УДК: 616.914-06:616.5-002.36]-053.2-037

О.В. Прокопів,

Н.М. Прикуда

Українська військово-медична академія, м.Київ

ПРОГНОЗУВАННЯ РОЗВИТКУ ФЛЕГМОНОЗНИХ УРАЖЕНЬ ШКІРИ ТА ПІДЛЕГЛИХ М'ЯКИХ ТКАНИН ПРИ ВІТРЯНІЙ ВІСПІ У ДІТЕЙ

Ключові слова: *вітряна віспа, бактерійні ускладнення, цитокіни, фагоцитоз, діти*

Резюме. *У статті наведені результати обстеження 45 дітей, хворих на вітряну віспу, що супроводжувалась бактерійними ураженнями шкіри та підлеглих м'яких тканин. Розроблена на основі дискримінантного покрокового аналізу багатофакторна модель дає змогу з високою точністю прогнозувати розвиток флегмонозних уражень шкіри та підлеглих м'яких тканин у дітей, хворих на вітряну віспу.*

Вступ

На сьогоднішній день вітряна віспа залишається однією із найбільш розповсюджених висококонтагіозних інфекційних хвороб дитячого віку з повітряно-краплинним механізмом передачі збудника [1]. Дані клініко-епідеміологічних спостережень останніх років свідчать не лише про зростання рівня захворюваності на вітряну віспу [2], а й почастішання тяжких та ускладнених варіантів перебігу хвороби [3, 4]. З-поміж ускладнень вітряної віспи привертають увагу бактерійні, що розвиваються внаслідок проникнення патогенних або умовно-патогенних бактерій через пошкоджені вітрянковими елементами ділянки шкіри та слизових оболонок [5-7].

За даними сучасних літературних джерел бактерійні ураження шкіри і підлеглих м'яких тканих є найбільш поширеними ускладненнями вітряної віспи у дітей і за частотою розвитку поступаються лише неврологічним ускладненням. На їх частку припадає 8-59% усіх госпіталізованих із вітряною віспою хворих [8-10], а летальність при бактерійних ускладненнях вітряної віспи сягає 12% [11]. У Франції показник госпіталізації дітей з бактерійними ураженнями шкіри, що розвиваються на тлі вітряної віспи становить 7,5 на 100 тис. випадків хвороби, частота розвитку флегмонозних уражень шкіри - 3,7 на 100 тис. дітей [12].

Неухильна тенденція щодо почастішання тяжких та ускладнених форм вітряної віспи на тлі стабільно високих показників захворюваності упродовж останніх років визначає необхідність вивчення імунопатогенетичних механізмів розвитку бактерійних ускладнень вітряної віспи шляхом розроблення нових лабораторних критеріїв їх прогнозування.

Мета дослідження

Вивчити найбільш інформативні лабораторні критерії прогнозування розвитку бактерійних ускладнень у дітей, хворих на вітряну віспу.

© О.В. Прокопів, Н.М. Прикуда, 2016

Матеріал і методи

Робота базується на результатах клінічних спостережень, даних цілеспрямовано проведених лабораторних та інших допоміжних методів досліджень, проведених у 45 хворих на вітряну віспу дітей із бактерійними ускладненнями, що супроводжувалися ураженням шкіри, підлеглих м'яких тканих та слизових оболонок, віком від 5 місяців до 14 років. Ці хворі знаходилися на стаціонарному лікуванні у Львівській обласній інфекційній клінічній лікарні (ЛОІКЛ) та/або хірургічному відділенні міської дитячої клінічної лікарні (МДКЛ) упродовж 2006-2012 років. Піодермію діагностовано у 11 хворих, поодинокі підшкірні абсцеси або фурункули у 8, глибокі флегмонозні ураження підшкірних м'яких тканин у 19 та гнійний стоматит у 7 хворих. Діагноз вітряної віспи базувався на типових клінічних проявах хвороби, даних епідеміологічного анамнезу.

