



УДК 616.248+616.9-036.12]-053.2

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНИХ ПРОЯВІВ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ДІТЕЙ НА ТЛІ ПЕРСИСТУЮЧИХ ВНУТРІШНЬОКЛІТИННИХ ІНФЕКЦІЙ

Чернишова О.Є.

Донецький національний медичний університет імені М. Горького, м. Красний Лиман

Вступ

Бронхіальна астма у дітей належить до числа найпоширеніших алергічних хвороб і залишається актуальною медико-соціальною проблемою сучасної педіатрії [1, 5, 11]. В останні два десятиліття численні епідеміологічні дослідження, які проводилися в рамках міжнародної програми ISAAC (International Study of Asthma and Allergy in Childhood) в різних країнах Європи, свідчать про прогресуюче, в 2 рази і більше, зростання захворюваності на бронхіальну астму дітей і дорослих [3, 7, 8, 14, 15]. За різними даними, від 1 до 15-30% населення планети страждає на згадане захворювання [4, 5, 9] і, згідно з наявними прогнозами, до 2025 р. кількість хворих може скласти 400 мільйонів чоловік [3]. Хронічне запалення, що супроводжує патологічний процес при бронхіальній астмі, призводить до погіршення якості життя хворих, зниження їх активності, інвалідизації та смертності [2, 3, 6].

У патогенезі бронхіальної астми важливу роль відіграють інфекції, які можуть бути пусковим механізмом розвитку захворювання, особливо у дітей раннього віку, а також тригерним механізмом загострень бронхіальної астми [4, 17]. Дослідження останніх років свідчать, що характерною особливістю загальної патології людини є зростання хронічних інфекційно-запальних захворювань. Як правило, вони викликаються або пов'язані з персистуючими, так званими «повільними» мікроорганізмами з атиповими біологічними властивостями, що володіють множинною антибіотикостійкістю в умовах порушеної імунної системи макроорганізму, найбільш поширеними з яких є *Chlamydothyla pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, віруси простого герпесу I-II типів, цитомегаловірус, вірус Епштейна-Барр [12]. Дані віруси здатні пошкоджувати епітелій дихальних шляхів, при-

гнічувати бар'єрні властивості бронхіальної стінки, чим створюють умови для розвитку запального процесу, сприяють гіперпродукції Ig E, сенсibilізації організму до неінфекційних агентів. Крім того, порушення контролю з боку вегетативної нервової системи, які проявляються збільшенням холінергічної та дисфункцією адренергічної активності, посилюють розвиток бронхіальної гіперреактивності [10, 16].

Зростання поширеності бронхіальної астми, не завжди достатня ефективність базисної протизапальної терапії, висока захворюваність на респіраторний хламідіоз, мікоплазмоз, герпесвірусні інфекції вимагають розробки додаткових заходів для лікування захворювання, контролю над його перебігом, попередження або уповільнення процесів ремоделювання дихальних шляхів і поліпшення якості життя хворих дітей.

Мета дослідження

Визначити особливості клінічного прояву бронхіальної астми у дітей, асоційованої з герпесвірусними, хламідофільної, мікоплазменної інфекціями.

Матеріали і методи

Проведено комплексне обстеження 328 дітей у віці від 1 до 15 років, які страждають на персистуючу бронхіальну астму.

Діагноз бронхіальної астми і ступінь тяжкості встановлювався відповідно до затверджених критеріїв – Наказу МОЗ України №767 та міжнародних рекомендацій GINA 2009.

Обстеження проводилися у дітей, які перебували на стаціонарному та/або амбулаторному лікуванні в міській дитячій клінічній лікарні №2 м. Донецьк протягом 2008-2014 років.

Критерії включення дітей в дослідження: діти, які страждають на бронхіальну астму.



Критерії виключення дітей із дослідження: діти з вродженою аномалією дихальних шляхів, наявністю інших хронічних захворювань органів дихання.

Для виявлення ступеня впливу внутрішньоклітинних збудників на перебіг бронхіальної астми, у всіх дітей визначалися рівні специфічних імуноглобулінів класів M і G в сироватці крові, а також ДНК вірусів простого герпесу I-II типів, цитомегаловірусу, Епштейна-Барр-вірусу; *Chlamydomphila pneumoniae* та *Mycoplasma pneumoniae* в зішкрібі слизу зі слизової оболонки ротової порожнини та у мокротинні.

Вивчення анамнезу дітей включало виявлення особливостей перебігу вагітності та пологів у матерів обстежених дітей, характеру вигодовування, тривалості грудного вигодовування, особливостей постнатального анамнезу, наявності перенесених захворювань і фонових станів, даних сімейної схильності до алергічних захворювань, випадків захворювання на бронхіальну астму серед родичів дитини, характеру і термінів появи алергічних захворювань, віку першого епізоду бронхоспазму, особливостей і тривалості перебігу бронхіальної астми на момент обстеження, і ефективність базисної терапії. Також була проаналізована частота гострих респіраторних інфекційних захворювань у спостережуваних хворих, їх тривалість і клінічні прояви.

Дослідження об'єктивного статусу пацієнтів проводилося за загальноприйнятою схемою, що включало огляд, пальпацію, перкусію, аускульту, визначення ступеня бронхіальної прохідності методом пікфлоуметрії, спірометрії.

