

616.2-002.1-018.73-036:614.8.026.1:616.98-053.2

Карпенко А.В.

**ФАКТОРИ РИЗИКУ ТА ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ПОВТОРНИХ
БАКТЕРІАЛЬНИХ УСКЛАДНЕНЬ ГРВІ У ДІТЕЙ**

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

вул. В. Вернадського, 9, Дніпро, 49044, Україна

e-mail: pediatria2@i.ua

Karpenko A.V.

**RISK FACTORS AND FEATURES OF RECURRENT BACTERIAL
COMPLICATIONS OF UPPER RESPIRATORY TRACT VIRAL
INFECTIONS IN CHILDREN**

SE "Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine"

V. Vernadsky str., 9, Dnipro, 49044, Ukraine

e-mail: pediatria2@i.ua

Ключові слова: гострий середній отит, гострий риносинусит, ГРВІ,
лізоцим, діти

**Резюме. Факторы риска и особенности течения повторных
бактериальных осложнений ОРВИ у детей.** Карпенко А.В. ГУ
«Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», ул.
В.Вернадского, 9, Днепр, 49044, Украина; e-mail: pediatria2@i.ua

Целью исследования стало определение факторов риска рецидивирующих бактериальных осложнений ОРВИ у детей, а также клинико-иммунологических особенностей течения таких осложнений. Обследовано 214 детей в возрасте от 3 до 18 лет, болеющих ОРВИ с развитием острого гнойного среднего отита или острого бактериального риносинусита. I группу составило 128 детей с эпизодическими бактериальными осложнениями ОРВИ в анамнезе, во II группу включены 86 детей с рецидивирующим их характером. Помимо стандартного обследования, было определено содержание лизоцима в ротоглоточном секрете трижды в динамике заболевания. Установлено, что дети II группы характеризовались ранним дебютом респираторной заболеваемости (в

возрасте 6,00 (4,00; 12,00) месяцев против 13,00 (4,50; 16,00) месяцев у детей I группы ($p < 0,0001$), а также большей длительностью катарального и интоксикационного синдромов при подобных формах заболевания. Наиболее значимым фактором риска для формирования рецидивирующего паттерна осложнений было курение матери (ОШ= 2,73; 95 % ДИ [1,34; 5,48]), имели значение также гастроэнтерологическая патология и частые ОРВИ у матери, и сокращение периода грудного вскармливания. У детей с повторными бактериальными осложнениями ОРВИ во все периоды заболевания отмечалось нарушение местной резистентности слизистых оболочек верхних дыхательных путей в виде снижения концентраций лизоцима, которое сохранялось и после выздоровления.

Ключевые слова: острый средний отит, острый риносинусит, ОРВИ, лизоцим, дети

Abstract. Risk factors and features of recurrent bacterial complications of upper respiratory tract viral infections in children.

Karpenko A.V. SE “Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine”, V. Vernadsky str., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: pediatria2@i.ua

The aim of the study was to determine the risk factors for the recurrent bacterial complications of upper respiratory tract viral infection (URTI) in children, as well as the clinical and immunological features of the course of such complications. We enrolled 214 children aged 3 to 18 years with URTIs complicated with acute otitis media or acute bacterial rhinosinusitis. Frequency of bacterial complications of URI in 128 children was low (group I) and in 86 children it met the criteria of recurrent course (group II). In addition to the standard examination, lysozyme levels in the oropharyngeal secret were determined three times during the disease. It was found that the children of group II were characterized by an early debut of respiratory morbidity (at the age of 6.00 (4.00, 12.00) months against 13.00 (4.50, 16.00) months in children of group I ($p < 0, 0001$), as well as the longer duration of catarrhal and intoxication syndromes in similar forms of the disease. The most significant risk factor for the formation of the recurring complication pattern was maternal

smoking (OR = 2.73, 95% CI [1.34, 5.48]), along with gastroenterological pathology and frequent URTI in the mother, and a shortened period of breastfeeding. In children with recurrent bacterial complications of URTI, there was an impaired local resistance state of the upper respiratory tract mucous membranes (as a decrease in the concentrations of lysozyme) in all periods of the disease, which persisted after recovery.