Крім загальноприйнятих лабораторних (гемограма, загальний аналіз сечі), проведені бактеріологічні (виділення збудника хвороби з ділянки локального запального процесу) та спеціальні імунологічні дослідження.

Стан неспецифічної резистентності організму оцінювали за такими тестами: фагоцитарною активністю нейтрофілів (ФАН) периферичної крові, метаболічною активністю їх за даними тесту відновлення нітросинього тетразолію (НСТ) та вмістом у них катіонних лізосомальних білків (КЛБ). Ці дослідження проведені за методиками, що широко застосовуються упродовж останніх десятиліть. Відтак описання їх не наводимо.

Стан імунологічного гомеостазу на рівні міжклітинних зв'язків оцінювали за варіантами змін вмісту в сироватці крові прозапального цитокіну ФНП-α та протизапального інтерлейкіну - ІЛ-10. Вміст ФНП-α в сироватці крові визначали методом ІФА за допомогою комерційної тест-системи "Human TNF-α ELISA" ("Orgenium Laboratories", Фінляндія), ІЛ-10 - за допомогою відпо-

відних наборів "ІЛ-10 - ІФА-БЕСТ" (ЗАТ Вектор-Бест, Російська Федерація) при поступленні хворих до стаціонару. Аналізи проводили у відповідності до інструкції фірми-виготовлювача тест-системи.

Статистичний аналіз даних проводили за допомогою статистичного пакету програм "STATISTICA FOR WINDOWS 5,0" (StatSoft, USA, 1998). Оскільки перевірка за допомогою критерію Шапіро-Вілкса засвідчила негаусівський їх розподіл, тому усі одержані під час дослідження дані оброблялися шляхом обчислення медіани (Me), мінімум і максимум (Min-max), а також інтерквартильного розмаху (Lq - нижній квартиль; Uq - верхній квартиль). Для виявлення статистичної значущості різниці показників між групами застосовували непараметричний U-критерій Манн-Вітні. Різницю параметрів, що порівнювали за двома точками, вважали статистично значущою при $p<0,05$. Порогові точки для показників визначали за допомогою послідовного аналізу Вальда [13]. Для виявлення предикторів прогнозування розвитку бактерійних ускладнень проводили багатофакторний покроковий дискримінантний аналіз із обчисленням чутливості, специфічності [14].

Обговорення результатів дослідження

Для вивчення поставленої мети серед 45 хворих на вітряну віспу, що супроводжувалась бактерійними ускладненнями з ураженням шкіри, підлеглих м'яких тканин та слизової оболонки ротової порожнини, виділено 2 групи співставлення. Формування груп співставлення базувалось на передбачуваній спільності домінуючих імунопатогенетичних механізмів формування патологічного процесу при виділених варіантах бактерійних ускладнень, започаткованих проникненням патогенних бактерій через ерозивні поверхні вітрянкових елементів висипань.

До 1-ї групи залучено 26 хворих на вітряну віспу дітей з бактерійними ускладненнями, що супроводжувались розвитком гнійних запальних уражень поверхневих ділянок шкіри: (11 хворих із піодермією) або слизової оболонки ротової порожнини (7 хворих з гінгівостоматитом). В 1-у групу залучено також 8 хворих з чітко відмежованими глибокими запальними бактерійними ураженнями шкіри та підлеглих тканин. З них у 5 хворих розвинулися поодинокі підшкірні абсцеси, діаметри яких коливались в межах 11 - 23 мм, у 3-х хворих - поодинокі фурункули з вираженою перифокальною інфільтрацією тканин, прилеглих до ураженого волосяного фолікула.