Контрольну групу здорових дітей склали діти з благополучним акушерським анамнезом, нормальним перебігом періоду новонародженості, відсутністю проявів алергії, рециди-

вуючих і хронічних захворювань, нормальним психічним і фізичним розвитком, з частотою гострих респіраторних захворювань з ураженням верхніх дихальних шляхів не більше 3 разів на рік. Огляд дитини в день проведення обстеження не виявляв відхилень від норми. Статистичний опис вибірок давали методами оцінки варіаційних рядів. Вірогідність відмінностей між відносними частотами встановлювали за критерієм Стьюдента. Для порівняння груп ступенів тяжкості бронхіальної астми використовувався критерій ϕ * Фішера.

Результати досліджень

В результаті отриманих даних про інфікування хворих внутрішньоклітинними інфекціями були виділені 2 групи обстежуваних дітей. Основну групу (I група) склали 256 дітей з бронхіальною астмою, інфікованих внутрішньоклітинними інфекціями: герпесвірусними, зокрема вірусом простого герпесу I-II типів, цитомегаловірусом, вірусом Епштейна-Барр, *Chlamydomphila pneumoniae* і *Mycoplasma pneumoniae*. До групи порівняння (II група) увійшли 72 дитини з бронхіальною астмою, котрі не були інфіковані внутрішньоклітинними інфекціями. Групу контролю склали 50 практично здорових дітей аналогічного віку.

В основній групі і групі порівняння зазначалося переважання кількості хлопчиків над кількістю дівчаток. Так, в основній групі було 173 (67,6%) хлопчиків і 83 (32,4%) дівчаток, у групі порівняння – відповідно – 48 (66,7%) і 24 (33,3%). Серед практично здорових дітей хлопчиків було 34 (68,0%), дівчаток – 16 (32,0%).

Як видно з таблиці 1, групи зіставні за статтю та віком. Так, середній вік дітей в основній групі склав $10,2 \pm 0,5$ року, у групі порівняння – $9,2 \pm 1,2$ року, у групі здорових дітей – $9,7 \pm 0,9$ року.

Таблиця 1

Склад обстежених дітей за статтю та віком

Вік	Діти с БА, інфіковані внутрішньоклітинними інфекціями, n=256		Діти с БА, неінфіковані внутрішньоклітинними інфекціями, n=72		Здорові діти, n=50	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Хлопчики	173	67,6	48	66,7	34	68,0
Дівчатка	83	32,4	24	33,3	16	32,0
Середній вік, років	10,2±0,5		9,2±1,2		9,7±0,9	

За віковою структурою діти основної групи і групи порівняння різнилися між собою (таблиця 2).

Таблиця 2

Вікова структура дітей із бронхіальною астмою і здорових дітей

Вік	Діти з БА, інфіковані внутрішньоклітинними інфекціями, n=256		Діти з БА, неінфіковані внутрішньоклітинними інфекціями, n=72		Здорові діти, n=50	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1-2 роки	24	9,4	3	4,2	3	6,0
3-5 років	89	34,7*#	13	18,1	11	22,0
6-12 років	111	43,4	27	37,5	19	38,0
13-18 років	32	12,5*#	29	40,2	17	34,0

Примітки: 1) * - відмінності між групою «Діти з БА, інфіковані внутрішньоклітинними інфекціями» і групою «Здорові діти» статистично значущі ($p < 0,05$); 2) # - відмінності між групою «Діти з БА, інфіковані внутрішньоклітинними інфекціями» і групою «Діти з БА, які не інфіковані внутрішньоклітинними інфекціями» статистично значущі ($p < 0,05$).

Як видно з таблиці 2, в I групі кількість дітей шкільного та дошкільного віку була приблизно однаковою, а в II групі - переважали діти шкільного віку (77,7%). В основній групі діти підліткового віку склали 12,5%, в той час як у групі порівняння – 40,2%. Разом з тим, підкреслимо, що в групі інфікованих хворих на бронхіальну астму спостерігався вірогідно більший відсоток дітей раннього віку. Так, у віці від одного року до 5 років кількість хворих в основній групі була в 2 рази більше, ніж у групі неінфікованих пацієнтів. Можна припустити, що більш ранній розвиток захворювання пов'язаний з перинатальним інфікуванням дітей розглянутими інфекціями.

Тривалість захворювання на бронхіальну астму в основній групі склала $5,43 \pm 1,01$ року і в групі порівняння – $5,19 \pm 1,35$ року.

Напади бронхоспазму мали місце $2,48 \pm 0,19$ і $2,63 \pm 0,34$ рази в місяць у дітей I і II груп відповідно, нічні симптоми – $1,29 \pm 0,12$ і $1,31 \pm 0,18$ рази в місяць. При легкому перебігу бронхіальної астми напади бронхоспазму розвивалися у хворих I і II груп $0,96 \pm 0,08$ і $1,02 \pm 0,09$ рази в місяць, нічні симптоми мали місце відповідно $0,59 \pm 0,06$ і $0,58 \pm 0,09$ рази в місяць. У пацієнтів із середньотяжким перебігом захворювання напади бронхоспазму розвивалися $4,39 \pm 0,47$ рази в місяць в основній групі і $4,27 \pm 0,39$ рази на місяць у групі порівняння. Нічні симптоми реєструвалися відповідно $2,31 \pm 0,19$ і $2,48 \pm 0,39$ рази в місяць. При тяжкому перебігу захворювання напади бронхоспазму розвивалися у дітей

основної групи і групи порівняння $23,72 \pm 2,48$ і $24,44 \pm 2,91$ рази на місяць відповідно, нічні симптоми – $18,78 \pm 2,13$ і $19,12 \pm 2,23$ рази на місяць.

