синдрому

з обов'язковим цитологічним та бактеріологічним дослідженням харкотиння [13]. Першу, основну клінічну групу склали 52 дитини з нападом бронхіальної астми викликаним бактеріальною інфекцією. У групу порівняння ввійшло 27 дітей з нападом бронхіальної астми, вірусної інфекції. За віком та статевим складом групи порівняння не відрізнялися. Так, хлопчиків у першій групі було 80%, у другій 71% ($p > 0,05$), середній вік дітей у першій групі склав $2,6 \pm 0,2$, у другій $2,4 \pm 0,2$ року ($p > 0,05$). За соціальними, матеріально-побутовими показниками та місцем проживання сім'ї дітей груп порівняння також не різнилися. Тяжкість загального стану дітей при поступленні оцінювали за бальною констеляційною шкалою клінічних симптомів, де величину ознаки оцінювали від 0 до 2 балів. Вона включала в себе: колір шкірних покривів, наявність респіраторних розладів, температуру тіла, активність дитини, участь у грі [14]. При сумі 7 балів та менше стан дитини вважався тяжким, 8-9 балів-середнього ступеня тяжкості, 10 балів стан дитини вважався легкого ступеня тяжкості.

У дітей проведено комплекс загальноклінічних та спеціальних методів параклінічного та рентгенологічного обстежень, та імунологічне дослідження крові (тест нейтрофільних гранулоцитів крові з тетразолієм нітросинім (НСТ) у спонтанному варіанті [15] в модифікації [2] із визначенням цитохімічного коефіцієнта за методом Astaldi G., Verga L. (1957); визначення інтерлейкіну-4 (ООО "Протеиновый контур" Росія) та С-реактивного білка (ООО "Имтек" Росія) в сироватці крові за допомогою твердофазового імуноферментного аналізу з пероксидазою хрому. Математична обробка результатів дослідження проводилася за допомогою пакета програм "Biostat 3.1" із застосуванням методів варіаційної статистики, відмінність отриманих величин вивчалася за допомогою t-критерію Стьюдента та T-критерію Мана-Уїтні [5]. Для оцінки діагностичної цінності тестів використано клініко-епідеміологічні методи з визначенням показників чутливості, специфічності, передбачуваності, та статистичною оцінкою їх значущості [6].

ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

При поступленні в стаціонар тяжкість загального стану дітей першої групи за констеляційною бальною шкалою становила $4,4 \pm 0,1$ бала, в дітей з групи порівняння $5,0 \pm 0,2$ бала ($p < 0,02$). Діагностична цінність виявлення бактеріальної інфекції при сумі значень констеляційної бальної шкали менша або рівна 5 балам становить: чутливість (Se) – 80,1%, специфічність (Sp) – 21%, прогностична цінність позитивного та негативного результату

тагів PV+, PV-) – 60,9% та 50,5% відповідно. Низька специфічність тесту зумовлена великою кількістю хибно позитивних результатів. У дітей з першої групи загальний стан при поступленні був тяжчий.

Враховуючи, що одним з критеріїв запально-інфекційного процесу є підвищення температури [1], проводилося її визначення у дітей груп спостереження. При порівнянні простежувалася тенденція до підвищення температури в дітей першої групи. Так, при поступленні температура тіла в дітей з нападом бронхіальної астми викликаного бактеріальною інфекцією становить $37,8 \pm 0,1^\circ \text{C}$, у дітей з нападом бронхіальної астми спровокованим вірусною інфекцією – $37,4 \pm 0,1^\circ \text{C}$ ($p < 0,01$). Діагностична цінність виявлення бактеріальної інфекції при підвищенні температури тіла більше $37,2^\circ \text{C}$ становить: (Se) – 80,1%, (Sp) – 45%, PV(+) – 70,3%, PV(-) – 50,6% відповідно. Низька специфічність даного тесту пояснюється великою кількістю хибно позитивних результатів. Тенденція до підвищення температури при бактеріальному запаленні можливо зумовлена особливостями дії ендотоксину бактерій на терморегуляційний центр хворої дитини [1].