До 2-ї групи залучено 19 хворих на вітряну віспу з флегмонозними ураженнями різних ділянок тіла, що розвинулися на 3-5-й день висипань (12 хворих) чи на етапі завершення періоду висипань (7 хворих). На тлі раптового погіршення загального стану та підвищення температури тіла до фебрильних чисел появлялися болі в різних ділянках тіла: грудної клітки (7 хворих), черевної стінки (6), поперекової ділянки (4) та стегна (2 хворих). При об'єктивному огляді привертало увагу почервоніння шкіри в цих ділянках, визначалася значна інфільтрація підлеглих м'яких тканин.

Швидкі та/або надшвидкі темпи прогресування проявів загальної інтоксикації та поширення початкового локального флегмонозного запального процесу були підставою для проведення у хворих 2-ї групи радикальних хірургічних втручань, здійснених в умовах хірургічного відділення МДКЛ.

Для обробки отриманих результатів застосовано двофакторний дисперсійний аналіз, де залежними змінними були досліджувані лабораторні показники, а незалежними - глибина ураження і наявність у хворих ознак бактерійних уражень шкіри на момент госпіталізації до стаціонару. Ці дані викладено в таблиці 1.

З даних табл.1 бачимо, що усі досліджувані лабораторні критерії, за винятком ФНП-α, засвідчують високо значущий незалежний зв'язок із глибиною ураження. Водночас виявлено значущий незалежний зв'язок між показниками ІЛ-10 і КЛБ при наявності ознак бактерійних ускладнень на момент забору крові.

У подальшому результати показників ІЛ-10 і КЛБ проаналізовано в групах хворих, сформованих із урахуванням глибини ураження і наявності клінічних ознак бактерійних ускладнень на момент госпіталізації. При порівнянні даних показників у групах співставлення було встановлено, що найвищий рівень ІЛ-10 і найнижчі показники вмісту КЛБ виявлено у групі дітей із флегмонозними ураженнями різних ділянок шкіри, госпіталізованих безпосередньо в хірургічне відділення МДКЛ (4 група). Дані наведено у таблиці 2.

Логічним продовженням нашого аналізу стало визначення предикторів розвитку флегмонозних уражень шкіри та підлеглих м'яких тканин. З цією метою застосовано багатофакторний дискримінантний аналіз, кінцева модель якого включала 7 показників, які значуще залежали від глибини ураження: ІЛ-10, лейкоцити, ШОЕ, ФІ, ФЧ, НСТ-тест і КЛБ.

Аналіз дискримінантної функції (прогнозування розвитку флегмонозних уражень шкіри та підлеглих м'яких тканин) наведено в таблиці 3.

Таблиця 1

Таблиця залежностей між змінами в досліджуваних показниках та швидкістю виникнення бактерійних ускладнень і глибиною ураження

Показники	Залежність від глибини ураження	Залежність від наявності ознак бактерійних ускладнень на час забору крові	Взаємодія між факторами
ІЛ-10, пг/мл	0,04	0,047	0,79
ФНП-α, пг/мл	0,32	0,53	0,12
Лейкоцити $\times 10^9$	<0,0001	0,72	0,18
ШОЕ, мм/год	<0,0001	0,39	0,86
Фагоцитарний індекс, %	<0,0001	0,52	0,80
Фагоцитарне число	<0,0001	0,67	0,3
НСТ-тест спонтанний, %	<0,0001	0,74	0,62
$ЦХК_{НСТ}$, у.о.	<0,0001	0,77	0,79
КЛБ, %	<0,0001	0,00003	0,36
$ЦХК_{КЛБ}$, у.о.	<0,0001	0,85	0,61

Таблиця 2

Показники ІЛ-10 і КЛБ у групах хворих з урахуванням глибини ураження та швидкості виникнення бактерійних ускладнень