Вірогідних відмінностей у частоті епізодів бронхоспазму у хворих на бронхіальну астму дітей в обох групах не виявлено ($p > 0,05$).

При дослідженні дітей, хворих на бронхіальну астму, у 256 (78,05%) було виявлено наявність IgM та/або IgG до різних внутрішньоклітинних персистуючих збудників: вірусу простого герпесу I-II типів, цитомегаловірусу, Епштейна-Барр-вірусу, Chlamydomphila pneumoniae і Mycoplasma pneumoniae. Ці діти склали основну, I групу, спостереження. Частота інфікованості збудниками була різною. Так, антитіла до вірусу простого герпесу I-II типів виявлені у 80 (31,3%), цитомегаловірусу – у 124 (48,4%), Епштейна-Барр-вірусу – у 66 (25,8%), Chlamydomphila pneumoniae – у 71 (66,8%) і Mycoplasma pneumoniae – у 33 (12,9%) дітей. У 134 (52,3%) пацієнтів відзначалася поєднана інфікованість різними збудниками.

У 72 (21,95%) спостережуваних дітей з бронхіальною астмою не були виявлені специфічні IgM та/або IgG до досліджуваних інфекцій, у зв'язку з чим пацієнти були віднесені до II групи – групи порівняння.

У групі дітей, інфікованих внутрішньоклітинними персистуючими збудниками, з метою визначення активності інфекційного процесу методом полімеразної ланцюгової реакції визначалося наявність ДНК збудників у зішкрібі зі слизової оболонки порож-



нини рота і мокротинні. В результаті обстеження, активний перебіг інфекційного процесу, викликаний внутрішньоклітинними персистуючими збудниками, спостерігався у 164 (64,1%) дітей, латентний – у 92 (35,9%) дітей, хворих на бронхіальну астму (таблиця 3). При середньотяжкому перебігу персистоючої форми бронхіальної астми активний перебіг внутрішньоклітинних інфекцій спо-

стерігався практично у половини пацієнтів (49,4%). При легкому і важкому – у чверті хворих, відповідно, в 27,4% і 23,2% випадків. Латентний перебіг інфекційного процесу, викликаний внутрішньоклітинними патогенами, виявлено у 56,5% дітей з легким персистоючим перебігом бронхіальної астми, 28,3% – із середньотяжким і 15,2% – з важким перебігом захворювання.

Таблиця 3

Частота активності внутрішньоклітинних інфекцій залежно від важкості бронхіальної астми у дітей

Ступінь важкості бронхіальної астми	Активний перебіг інфекційного процесу, n=164		Латентний перебіг інфекційного процесу, n=92		φ* Фішера та його рівень значності (p)
	абс.	%	абс.	%	
Легка персистуюча	45	27,4	52	56,5	φ*=4,6 p<0,001
Середньотяжка персистуюча	81	49,4	26	28,3	φ*=3,4 p<0,001
Тяжка персистуюча	38	23,2	14	15,2	φ*=1,56 p=0,06

Слід зазначити виявлену кореляцію між активністю інфекційного процесу і тяжкістю перебігу захворювання. Для активного перебігу інфекції характерним був більш важкий перебіг бронхіальної астми; при латентному перебігу інфекції переважав легкий перебіг захворювання.

Активний перебіг розглянутих інфекцій у хворих на бронхіальну астму частіше від-

значався при хламідофільній інфекції – у 49 (69,1%) хворих, цитомегаловірусній – у 49 (39,5%) і вірусі Епштейна-Барр – у 31 (46,9%). ДНК вірусу простого герпесу I-II типів виявлено у 21 (26,3%), і *Mycoplasma pneumoniae* – у 8 (24,2%) дітей (таблиця 4).

Таблиця 4

Частота виявлення ДНК персистуючих інфекцій у дітей із бронхіальною астмою

Інфіковані діти (n=256)	Вид внутрішньоклітинного збудника				
	ВПГ	ЦМВ	ВЭБ	Chl. pneum.	Мус. pneum.
Абс. число	21	49	31	49	8
%	26,3	39,5	46,9	69,1	24,2

За нашими даними, спадкова обтяженість по бронхіальній астмі спостерігалася у 58 (22,7%) пацієнтів, інфікованих внутрішньоклітинними інфекціями і у 32 (44,4%) дітей, неінфікованих внутрішньоклітинними інфекціями (p < 0,05). Різні алергічні захворювання у вигляді алергічного риніту, атопічного дерматиту, екземи, нейродерміту, харчової та медикаментозної алергії констатовані у родичів

54 (21,1%) дітей основної групи і 46 (63,9%) – групи порівняння (p < 0,05). Причому в більшості випадків на алергічні захворювання страждали матері дітей, що не суперечить даним численних досліджень, які свідчать про те, що значущим чинником ризику розвитку астми у дитини більшою мірою є захворювання матері, ніж батька. Це відбувається внаслідок впливу материнських Ig E і Ig G, цитокінів



амніотичної рідини, алергенів в фетоплацентарному оточенні, як чинників становлення Th-1/Th-2 відповіді на навколишні антигени плода [17].