Підсумовуючи вищевказані результати, можна дійти висновку, що, використовуючи при поступленні дитини на стаціонарне лікування лише констеляційну бальну шкалу оцінки тяжкості загального стану та підвищення температури, важко розрізнити природу запалення. Виникає потреба у використанні додаткових параклінічних критеріїв, які давали б змогу провести диференціацію та призначити адекватне лікування. При інфекційно-запальному процесі в крові підвищується рівень білків "гострої фази". Особливу увагу дослідників привертає С-реактивний білок (CRP), який активно взаємодіє з інфекційним агентом у перші 12 годин, його рівень у сироватці крові може значно підвищуватися [11]. При проведенні аналізу середніх значень рівня С-реактивного білка в сироватці крові в дітей досліджуваних груп суттєвих відмінностей не виявлено. Але відмічено, що при підвищенні рівня С-реактивного білка в сироватці крові більше 40 мг/л , підтверджується бактеріальна природа провокуючого фактора. Діагностична цінність виявлення бактеріальної інфекції при цьому становить: чутливість – 90,1%, специфічність – 50%, прогностична цінність позитивного та негативного результатів – 51% та 11% відповідно. При достатній чутливості, тест володіє низькою специфічністю за рахунок великої кількості хибно позитивних результатів. На нашу думку, це пояснюється зміненою імунною реактивністю дитини, хворої на бронхіальну астму, про що повідомляється в роботах інших авторів [3]. За да-

ними літератури, основними клітинами-ефекторами, що знешкоджують бактеріальну інфекцію, є нейтрофільні гранулоцити крові. Важливу роль у цьому процесі відіграють кисневозалежні механізми [1].

Беручи до уваги здатність НСТ-тесту гранулоцитів крові виступати індикатором антигенного навантаження в організмі, було вивчено показники оксидазної мікробіцидності нейтрофільних лейкоцитів крові за даними спонтанного тесту з тетразолієм нітросинім, з вирахуванням цитохімічного коефіцієнта (ЦХК) [15]. Виявлено вірогідне підвищення ЦХК спонтанного НСТ-тесту нейтрофільних гранулоцитів крові. Так, у першій групі показник склав $0,28 \pm 0,02$ ум.од., в групі порівняння $0,21 \pm 0,02$ ($p < 0,05$). Діагностична цінність виявлення бактеріальної природи запалення при фебрильних нападах бронхіальної астми у дітей раннього віку при значенні ЦХК 0,21 ум.од. і більше становить: (Se) 70,3%, (Sp) 62%, PV(+) – 76,5%, PV(-) – 48,4% відповідно. Ймовірність підвищення цитохімічного коефіцієнта спонтанного НСТ-тесту нейтрофільних гранулоцитів крові при бактеріальній природі запалення в 1,84 раза вища, ніж при небактеріальній LR(+) – 1,84, LR(-) – 0,48 відповідно.

Проаналізувавши одержані результати, можна констатувати, що жоден із запропонованих тестів не володіє високою специфічністю. Доцільним у даному випадку є послідовне проведення комплексу обстежень з урахуванням результатів попереднього тесту: визначення рівня С-реактивного білка в сироватці крові та значення ЦХК – спонтанного тесту нейтрофільних гранулоцитів крові з тетразолієм нітросинім. Ймовірність підтвердження бактеріальної природи запалення зростає [6].

Отже, беручи до уваги достатню чутливість та зростання специфічності при послідовному призначенні вивчених параклінічних тестів, можна використовувати їх для первинного скринінгу бактеріальної інфекції при поступленні дитини з фебрильним нападом бронхіальної астми на стаціонарне лікування та в якості додаткових критеріїв призначення антибактеріальної терапії.

Ми пропонуємо використовувати сукупність ознак, що дозволить підвищити ймовірність діагностування природи інфекційного агента при нападі бронхіальної астми в дітей раннього віку.

Відмічено, при вірусній інфекції у дітей напад бронхіальної астми супроводжується вірогідним підвищенням рівня інтерлейкіну-4 в сироватці крові, що збігається з даними літератури [12]. Так, у першій групі рівень інтерлейкіну-4 становить 270 пкг/мл, у групі порівняння – 2125 пкг/мл

($p_1 < 0,05$). Діагностична цінність виявлення небактеріальної природи запалення, спровокованого вірусною інфекцією, при значенні ІЛ-4 760 пкг/мл і більше становить: Se – 70,5%, Sp – 80,7%, PV(+) – 80,5%, PV(-) – 20,2% відповідно. Ймовірність виявлення вірусної інфекції при підвищенні в сироватці крові інтерлейкіну-4 в 6 разів вища, ніж виявлення бактеріальної інфекції LR(+)–6, LR(-)–0,21 відповідно.

Враховуючи достатню специфічність та чутливість визначення рівня ІЛ-4 у сироватці крові, можна рекомендувати запропонований тест як додатковий критерій для скринінгу вірусної інфекції при фебрильних нападах бронхіальної астми в дітей раннього віку та як критерій, що дозволяє не включати в лікування антибактеріальні засоби.

Висновок

Лише за підвищенням температури та оцінкою тяжкості загального стану дитини при поступленні в клініку розрізнити природу чинника, що спровокував фебрильний напад бронхіальної астми у дітей раннього віку досить важко. Для підвищення ефективності діагностики природи запалення та призначення раціональної терапії необхідно використовувати сукупність апробованих діагностичних критеріїв.