Key words: acute otitis media, acute rhinosinusitis, URTI, lysozyme, children

ВСТУП

Проблема повторних бактеріальних ускладнень гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ) у дітей залишається актуальною для медицини дитячого віку протягом багатьох років. Існує численна група дітей, що схильні до розвитку гострого гнійного середнього отиту або бактеріального риносинуситу у зв'язку з перенесеною ГРВІ. Так, за даними Американської асоціації педіатрів, бактеріальні ускладнення розвиваються у майже 20 % випадків респіраторних вірусних інфекцій [6; 7]. Численні дослідження, що проводились, вказують на багатофакторну причинність такої схильності у дітей: так, її пов'язують з атопією, мікро- та макроекологічними факторами, порушеннями мікробіоценозу слизових оболонок дихальних шляхів та шлунково-кишкового тракту, спадковими факторами, прихованими формами імунологічних дисфункцій тощо [3; 5; 8]. При цьому повторні бактеріальні ускладнення, що виникають на тлі притаманної дитячому віку підвищеної частоти ГРВІ, чинять негативний соціально-економічний вплив як на рівні родини, так і на рівні держави в цілому; підвищують ризик виникнення інших ускладнень захворювання, збільшують медикаментозне навантаження на організм дитини та можуть погіршувати її шкільну успішність та якість життя [1; 3].

З урахуванням наведеного, метою дослідження стало визначення соціально-економічних та медичних факторів ризику рецидивного характеру бактеріальних ускладнень ГРВІ у дітей, а також клініко-імунологічних особливостей перебігу таких ускладнень.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

В дослідження було включено 214 дітей віком від 3 до 18 років (медіана віку склала 6,0 (3,7; 12,0) років), у яких на тлі ГРВІ розвинувся гострий гнійний середній отит (ГСО) або гострий бактеріальний риносинусит (ГРС). Всі діагнози встановлювались у відповідності до актуальних критеріїв, рекомендованих у наказах МОЗ України. Діти включались в дослідження не пізніше третьої доби від початку розвитку ускладнень. Збір анамнестичних даних проводився методами анкетування батьків та аналізу медичної документації дитини. Пацієнтам також проводилось передбачене відповідними державними нормативними документами МОЗ України клініко-лабораторне обстеження. Додатково до стандартного обстеження, 110 дітям визначено рівень неспецифічного фактору місцевої резистентності слизових оболонок верхніх дихальних шляхів лізоциму в ротоглотковому секреті методом ІФА тричі протягом дослідження: на початку розвитку бактеріального ускладнення, в період реконвалесценції та після одужання. Контрольні значення вмісту лізоциму у ротоглотковому секреті отримані у 30 умовно здорових дітей.

Враховуючи анамнестичні дані пацієнтів, було сформовано дві групи дослідження: до I увійшло 128 дітей з епізодичним характером бактеріальних ускладнень ГРВІ, до II – 86 дітей з рецидивуючим їх перебігом (4 або більше випадки ГСО/ГРС протягом року) [4]. Співвідношення хлопчиків та дівчаток в групах дослідження складало близько 1:1.

Статистична обробка даних проводилась у програмі “STATISTICA 6.1” (серійний номер – AGAR909 E415822FA). Перевірка нормальності розподілу кількісних показників проводилась за допомогою критерія Шапіро-Уїлка з виправленням Ліллефорса. Для оцінки вірогідності відмінностей між групами для кількісних ознак з нормальним розподілом використовувався критерій Ст'юдента (t); для кількісних ознак з нерівномірним розподілом – критерій Манна-Уїтні (U); вірогідність відмінностей відносних показників оцінювалась з використанням критерію