У 41,1% обстежених дітей прояви atopічної схильності починалися в ранньому віці з atopічного дерматиту. Встановлена статистична значимість ($p < 0,05$) цих проявів у різних групах пацієнтів. У дітей, інфікованих внутрішньоклітинними інфекціями, симптоми шкірної алергії траплялися в 24 (9,4%) випадків, а у неінфікованих внутрішньоклітинними інфекціями – в 23 (31,9%). У ранньому віці (перші три роки) ці показники склали відповідно 34 (13,3%) і 29 (40,3%) випадків ($p < 0,001$). До моменту обстеження частота atopічного дерматиту в обох групах істотно не відрізнялася і становила відповідно 28 (10,9%) і 11 (15,3%) випадків.

У групах дітей з бронхіальною астмою, інфікованих внутрішньоклітинними персистуючими інфекціями при активному і латентному їх перебігу, atopічний дерматит траплявся практично з однаковою частотою. Atopічний дерматит на першому році життя був діагностований у дітей із латентним перебігом інфекції – у 10 (10,9%) дітей, у той час як при активному перебігу – у 14 (8,5%), хоча статистичної значущості різниці не відзначено.

Аналізуючи отримані дані можна простежити значимо малий відсоток випадків ранніх проявів алергії у інфікованих хворих на бронхіальну астму. Так, atopічний дерматит до трьох років у дітей цієї групи траплявся в 3 рази рідше, в порівнянні з неінфікованими дітьми. Даний факт говорить про ймовірної ролі персистуючих інфекцій у розвитку алергічного процесу, в т.ч. бронхіальної астми. Формування atopічної реактивності внутрішньоклітинними збудниками, яке пов'язане з їх сенсibilізуючим впливом, надлишковим антигенним навантаженням, подальшим розвитком клінічної симптоматики у дітей, може відбуватися внаслідок запуску імунної відповіді по Th2-типу і синтезу Ig E антитіл.

Враховуючи отримані відмінності підвищених значень Ig E в обох групах хворих в залежності від їх віку – більш високі показники у неінфікованих хворих в молодшому віці, в порівнянні з даними у інфікованих однолітків, і, навпаки, значиме їх зростання в стар-

шому віці у дітей основної групи, можна з достатньою часткою впевненості припустити, що у більшості дітей цієї групи спочатку не спостерігалася збільшена продукція Ig E. Це підтверджується і меншим значенням у них спадкових факторів у генезі бронхіальної астми. А хронічний персистуючий інфекційний процес може і визначати сенсibilізацію, стимуляцію з часом продукції Ig E – підвищення в крові його рівня спостерігається з віком хворих і, як наслідок, сприяє формуванню захворювання.

На першому році життя діти, неінфіковані внутрішньоклітинними персистуючими збудниками, хворіли на респіраторні інфекції значно частіше ($p < 0,01$), ніж інфіковані. Так, в основній групі кількість дітей, які переносили чотири і більше разів гострі респіраторні вірусні інфекції на першому році життя, було 61 (23,9%), а в групі порівняння – 38 (52,8%). Причому, в II групі майже в 2 рази частіше вірусні інфекції перебігали з ускладненнями у вигляді отиту, етмоїдиту, простого бронхіту, обструктивного бронхіту. Так, в основній групі ускладнення гострої вірусної інфекції траплялися у 28 (10,9%) дітей, а в групі порівняння – у 14 (19,4%) дітей.

На другому році життя така закономірність частоти гострої респіраторної патології змінилася. Найчастіше ГРВІ траплялися в групі дітей з бронхіальною астмою, інфікованих персистуючими внутрішньоклітинними інфекціями. У них же частіше траплялися і ускладнення з боку дихальних шляхів. В основній групі кількість дітей, які переносили чотири і більше разів гострі респіраторні вірусні інфекції на другому році життя, було 198 (58,2%), а в групі порівняння – 26 (36,1%) ($p < 0,05$). Ускладнення у вигляді отиту, синуситу, простого бронхіту та обструктивного рецидивуючого бронхіту спостерігалися відповідно у 149 (58,2%) і 10 (12,5%) дітей.

Також були вивчені характер і частота гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ) у дітей з бронхіальною астмою, інфікованих внутрішньоклітинними персистуючими інфекціями в залежності від активності інфекційного процесу. Виявлено, що у дітей з активним перебігом внутрішньоклітинних персистуючих інфекцій статистично частіше виникали численні, до того ж з ускладненнями, гострі респіраторні інфекції



в порівнянні з дітьми, у яких зазначався латентний перебіг інфекцій. Так, на першому році життя при активному перебігу інфекції, ГРВІ траплялися у 38 (23,1%) дітей, у тому числі з ускладненнями – у 37 (22,6%) дітей, а при латентному перебігу, відповідно, – у 37 (22, 6%) і 1 (1,1%) дітей. Після року життя ГРВІ траплялися частіше, що свідчить про вплив активного процесу на стан адаптаційних систем дитячого організму. Часті гострі респіраторні інфекції в цій віковій групі траплялися у 135 (82,3%) дітей при активному перебігу внутрішньоклітинних інфекцій і у 63 (68,5%) – при латентному перебігу. У тому числі часті ГРВІ з ускладненнями, відповідно, – у 93 (56,7%) і 53 (57, 6%) ($p < 0,05$). Діти, які не хворіли на ГРВІ на першому році життя, частіше траплялися при латентному перебігу у них внутрішньоклітинної інфекції – в 55 (59,8%) випадках, в той час як при активному перебігу – в 48 (29,3%). Причому різниця була статистично значуща. Після року кількість дітей, які не хворіли на респіраторні інфекції, була незначна – 2 (1,2%) і 1 (1,1%), що ще раз підтверджує здатність внутрішньоклітинних інфекцій порушувати нормальне функціонування імунної системи у дітей.