Показ-ники	Хворі з поверхневими бактерійними ураженнями шкіри, госпіталізовані		Хворі з флегмонозними ураженнями різних ділянок шкіри, госпіталізовані	
	ЛОІКЛ, (n=19)	МДКЛ, (n=7)	ЛОІКЛ, (n=6)	МДКЛ, (n=13)
1	2	3	4	5
ІЛ-10, пг/мл	79,06 (46,14–124,02) [72,11–92,43] $^{\#}$	82,2 (36,54–214,2) [49,86–194,23]	97,07 (58,34–191,22) [64,21–144,21]	139,57 (62,02–246,54) [108,34–85,46]*
КЛБ, %	98,8 (91,3–104,1) [96,1–100,5] $^{\dagger\ddagger\#}$	92,4 (90,9–95,5) [91,2–94,1] * $^{\ddagger\#}$	72,7 (68,2–82,1) [70,8–81,1] * †	71,1 (68,4–76,4) [69,6–72,1] * †

Примітки: * p<0,05 порівняно з групою 1 (критерій найменшої значущої різниці); † p<0,05 порівняно з групою 2; ‡ p<0,05 порівняно з групою 3; $^{\#}$ p<0,05 порівняно з групою 4.

Таблиця 3

Аналіз дискримінантної функції (прогнозування розвитку флегмонозних уражень шкіри та підлеглих м'яких тканин)

Wilks' Lambda: 0,01139; F (28,315)=27,677; p< 0,0001						
Показники	**Wilks' Lambda**	**Partial Lambda**	**F-remove (1,19)**	**p-level**	**Toler.**	**1-Toler. (R-Sqr.)**
КЛБ,%	0,0166997	0,68221	10,1319	<0,0001	0,95825	0,04175
Лейкоцити$\times 10^9$	0,0163018	0,69886	9,37226	<0,0001	0,96031	0,03969
НСТ-тест,%	0,0180488	0,63121	12,7075	<0,0001	0,98107	0,01893
ІЛ-10, пг/мл	0,0158544	0,71858	8,51798	<0,0001	0,91791	0,08209
ФІ, %	0,0155552	0,7324	7,94686	<0,0001	0,97701	0,02299
ШОЕ, мм/год	0,0138865	0,82041	4,76114	0,0016	0,96631	0,03369
ФЧ	0,0129957	0,87665	3,0604	0,02074	0,96501	0,03499

***Примітки*:** Wilks' Lambda – статистика Уілкса лямбда; Partial Lambda – статистика Уілкса лямбда для одиничного внеску перемінної в дискримінацію між сукупностями; F-remove – стандартний F-критерій, зв'язаний з відповідною Partial Lambda; p-level – p-рівень, зв'язаний з відповідним F-remove; Toler. – толерантність; 1-Toler.(R-Sqr.) – цінність коефіцієнта детермінації.

З даних табл. 3 бачимо, що незалежними предикторами прогнозування розвитку флегмонозних уражень у дітей, хворих на вітряну віспу є усі 7 вищезазначених показників. Адже чутливість і

Таблиця 4

Аналіз дискримінантної функції (прогнозування розвитку флегмонозних уражень шкіри та підлеглих м'яких тканин) у групі хворих, первинно госпіталізованих в ЛОІКЛ

Wilks' Lambda: 0,03656; F (4,20)=131,77; p< 0,0001						
Показники	**Wilks' Lambda**	**Partial Lambda**	**F-remove (1,20)**	**p-level**	**Toler.**	**1-Toler. (R-Sqr.)**
КЛБ, %	0,0978142	0,37374	33,5132	<0,0001	0,73565	0,26435
Лейкоцити×10^9	0,0905521	0,40371	29,5402	<0,0001	0,48375	0,51625
ФЧ	0,0704564	0,51886	18,546	0,00034	0,70885	0,29115
ІЛ-10, пг/мл	0,0628616	0,58155	14,391	0,00114	0,44595	0,55405

***Примітки*:** Wilks' Lambda – статистика Уілкса лямбда; Partial Lambda – статистика Уілкса лямбда для одиничного внеску перемінної в дискримінацію між сукупностями; F-remove – стандартний F-критерій, зв'язаний з відповідною Partial Lambda; p-level – p-рівень, зв'язаний з відповідним F-remove; Toler. – толерантність; 1-Toler.(R-Sqr.) – цінність коефіцієнта детермінації.