Хі-квадрат (χ^2) Пірсона. Також розраховувалися абсолютні та відносні показники ризику для оцінки зв'язку різних медико-біологічних і соціально-економічних чинників зі схильністю до частих бактеріальних ускладнень ГРВІ у дітей (в тому числі показник відношення шансів (ВШ) з його довірчим інтервалом (ДІ). Критичне значення рівня значимості (p) приймалося $\leq 5\%$ ($p \leq 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Ретроспективний аналіз особливостей респіраторної захворюваності у обстежених дітей виявив, що діти II групи дослідження відрізнялись більшою загальною схильністю до ГРВІ: 45,6 % пацієнтів цієї групи хворіли на ГРВІ 6 та більше разів на рік, тоді як серед їх однолітків з I групи дослідження таких було лише 18,0 % ($\chi^2=20,17$; $p<0,001$). Хоча у дошкільному віці більшості дітей притаманна відносно висока частота ГРВІ, що пов'язано як з особливостями становлення імунного захисту дитини, так і з соціальними аспектами, слід зауважити, що виникнення 6 та більше епізодів ГРВІ на рік не розглядається як нормальне незалежно від віку дитини [3; 4]. У $60,47 \pm 5,27\%$ дітей II групи не простежувалось чіткого зв'язку захворюваності з порою року: вони були вразливі до респіраторних інфекцій незалежно від сезонних особливостей епідеміологічної ситуації. Перше респіраторне захворювання у більшості ($73,26 \pm 4,77\%$) цих дітей виникало ще до досягнення ними дванадцятимісячного віку, тоді як в I групі дослідження на першому році життя хворіли на ГРВІ лише $46,88 \pm 4,41\%$ ($\chi^2=14,65$; $p=0,0001$). Відмінності стосувались і медіани віку, в якому було перенесене перше респіраторне захворювання: так, у дітей з рецидивними бактеріальними ускладненнями ГРВІ вона становила 6,00 (4,00; 12,00) місяців проти 13,00 (4,50; 16,00) місяців у дітей з епізодичними ускладненнями ГРВІ ($p<0,0001$ за U-критерієм Манна-Уїтні). Найбільш типовим видом першого респіраторного захворювання в обох групах була ГРВІ у формі ринофарингіту, однак у дітей II групи у порівнянні з I вірогідно частіше

зустрічались гострі простий (12,79 % проти 4,69 %; $\chi^2=4,62$, $p=0,032$) та обструктивний бронхіти (6,98 % проти 1,56 %; $\chi^2=4,19$, $p=0,041$).

Основи здоров'я людини значною мірою залежать від генетичних параметрів, а епігенетичні фактори впливають на формування особливостей захворюваності у конкретної людини. У дітей I та II груп дослідження не виявлено вірогідних відмінностей в загальній частоті обтяженого сімейного анамнезу – близько половини всіх дітей були народжені від батьків з хронічною патологією. Однак визначено зв'язок між схильністю дитини до повторних бактеріальних ускладнень ГРВІ та такими факторами сімейного анамнезу, як часті респіраторні захворювання та гастроентерологічна патологія у матері, та з такими постнатальними факторами, як скорочена тривалість грудного вигодовування (показники ризику для різної тривалості грудного вигодовування відображають збільшення його протективного впливу щодо формування рецидивного патерну бактеріальних ускладнень ГРВІ у дитини з подовженням терміну) та паління матері. Останнє виявилось найсильнішим фактором ризику для формування рецидивного характеру бактеріальних ускладнень ГРВІ у дітей; негативний вплив цього чинника щодо підвищення респіраторної захворюваності відмічався і в інших дослідженнях [8]. В таблиці 1 наведені статистичні показники, що характеризують ризик означених факторів.

Таблиця 1

Фактори ризику рецидивних бактеріальних ускладнень ГРВІ у дітей

Фактор	АВ 1* (фактор є)	АВ 2* (фактор відсутній)	ЗАВ*	ВВ*	ВШ; 95 % ДІ*
Часті ГРВІ у матері	0,46	0,39	0,07	1,18	1,30; [1,06; 3,01]
Захворювання ШКТ у матері	0,61	0,37	0,24	1,62	2,55; [1,16; 5,64]

Штучне вигодовування	0,50	0,38	0,12	1,28	1,56; [1,07; 3,59]
Грудне вигодовування менше за 6 місяців	0,44	0,34	0,10	1,30	1,50; [1,03; 2,72]
Грудне вигодовування менше за рік	0,42	0,28	0,14	1,50	1,82; [1,05; 3,88]
Паління матері	0,60	0,36	0,24	1,67	2,73; [1,34; 5,48]

Примітка:

* АВ – абсолютна вірогідність; ЗАВ – зміна абсолютної вірогідності; ВВ – відносна вірогідність; ВШ – відношення шансів; ДІ – довірчий інтервал

В поточному випадку захворювання структура бактеріальних ускладнень ГРВІ в групах дослідження була подібною. ГСО розвинувся у 27,34 % дітей I групи та 38,37 % дітей II групи дослідження; ГРС у формі гострого аденоїдиту, гострого гаймориту, фронтиту та/або етмоїдиту – у 72,66 % та 61,63 % дітей відповідно ($\chi^2=2,89$; $p=0,089$). Згідно даних інших досліджень, співвідношення клінічних форм приблизно 2:1 з переважанням риносинуситу є типовим для бактеріальних ускладнень ГРВІ в дитячому віці [2; 7].