Одним із маркерів порушень стану імунної системи вважається зміна розмірів вилочкової залози. При УЗД-скануванні і рентгенографії органів грудної клітки у 94 (36,7%) дітей основної групи і у 10 (13,9%) групи порівняння виявлено зміни розмірів тимуса. Гіперплазія вилочкової залози діагностувалася у 68 (26,6%) дітей з бронхіальною астмою, інфікованих внутрішньоклітинними персистуючими інфекціями, і у 8 (11,1%) неінфікованих дітей. Гіпоплазія тимуса траплялася відповідно у 26 (10,2%) і 2 (2,8%) дітей. Отримані дані мали статистично значущі відмінності ($p < 0,05$), що підкреслює порушення імунної реактивності організму у відповідь на наявність і тривалість персистенції внутрішньоклітинних інфекцій.

Гіперплазія вилочкової залози є відображенням неадекватності функціонування систем адаптації і свідчить про реакцію організму на інфікування дітей персистуючими патогенами. Порушення реактивності організму, функціонування вилочкової залози, що спостерігається у дітей із бронхіальною

астмою, інфікованих внутрішньоклітинними збудниками, відображає порушення нейрогуморальної регуляції адаптаційних функцій, що викликає велику кількість захворювань на ГРВІ, особливо при активному перебігу інфекційного процесу.

Бронхіальна астма у дітей може виникнути в будь-якому віці. Однак в останні роки дебют захворювання частіше простежується в ранньому віці і в 50-80% – у дітей до 5 років [11]. Відомо, що чим менше вік дитини, в якому дебютує бронхіальна астма, тим більш несприятливим стає її перебіг і вище ризик розвитку важких форм захворювання. У зв'язку з цим, нами були проаналізовані анамнестичні дані про вік дебюту бронхіальної астми. Так, перший епізод бронхообструкції відзначався в $4,3 \pm 0,5$ року у групі дітей з бронхіальною астмою, інфікованих внутрішньоклітинними збудниками, і - $2,8 \pm 0,6$ року у групі пацієнтів без інфікування внутрішньоклітинними агентами ($p < 0,02$). Рання, на першому році життя, обструкція дихальних шляхів частіше траплялася в групі дітей із бронхіальною астмою, ніж у неінфікованих внутрішньоклітинними збудниками – у 23 (31,9%) дітей, у той час як у групі інфікованих – у 38 (14,8 %) ($p < 0,02$).

Опитування обстежуваних пацієнтів показало, що основним тригером загострення бронхіальної астми у 249 (97,3%) дітей, інфікованих внутрішньоклітинними персистуючими інфекціями, були різні респіраторні інфекції. У групі дітей, які були неінфіковані внутрішньоклітинними персистуючими інфекціями, це число склало 31 (45,1%) ($p < 0,001$).

Різні алергени викликали бронхіальну обструкцію частіше у дітей без інфекції – у 70 (97,2%) пацієнтів, у той час як у дітей з інфекцією – в половині випадків – у 119 (46,5) ($p < 0,001$). Несприятливі метеорологічні чинники, фізичне навантаження викликали напад бронхіальної астми рідше, особливо в основній групі пацієнтів, відповідно, – у 6 (2,3%) і 4 (1,6%), у той час як у групі порівняння, відповідно, – у 9 (12,5%) і 15 (20,8%) пацієнтів ($p < 0,05$).

При вивченні тригерів загострення при бронхіальній астмі у дітей, інфікованих внутрішньоклітинними персистуючими інфекціями, були отримані такі дані (таблиця 5).

Таблиця 5

Тригери загострень бронхіальної астми у дітей, інфікованих внутрішньоклітинними інфекціями, залежно від активності інфекційного процесу

Тригери	Діти с БА, інфіковані внутрішньоклітинними інфекціями, n=256			
	Активний перебіг, n=164		Латентний перебіг, n=92	
	Абс.	%	Абс.	%
Респіраторні інфекції	161	98,2	88	95,7
Різні алергени	78	47,6	41	44,6
Метеофактори	5	3,1	1	1,1
Фізичне навантаження	4	2,4	-	-

Різні респіраторні інфекції, що є найбільш частим тригером бронхообструкції, викликали загострення бронхіальної астми у 161 (98,2%) дитини при активному перебігу інфекції та у 88 (95,7%) дітей при латентному перебігу інфекції. Різні алергени викликали загострення практично у половини дітей з бронхіальною астмою, інфікованих внутрішньоклітинними інфекціями – у 78 (47,6%) дітей з активним перебігом і 41 (44,6%) дитини із латентним перебігом інфекції. Метеофактори і фізичне навантаження викликали бронхообструкцію у незначної кількості хворих, відповідно, у 5 (3,1%) і 4 (2,4%) дітей при активному перебігу. При латентному перебігу фізичне навантаження не було причиною загострення бронхіальної астми, а метеофактори викликали бронхообструкцію лише у 1 (1,1%) дитини. Статистично значимої відмінності в групі дітей, інфікованих внутрішньоклітинними патогенами, при активному і латентному перебігу інфекційного процесу виявлено не було.