специфічність такої моделі в межах даної групи сягає 100%. Окрім того встановлено, що високочутливими та високоспецифічними самостійними критеріями є КЛБ (чутливість - 100%, специфічність - 100%), ФЧ (чутливість - 94,7%, специфічність - 100%) і лейкоцити (чутливість - 89%, специфічність - 92,3%).

При проведенні дискримінантного аналізу в межах групи хворих, які госпіталізувалися первинно в ЛОІКЛ (25 хворих), кінцева модель дослідження включала 4 показники: ІЛ-10, лейкоцити, ФЧ, КЛБ.

Результати проведеного аналізу свідчать, що усі 4 критерії є незалежними предикторами прогнозування розвитку флегмонозних уражень у дітей, хворих на вітряну віспу. Чутливість і специфічність показників у межах даної групи становить 100%.

Для параметрів, які в ході аналізу засвідчили статистично значущий зв'язок із розвитком глибоких флегмонозних уражень шкіри і підлеглих м'яких тканин послідовним методом Вальда було визначено порогові точки, при перевищенні яких досягалася найвища точність прогнозу розвитку флегмонозних уражень вітряної віспи. Порогові точки та діагностичні коефіцієнти для критеріїв, що корелюють з розвитком флегмонозних уражень представлено в таблиці 5.

Таблиця 5

Порогові точки та діагностичні коефіцієнти для критеріїв, що корелюють із розвитком флегмонозних уражень

Критерій	**Порогові точки**	**Поверхневі бактерійні ураження шкіри (n=26)**	**Флегмонозні ураження (n=19)**	**Діагностичний коефіцієнт**
ІЛ-10, (пг/мл)	<100	6	22	-4,5
	>100	13	4	6,5
КЛБ, %	<90	0	19	-6
	>90	26	0	6
ФЧ	<4	0	18	6
	>4	26	1	-13
Лейкоцити (×10^9/л)	<18	24	4	-2
	>18	2	15	10

Сумарний бал діагностичних коефіцієнтів, наведених у табл. 5, +10 і більше прогнозує ускладнений перебіг вітряної віспи з розвитком флегмонозних уражень шкіри та підлеглих тканих.

Таким чином, застосування розробленої нами діагностичної таблиці із наступним обрахунком прогностичного індексу доводить доцільність її застосування в практиці.

Висновок

Розроблений на основі багатофакторної моделі, прогностичний індекс, який включає чотири незалежних предиктори: рівень ІЛ-10 в сироватці крові, лейкоцити, ФЧ, вміст КЛБ у нейтрофілах, дає змогу прогнозувати розвиток глибоких флегмонозних ускладнень при вітряній віспі у дітей на доклінічному етапі їх маніфестації та вчасно призначити комплексну терапію, спрямовану на попередження прогресування бактерійних ускладнень.

Література. 1.Крамарьов С.О. Вітряна віспа у дітей на сучасному етапі / С.О. Крамарьов [та ін.] // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. - 2012. - №4(53). - С.12-15. 2.Дикий Б.М. Клінічні особливості вітряної віспи у