Проведений аналіз клінічних особливостей перебігу поточного випадку ГРВІ у обстежених пацієнтів виявив певні відмінності у дітей, схильних до рецидивних бактеріальних ускладнень, від їх однолітків з епізодичним характером ускладнень. Так, вірогідно відрізнялась загальна тривалість захворювання: пацієнти II групи в середньому хворіли на дві-три доби довше їх однолітків I групи з тим самим видом ускладнення ($10,94\pm 0,61$ проти $8,17\pm 0,63$ днів відповідно при ГСО, $p=0,003$ за U-критерієм Манна-Уїтні; $11,96\pm 0,65$ проти $9,92\pm 0,62$ днів відповідно при ГРС, $p=0,004$ за U-критерієм Манна-Уїтні). Щодо особливостей окремих

симптомів та синдромів захворювання, то тривалість лихоманки в групах дослідження була подібною ($3,33 \pm 0,10$ дні та $3,05 \pm 0,13$ дні відповідно в I та II групі дослідження, $p=0,08$ за U-критерієм Манна-Уїтні). Також температурна реакція в перші дні розвитку бактеріальних ускладнень ГРВІ в досліджуваних групах істотно не відрізнялась. Однак вже на третій день від виникнення ГСО у дітей з повторними бактеріальними ускладненнями ГРВІ реєструвалась дещо нижча температура тіла, ніж у дітей з епізодичним характером таких ускладнень: $37,0$ ($36,7; 37,2$) °C проти $37,2$ ($37,0; 37,4$) °C відповідно ($p=0,047$ за U-критерієм Манна-Уїтні). Подібні відмінності між групами дослідження реєструвались також при ГРС з четвертого дня від початку ускладнення: $36,7$ ($36,6; 37,2$) °C в II проти $37,1$ ($36,9; 37,4$) °C в I групі дослідження ($p=0,048$ за U-критерієм Манна-Уїтні). Невиражена за амплітудою та скорочена в часі температурна реакція може бути відображенням певної функціональної недостатності імунної відповіді під час розвитку бактеріальної інфекції у дітей, схильних до ускладненого перебігу ГРВІ.

Вірогідно довшими у дітей з рецидивним характером бактеріальних ускладнень були інші ознаки інтоксикації (слабкість, втомлюваність, погіршення апетиту): $4,19 \pm 0,14$ дні проти $3,63 \pm 0,09$ дні в I групі ($p=0,0042$ за U-критерієм Манна-Уїтні), а також катаральні прояви (риніт, кашель, біль у горлі тощо): $6,84 \pm 0,15$ дні проти $4,64 \pm 0,09$ дні відповідно ($p=0,0001$ за U-критерієм Манна-Уїтні). Не було виявлено вірогідних відмінностей в тривалості локальних симптомів ГСО (біль у вусі, оторея) та ГРС (біль в ділянці обличчя, зниження нюху) між дітьми з різною частотою бактеріальних ускладнень ГРВІ.

Результати дослідження вмісту лізоциму в ротоглотковому секреті у дітей досліджуваних груп в різні періоди захворювання представлені в таблиці 2. Наведені дані свідчать, що у дітей, які схильні до розвитку повторних бактеріальних ускладнень ГРВІ, спостерігається зменшення вмісту лізоциму в усі періоди захворювання у порівнянні з таким у дітей з епізодичним характером ускладнень, яке зберігається і після

реконвалесценції. Референтні значення концентрації лізоциму, отримані від 30 здорових дітей, що не хворіли на ГРВІ протягом останнього місяця, склали 40,37 (33,98; 43,81) пг/мл; вони також вірогідно перевищували показники, отримані в II групі ($p < 0,001$ за U-критерієм Манна-Уїтні).

Таблиця 2.

Концентрації лізоциму в ротоглотковому секреті у дітей з бактеріальними ускладненнями ГРВІ, Ме (Q25; Q75)

Лізоцим, пг/мл	I група (n=70)	II група (n=40)	p, Манн-Уїтні U-тест
На 1-2й день від розвитку ГСО/ГРС	39,82 (26,49; 45,29)	21,86 (12,89; 28,72)	$p < 0,001$
На 7-9й день від розвитку ГСО/ГРС	65,39 (55,93; 76,52)	47,27 (36,29; 56,20)	$p < 0,001$
Після одужання	26,58 (17,43; 34,98)	19,19 (16,80; 22,88)	$p = 0,002$

ВИСНОВКИ

1. Діти, які схильні до розвитку рецидивних бактеріальних ускладнень ГРВІ, відрізняються раннім дебютом респіраторної захворюваності та тенденцією до затяжного перебігу гострих респіраторних інфекцій з подовженням тривалості основних клінічних синдромів (інтоксикаційного та катарального) у порівнянні з їх однолітками з епізодичним характером ускладнень.