Таким чином, для пацієнтів I групи було характерним значне переважання респіраторних інфекцій як тригерів загострень захворювань. Контакт з алергеном, навпаки, частіше приводив до розвитку бронхіальної обструкції у дітей, які були неінфіковані внутрішньоклітинними збудниками.

У спостережуваних нами дітей констатовався різний початок бронхіальної астми. У групах інфікованих і неінфікованих внутрішньоклітинними інфекціями дітей з бронхіальною астмою найчастіше захворювання починалося з нападopodobного, тривалого, нав'язливого кашлю. В основній групі такий

початок відзначено у 189 (73,8%) дітей, в групі порівняння - у 38 (52,8%) пацієнтів. Задишка була характерна тільки для чверті дітей I групи і, практично, у половини дітей II групи, причому в основному в денний час. Так, задишка вдень виникала у 63 (24,6%) пацієнтів основної групи і у 31 (44,1%) – групи порівняння, вночі, відповідно, – у 9 (1,6%) і 3 (4,1%) пацієнтів.

При аналізі першого нападу бронхіальної астми у дітей, інфікованих внутрішньоклітинними персистуючими інфекціями, залежно від активності інфекційного процесу, було виявлено, що у переважної кількості дітей, інфікованих внутрішньоклітинними інфекціями, перший епізод бронхообструкції проявлявся нападом кашлю. Так, при активному перебігу інфекції дана ознака була відзначена у 127 (77,5%) дітей, при латентному – у 62 (67,4%) дітей ($p > 0,05$). Початок клінічних проявів бронхіальної астми у вигляді денної задишки відзначено у 34 (20,7%) дітей з активним перебігом внутрішньоклітинних інфекцій та у 29 (31,5%) дітей з латентним перебігом інфекцій ($p > 0,05$). Прояв першого епізоду бронхіальної обструкції у вигляді нічної задишки було виявлено відповідно у 3 (1,8%) і 1 (1,1%) дітей ($p > 0,05$).

Хронічний місцевий інфекційний процес в дихальних шляхах, який викликається персистуючими інфекціями, є не тільки тригером захворювання, але і посилює, пролонгує його перебіг.

Інфекційний процес при бронхіальній астмі, що викликається персистуючими внутрішньоклітинними збудниками, викликає більш глибокі ураження ди-



хальних шляхів, причому, в першу чергу, визначається не бронхоспазмом, а запальним процесом в стінці бронхів, який сприяє розвитку в ній тканинних змін, у тому числі склеротичних.

Згідно з затвердженими критеріями – Наказом МОЗ України №767 та міжнародними рекомендаціями GINA, 2009 [9], спостережувані діти залежно від ступеня тяжкості захворювання були розподілені на 3 групи: з легким, середньотяжким і тяжким персистуючим перебігом (відповідно II, III, IV ступені) бронхіальної астми. В основній групі переважали діти із середньотяжким персистуючим перебігом бронхіальної астми – 107 (41,8%) пацієнтів, у групі порівняння – діти з легким персистуючим перебігом – 46 (63,9%) пацієнтів. У I групі було 97 (37,9%) дітей із легким персистуючим перебігом захворювання. У II групі – 18 (25,0%) пацієнтів із середньотяжким персистуючим перебігом бронхіальної астми. В обох групах найменша кількість дітей відзначалася з важким перебігом захворювання, відповідно, 52 (20,3%) і 8 (11,1%) пацієнтів. У основній групі і групі порівняння зазначалася статистично значуща відмінність за ступенями тяжкості з високою ймовірністю. Так, критерій Фішера при легкому персистуючому ступені бронхіальної астми в групах інфікованих і неінфікованих внутрішньоклітинними інфекціями дітей, склав $\varphi^* = 3,9$ з його рівнем значущості $p < 0,001$. При середньотяжкому персистуючому ступені бронхіальної астми - $\varphi^* = 2,7$, $p = 0,002$ і при тяжкому персистуючому ступені тяжкості - $\varphi^* = 1,91$, $p = 0,025$. Це підтверджує припущення про те, що внутрішньоклітинне інфікування дихальних шляхів при бронхіальній астмі підтримує хронічне запалення і ускладнює перебіг патологічного процесу, викликаючи більш важкий перебіг бронхіальної астми у дітей.