Література. 1. Дж. К. Формен, Дейл М. М. Руководство по иммунофармакологии. М.: Медицина, 1998. 581 с. 2. Климов В. В., Кошовкина Т. В. Тест восстановления нитросинего тетразолия, стимулированный пирогеналом // Лаб. дело. – 1982. – №10. – С.48–49. 3. Мостовой Ю. М. Антибиотикотерапия бронхиальной астмы // Український пульмонолог. ж. – 2000. – №2. – Додаток. – С.37–43. 4. Пыжкий В. И. Атопические болезни. М.: Медицина, 1999. 450 с. 5. Стептон Гланц. Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1999. – 459 с. 6. Флетчер Р, Флетчер С, Вагнер Э. Клиническая эпидемиология основы доказательной медицины. М.: Медиа Сфера, 1998. – 347 с. 7. Dahindem C. A. Mediators and cytokines in allergic disease // Pediatr. Pulmonol. 1997 Suppl. 16. – P.130–133. 8. Lorente F, Laffond E, Moreno E, Davila I. Viral infection and asthma: immunologic mechanisms // Allergol. Immunopathol(Madr). – 2001. – May-June; 29(3). – P.126–133. 9. Sarafino Edward P., Dillon Josef M. Delationships among respiratory infections triggers of attacks and asthma severity in children // J. Asthma. – 1998. – №6. – P.497–504. 10. Oehling A. Bacterial infection as an important triggering factor in bronchial asthma // J. Investing. Allergol. Clin. Immunol. 1999 9(1). – P.6–13. 11. de Maat MP, Kluff C. Determinants of C-reactive protein concentration in blood // Ital. Heart J. – 2001. – Mar; 2(3). – P.189–195. 12. Johnston S.L., Pattemore Ph.K, et al. Community study of role of viral infection in exacerbations of asthma in 9–11 year old children // BMJ. 1995.310: P.1225–1229 (May 13). 13. Fahad A. Al-Eidan, James C. McElnay, M.G. Scott et al. Use of a treatment protocol in the management of community-acquired lower respiratory tract infection. Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2000) 45, Pp.387–394. 14. Grossman M. Pediatric Emergency Medicine. London. 1991. – P.733. 15. Park B.H., Fikring S.M., Smithwick E.M. Infection and nitrobluetetrasolium reduction by neutrophils – a diagnostic aid // Lancet. – 1968. – Vol.11. N.7567. – P.532–534.

**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ
ОСОБЕННОСТИ ФЕБРИЛЬНЫХ ПРИСТУПОВ
БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ
РАННЕГО ВОЗРАСТА****Ф.А. Фочук**

Резюме. Проведено комплексное клинико-иммунологическое обследование 79 детей раннего возраста с фебрильными приступами бронхиальной астмы. Показано, что за клинической картиной (повышение температуры тела и тяжесть общего состояния ребенка при поступлении в стационар) приступы бронхиальной астмы на фоне бактериальной или вирусной инфекций существенно не отличались. Изучено диагностическую ценность и прогностическую значимость дополнительных параклинических тестов (значение ЦХК спонтанного НСТ-теста нейтрофильных гранулоцитов крови и определение уровня С-реактивного белка в сыворотке крови) экспресс-диагностики бактериальной природы воспаления у детей с приступами бронхиальной астмы. Изученные тесты предлагаются как дополнительные критерии назначения антибактериальных препаратов при фебрильных приступах бронхиальной астмы у детей.

Ключевые слова: бронхиальная астма, дети раннего возраста.

**CLINICO-IMMUNOLOGIC SPECIFIC
CHARACTERISTICS OF FEBRILE ATTACKS
OF BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN
OF EARLY AGE****F. A. Fochuk**

Abstract. A complex clinico-immunologic examination of 79 early age children with febrile attacks of bronchial asthma has been carried out. It was demonstrated according to the clinical presentation (a rise in the temperature and the severity of general state of a child on admission) attacks of bronchial asthma in children of early age against a background of a viral or bacterial infection did not differ considerably. The diagnostic value and prognostic significance of supplementary paraclinical tests (the assessment of the cytochemical coefficient (CCC) of the spontaneous nitrobluetetrasolium reduction-test (NBT-test) of the blood neutrophilic leukocytes and the determination of the C-reactive protein level) of the express diagnosis of the bacterial nature of an inflammation in children with attacks of bronchial asthma were studied. The proposed tests are recommended as additional criteria for prescribing of antibacterial drugs in case of febrile attacks of bronchial asthma in children.

Key words: bronchial asthma, children of early age.

Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)*Clin. and experim. pathol. - 2002. - Vol.1, №1. - P.51-54**Надійшла до редакції 10.07.2002*