2. Факторами ризику, що пов'язані з розвитком повторних бактеріальних ускладнень у дитини, є схильність до частих ГРВІ та захворювання ШКТ у матері, а також паління матері та скорочення терміну грудного вигодовування. Постнатальні фактори ризику формування рецидивного характеру бактеріальних ускладнень ГРВІ є модифікованими, що дає можливість проведення профілактичних заходів, особливо у дітей, у яких є інші, немодифіковані (пренатальні) фактори ризику.

3. У дітей з рецидивним характером бактеріальних ускладнень ГРВІ при захворюванні відзначаються порушення неспецифічної місцевої резистентності слизових оболонок верхніх дихальних шляхів у вигляді зниження вмісту лізоциму, яке зберігається і після реконвалесценції. Патогенетично доцільним може бути місцеве використання у таких дітей препаратів, до складу яких входить лізоцим, для лікування та профілактики ГРВІ та їх ускладнень.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Кривоустов С. П. Острый средний отит у детей: взгляд педиатра на проблему / С. П. Кривоустов // Дитячий лікар. – 2010. – № 1. – С. 12-18.
2. Крючко, Т.А. Острый средний отит у детей: современный взгляд на проблему / Т.А. Крючко, Т.В. Шпехт, О.Я. Ткаченко // Здоровье ребенка. – 2010. – № 2(23). – С. 7-10.
3. Нестерова, И.В. Проблемы лечения вирусно-бактериальных респираторных инфекций у «часто и длительно болеющих» иммунокомпроментированных детей / И.В. Нестерова // Лечащий врач. – 2009. – № 6. – С. 40-43.
4. Щеплягина, Л.А. Возрастные особенности иммунитета у детей / Л.А. Щеплягина, И.В. Круглова // РМЖ. – 2009. – №. 23. – С. 1564.
5. Fokkens, W.J. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps / W.J. Fokkens, V.J. Lund, J. Mullol // Rhinology. – 2007. – № 45(Suppl 20). – P. 84-85.
6. The diagnosis and management of acute otitis media / A.S. Lieberthal [et al.] // Pediatrics. – 2013. – № 131. – P. e964-e999.
7. Wald, E.R. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of acute bacterial sinusitis in children aged 1 to 18 years / E.R. Wald, K.E. Applegate, C. Bordley // Pediatrics. – 2013. – № 132. – P. e262-e280.
8. Lopez Campos, X. Risk factors for recurrent upper respiratory infections in preschool children / X. Lopez Campos, M. Alvarez Castello, J. Massip // World Allergy Organ J. – 2012. – № 5(Suppl 2). – P. S101.

REFERENCES

1. Krivopustov CP. [Ostryy sredniy otit u detey: vzglyad peditra na problemu]. Dityachiy likar. 2010;1:12-18. Russian.
2. Kryuchko TA, Shpekht TV, Tkachenko OYa. [Ostryy sredniy otit u detey: sovremennyy vzglyad na problemu]. Zdorov'e rebenka. 2010;2(23):7-10. Russian.

3. Nesterova IV. [Problemy lecheniya virusno-bakterial'nykh respiratornykh infektsiy u «chasto i dlitel'no boleyushchikh» immunokompromentirovannykh detey]. Lechashchiy vrach. 2009; 6:40-43. Russian.
4. Shcheplyagina L.A. [Voзрастnye osobennosti immuniteta u detey]. RMZh. 2009;23:1564. Russian.
5. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps. Rhinology. 2007;45(Suppl 20):84-85.
6. Lieberthal AS, Carroll AE, Chonmaitree T, Ganiats TG, Hoberman A, Jackson MA et al. The diagnosis and management of acute otitis media. Pediatric. 2013;131:e964-e999.
7. Wald ER, Applegate KE, Bordley C. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of acute bacterial sinusitis in children aged 1 to 18 years. Pediatrics. 2013;132:e262-e280.
8. Lopez Campos X, Alvarez Castello M, Massip J. Risk factors for recurrent upper respiratory infections in preschool children. World Allergy Organ J. 2012 Feb;5(Suppl 2):S101.