При порівнянні тяжкості перебігу бронхіальної астми в групі дітей, інфікованих внутрішньоклітинними інфекціями, з активним і латентним перебігом було виявлено, що легкий персистуючий перебіг бронхіальної астми відзначений у третини дітей – 45 (27,4%) – при активному перебігу інфекції і більше, ніж у половини при латентному перебігу інфекції – у 52 (56,5%) дітей. Кутове перетворення Фішера склало $\varphi^* = 4,6$

з рівнем його значущості $p < 0,001$. Середньотяжкий персистуючий перебіг бронхіальної астми був виявлений у 81 (49,4%) дитини з активним перебігом інфекційного процесу і у 26 (28,3%) дітей – при латентному перебігу. При цьому критерій Фішера склав $\varphi^* = 3,4$ з рівнем його значущості $p < 0,001$. У разі ж важкого персистуючого перебігу бронхіальної астми активний перебіг інфекції траплявся у 38 (23,2%) дітей, а латентний – у 14 (15,2%) дітей. Кутове перетворення Фішера склало $\varphi^* = 1,56$ з рівнем його значущості $p = 0,06$. Тобто, статистично значущих відмінностей при активному і латентному перебігу персистуючого запального інфекційного процесу у дітей при важкому персистуючому перебігу бронхіальної астми виявлено не було.

Нами проаналізовано відмінності в тривалості поточного загострення бронхіальної астми в групах дітей, яка фіксувалася з моменту перших симптомів бронхіальної обструкції, включаючи період не завжди ефективного амбулаторного лікування. При зіставленні цих показників було виявлено, що в групі дітей з бронхіальною астмою, інфікованих персистуючими внутрішньоклітинними інфекціями, тривалість загострення була в 1,4 рази вище, ніж у групі неінфікованих пацієнтів. Так, в основній групі тривалість поточного загострення склала $24,9 \pm 2,3$ дня, а в групі порівняння – $17,6 \pm 1,5$ дня ($p < 0,05$). При легкому персистуючому перебігу бронхіальної астми тривалість загострення в I групі склала $23,7 \pm 2,5$ дня, в II групі – $16,3 \pm 1,7$ дня, при середньотяжкому персистуючому перебігу, відповідно, – $25,1 \pm 2,3$ і $18,2 \pm 1,6$ дня, при важкому персистуючому перебігу, відповідно, – $27,3 \pm 2,4$ і $19,1 \pm 1,8$ дня ($p < 0,05$). Велика тривалість загострення бронхіальної астми в групі інфікованих внутрішньоклітинними збудниками дітей може бути пов'язана з відсутністю типових нападів загострення і відсутністю патогенетичного лікування, гіперчутливості та гіперреактивності дихальних шляхів, зумовленими алергічним механізмом і запальним процесом, викликаним внутрішньоклітинними збудниками, відсутність патогенетичної терапії, що тягне за собою більш тривалий часовий етап неефективного амбулаторного лікування. Крім того, виявлені відмінності тривалості загострення



у спостережуваних пацієнтів можуть бути пов'язані зі змінами в дихальних шляхах. В основній групі більш тривалий період загострення обумовлений хронічним запаленням, викликаним внутрішньоклітинними збудниками, що призводить до більш глибокого поразки дихальних шляхів. У групі порівняння загострення проявляється коротким за часом бронхоспазмом.

У зв'язку з чим нами були проаналізовані клінічні прояви поточного загострення бронхіальної астми в групах дітей, інфікованих і не інфікованих внутрішньоклітинними мікроорганізмами.

Було виявлено, що активний перебіг і латентний перебіг інфекційного внутрішньоклітинного процесу надавали різний вплив за деякими показниками на загострення бронхіальної астми у дітей. При поточному загостренні задишка в спокої спостерігалася дещо частіше у дітей з бронхіальною астмою з активним перебігом персистуючого інфекційного процесу – у 96 (58,5%) дітей і у 47 (51,1%) дітей – з латентним перебігом ($p < 0,05$). Задишка при фізичному навантаженні частіше відзначалася при латентному перебігу внутрішньоклітинної інфекції: у 61 (37,2%) дитини – при активному перебігу і 41 (44,5%) дитини – при латентному ($p < 0,05$). Відсутність задишки констатовувалася, відповідно, у 7 (4,3%) і 4 (4,4%) дітей ($p < 0,05$). Симптоми інтоксикації статистично частіше виявлялися у 87 (53,1%) дітей при активному перебігу інфекційного процесу, в той час як при латентному – у 37 (40,2%) дітей ($p < 0,05$). Нав'язливий кашель траплявся у переважній більшості дітей із бронхіальною астмою, інфікованих внутрішньоклітинними інфекціями, і відзначався з однаковою частотою при активному і латентному перебігу інфекції, відповідно, у 137 (83,5%) і 74 (80,4%) дітей ($p < 0,05$). Аналогічні зміни констатовувалися і при виявленні катаральних змін у ротоглотці, які фіксувалися відповідно у 146 (89,0%) і 67 (72,8%) дітей ($p < 0,05$). Латентний інфекційний процес, який часто та довго спостерігався, сприяв більш вираженому збільшенню