дорослих / Б.М. Дикий [та ін.] // Галицький лікарський вісник. - 2011. - Т.18, №3. - С.88-89. 3.Задорожна В.І. Вірус Varicella zoster - різні обличчя одного збудника / В.І. Задорожна. - Вітряна віспа: аналіз проблеми та шляхи вирішення. - Київ: Телеоптик, 2003. - С.5-15. 4.Трихліб В.І. Вітряна віспа в осіб молодого віку / В.І. Трихліб, Б.М. Горішній // Інфекційні хвороби. - 2008. - №2. - С.65-69. 5.Верцнер В.Н. Ветряная оспа / В.Н. Верцнер. - М.: Медгиз, 1963. - 173 с. 6.Прокопів О.В. Септикопіємія як ускладнення вітряної віспи / О.В. Прокопів, А.І. Мостюк, Н.М. Прикуда, Ф.М. Осим // Сучасні інфекції. - 2010. - №1. - С.83-86. 7.Прокопів О.В. Хірургічні ускладнення вітряної віспи у дітей / О.В. Прокопів, А.І. Мостюк, Н.М. Прикуда // Природно-осередкові інфекції: матер. Всеукраїнської науково-практичної конференції інфекціоністів України (17-18 травня 2012 р., Ужгород). - Тернопіль: Укрмедкнига, 2012. - С.269-271. 8.Dulovic O. Varicella complications; is it time to consider a routine varicella vaccination? / O. Dulovic [et al.] // Vojnosanit Pregl. - 2010. - Vol.67. - P.523-529. 9.Spackova M. Complications of varicella after implementation of routine childhood varicella vaccination in Germany / M. Spackova, M. Muehlen, A. Siedler // Pediatr Infect Dis J. - 2010. - Vol.29(9). - P.884-886. 10.Lecuyer A. Paediatric hospitalisations for varicella in France: 2003-2007 / A. Lecuyer [et al.] // Arch Pediatr. - 2009. - Vol.16(6). - P.921-923. 11.Peter J.O. Adult chickenpox complicated by fatal necrotizing pneumonia / J.O. Peter [et all.] // Med J Aust. - 2004. - Vol.181(3). - P.160-161. 12.Dubos F. Bacterial skin infections in children hospitalized with varicella: a possible negative impact of non-steroidal anti-inflammatory drugs? / F. Dubos, V. Hue, B. Grandbastien, B. Catteau // Acta Derm Venereol. - 2008. - Vol.88(1). - P. 26-30.13.Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов / Е.В. Гублер - Л.: Медицина, 1978. - 244 с. 14.Пилипенко М.І. Лекції з математичної статистики для лікарів. / М.І Пилипенко, Є.Б. Радзішевська, В.Г. Книгавко. - Харків, 2001. - 88 с.

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ ФЛЕГМОНОЗНОГО ПОРАЖЕНИЯ КОЖИ И ПОДЧИНЕННЫХ МЯГКИХ ТКАНЕЙ ПРИ ВЕТРЯНОЙ ОСПЕ У ДЕТЕЙ

О.В. Прокопив, Н.М. Прикуда

Резюме. В статье приведены результаты обследования 45 детей, больных ветряной оспой, сопровождавшейся бактериальными поражениями кожи и подчиненных мягких тканей. Разработанная на основе дискриминантного пошагового анализа многофакторная модель позволяет с высокой точностью прогнозировать развитие флегмонозных поражений кожи и подчиненных мягких тканей у детей, больных ветряной оспой.

Ключевые слова: ветряная оспа, бактериальные осложнения, цитокины, фагоцитоз, дети.

PREDICTION OF FORMATION OF PHLEGMONOUS LESIONS OF SKIN AND CONTIGUOUS SOFT TISSUES IN CHILDREN WITH VARICELLA

O.V. Prokopiv, N.M .Prikuda

Abstract. The results of the survey of 45 children with varicella, accompanied by bacterial lesions of skin and contiguous soft tissues. A multifactor model developed based on the discriminant incremental analysis allows to accurately predict the formation of phlegmonous lesions of the skin and contiguous soft tissues in children with varicella.

Key words: varicella, bacterial complications, cytokines, phagocytosis, children.

Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv

Clin. and experim. pathol.- 2016.- Vol.15, №2 (56).ч.2.-P.62-66.

Надійшла до редакції 05.05.2016
Рецензент – проф. О.К. Колоскова
© О.В. Прокопів, Н.М. Прикуда, 2016