периферичних лімфатичних вузлів, які в цій групі пальпувалися у 68 (73,9%) дітей. При активному перебігу внутрішньоклітинного інфекційного процесу збільшення лімфатичних вузлів спостерігалася у 83 (50,6%) дітей ($p < 0,05$). Закладеність носа, що супроводжувалася рясним слизовим або гнійним виділенням, спостерігалася у третини дітей як при активному, так і при латентному перебігу інфекції, відповідно, – у 64 (39,0%) і 33 (35,9%) дітей ($p < 0,05$). Характер виділень із носа у пацієнтів в обох групах був практично однаковий. При активному перебігу внутрішньоклітинної інфекції слизові виділення спостерігалися у 59 (35,9%) дітей, гнійні – у 5 (3,1%) дітей з бронхіальною астмою. При латентному перебігу, відповідно, – у 29 (31,5%) і 4 (4,5%) пацієнтів ($p < 0,05$). Аналіз даних, отриманих при аускультатії дітей із бронхіальною астмою, інфікованих внутрішньоклітинними персистуючими інфекціями, при різному її перебігу виявив неоднаковий характер хрипів. Так, при активному перебігу інфекційного процесу лише у 45 (24,7%) пацієнтів вислуховувалися переважно сухі свистячі хрипи, у той час як вологі середньопухирчасті і дрібнопухирчасті – у 56 (60,9%) дітей. При латентному перебігу були виявлені інші особливості. Сухі свистячі хрипи вислуховувалися у 56 (60,9%) дітей, середньопухирчасті і дрібнопухирчасті вологі хрипи – у 36 (39,1%) ($p < 0,05$).

У ході дослідження, дітям, хворим на бронхіальну астму, визначалася функція зовнішнього дихання. Дане дослідження, враховуючи особливості проведення, було виконано нами у дітей з шестирічного віку: у 143 (55,9%) дітей з бронхіальною астмою, інфікованих внутрішньоклітинними персистуючими інфекціями, і у 56 (77,8%) дітей з бронхіальною астмою, неінфікованих внутрішньоклітинними персистуючими інфекціями. Було виявлено, що з усіх 199 обстежених пацієнтів, у 178 (89,5%) відзначалися порушення функції зовнішнього дихання за обструктивним або змішаним типом (таблиця 6).



Таблиця 6

Порушення функції зовнішнього дихання у дітей із бронхіальною астмою, інфікованих і неінфікованих внутрішньоклітинними інфекціями

Порушення функції зовнішнього дихання	Діти с бронхіальною астмою (БА), n=199			
	Діти с БА, інфіковані внутрішньоклітинними інфекціями, n=143		Діти с БА, неінфіковані внутрішньоклітинними інфекціями, n=56	
	Абс.	%	Абс.	%
Порушення за обструктивним типом	23	16,1	42	75,0
Порушення за змішаним типом	109	76,2	4	7,1
Прихований бронхоспазм	11	7,7	10	17,9

* – відмінності між групами статистично значущі ($p < 0,001$)

В основній групі спостереження у 109 (76,2%) пацієнтів виявлено вентиляційні порушення за змішаним типом, у той час як в групі порівняння – у 4 (7,1%). Змішаний тип порушення функції зовнішнього дихання свідчить про глибоке ураження дихальних шляхів із залученням у запальний процес бронхіол і паренхіми легенів, про переважання в патогенезі бронхіальної обструкції набряку слизової оболонки бронхів і гіперсекреції слизу над бронхоспазмом [9]. У групі порівняння спостерігалися порушення функції зовнішнього дихання за обструктивним типом у 42 (75,0%) дітей ($p < 0,001$). Даний тип порушень вентиляційної функції легень є характерною ознакою бронхіальної астми та свідчить про збільшення бронхіального опору через звуження бронхів, але без зміни легеневої паренхіми, і служить об'єктивним критерієм оцінки тяжкості загострення [4]. Тяжкість загострення бронхіальної астми характеризує перебіг захворювання, між ними існує пряма кореляційна залежність [9]. Прихований бронхоспазм спостерігався більш, ніж в 2 рази частіше в групі дітей з бронхіальною астмою, неінфікованих внутрішньоклітинними інфекціями, в порівнянні з пацієнтами, у яких перебіг захворювання відбувався на тлі інфікування персистуючими патогенами, відповідно, – у 10 (17,9%) і 11 (7,7%) дітей.

Аналіз клінічного перебігу захворювання свідчить, що у дітей, інфікованих герпесвірусами, період загострення бронхіальної астми

більш тривалий, що проявляється пролонгацією нападу бронхіальної обструкції і необхідністю застосування більш високих доз інгаляційних кортикостероїдів. Недостатня ефективність лікування захворювання може бути пов'язана з перебігом захворювання, що поєднується з приєднанням персистуючої внутрішньоклітинної інфекції. У дітей при бронхіальній астмі, що має перебіг на тлі активної внутрішньоклітинної інфекції, відзначається більш тривалий і частий розвиток загострень захворювання з поєднанням обструктивного і інтоксикаційного синдромів. У цих же дітей характерний змішаний тип порушень функції зовнішнього дихання в порівнянні з неінфікованими хворими, де чільним є порушення дихання за обструктивним типом.

Висновки

Таким чином, персистуючу внутрішньоклітинну інфекцію можна розглядати як критичний чинник, що призводить до підвищення гіперреактивності бронхів, погіршення перебігу бронхіальної астми у дітей, що диктує необхідність введення в комплекс обстеження дітей визначення рівня імуноглобулінів класів М і G в сироватці крові, а також ДНК вірусу простого герпесу I-II типів, цитомегаловірусу, Епштейна-Барр-вірусу, Chlamydomphila pneumoniae і Mycoplasma pneumoniae в зіскобі слизу зі слизової оболонки ротової порожнини і, у разі виявлення активного перебігу інфекційного процесу, проведення специфічної етіотропної терапії.