

Прогнозування ризику розвитку тривалого перебігу гострого простого бронхіту в дітей

For cite: Zdorov'e Rebenka. 2019;14(3):154-158. doi: 10.22141/2224-0551.14.3.2019.168766

Резюме. Актуальність. Чинники та механізми формування тривалого перебігу гострого простого бронхіту в дітей на сьогодні до кінця невідомі. Описана участь ряду факторів, у тому числі клінічних, лабораторних та імунологічних. **Мета дослідження** — виявлення інформативно значущих клініко-анамнестичних, лабораторних та імунологічних факторів ризику тривалого перебігу бронхіту в дітей раннього віку, а також створення математичної моделі для прогнозування ймовірності розвитку цієї ситуації. **Матеріали та методи.** Під наглядом перебували 122 дитини віком від 1 до 6 років із гострим простим бронхітом, які були на обстеженні та лікуванні в інфекційному відділенні КЗ «Дніпровська МКЛ № 1 ДОР». **Результати.** Визначено фактори ризику та створено математичну модель прогнозу розвитку тривалого перебігу гострого простого бронхіту в дітей. Прогностичну значущість мали: маса тіла дитини при народженні більше 3,7 кг, паління матері, наявність фонових станів, таких як перинатальне ураження центральної нервової системи та хронічний тонзиліт, субфебрильна температура тіла, тривалість лихоманки більше 4,7 днів, а також рівні γ -інтерферону та α -дефензинів у ротоглотковій рідині. **Висновки.** Отримані результати показали, що на розвиток тривалого перебігу гострого простого бронхіту в дітей впливають клініко-анамнестичні, лабораторні й імунологічні чинники. Наведена математична модель прогнозування може використовуватися в практичній діяльності сімейних лікарів та педіатрів. **Ключові слова:** гострий простий бронхіт; діти; тривалий перебіг; прогноз ймовірності розвитку; фактори ризику

Вступ

У структурі гострих інфекційних хвороб органів дихання серед дітей України найбільш поширеним є гострий простий бронхіт (ГПБ), а його питома вага становить 6,2–25 % [4, 5]. У той же час у дітей, які мають рекурентний перебіг гострої респіраторної вірусної інфекції (ГРВІ), цей показник підвищується до 50–90 %. Захворюваність на ГПБ в Україні становить близько 100 випадків на 1000 дітей на рік [6–10]. Найбільша питома вага ГПБ реєструється в ранньому дитячому віці (від народження до 3 років), в цьому віковому періоді захворюваність на ГПБ становить 75–250 випадків на 1000 дітей [11], а серед госпіталізованих у респіраторні відділення кожній другій або третій дитині верифіковано діагноз ГПБ, що становить 1/2–3/4 від усіх звернень за стаціонарною допомогою в нашій країні. Аналогічна си-

туація реєструється і в інших країнах світу. Офіційні статистичні дані Великої Британії свідчать, що показник захворюваності дітей на ГПБ серед школярів становить 20,7 %, у Німеччині та Швеції — 28 %. За даними Національного реєстру США (2004), медична допомога з приводу ГПБ була надана 2,7 млн дітей (18 %) віком до 15 років [12].

Гострий простий бронхіт — гостре інфекційне, головним чином вірусосоційоване захворювання респіраторного тракту, в основі якого лежить запалення оболонок бронхів, що клінічно проявляється переважанням катарального синдрому над загальнозапальним синдромом, дихальною недостатністю при симетричності фізикальних даних [13].

Слід зазначити, що упродовж останнього часу темпи приросту захворюваності органів дихання становили 47,4 %. В нашому, Дніпровському регіоні

цей показник за аналогічний період збільшився на 40,5 %. Цей факт потребує подальшого визначення шляхів прогнозування, діагностики та лікування цього захворювання [1–3].

Тривалість захворювання в неускладнених випадках становить від 1 до 1,5–2 тижнів. Тривалішим, затяжним перебігом відзначаються бронхіти, спричинені аденовірусами, мікоплазмами, хламідіями. На сьогодні не визначено інших факторів, що сприяють виникненню тривалого перебігу ГПБ у дітей.

Дані про особливості та патогенетичне значення таких протимікробних пептидів, як дефензини та лактоферин, досить обмежені, а публікації щодо динаміки вмісту лактоферину в ротоглотковому секреті і сироватці крові в дітей віком від 1 до 6 років із ГПБ поодинокі та на сьогодні в науковій літературі практично не висвітлені, що потребує проведення подальших досліджень та визначення ролі протимікробних пептидів у патогенезі розвитку ГПБ та їх впливу на перебіг хвороби.

Таким чином, проблема ГПБ у межах високої гострої респіраторної захворюваності в дітей віком від 1 до 6 років є актуальною в сучасній педіатрії, що детерміновано насамперед значною поширеністю даного захворювання, формуванням у частині випадків тяжкого перебігу ГПБ у цих дітей із необхідністю наступної госпіталізації дитини, схильністю до рекурентного перебігу ГРВІ у конкретного пацієнта та відсутністю прогностичних критеріїв для формування груп дітей, які мають ризик тривалого перебігу ГПБ. Сучасні дані про значення неспецифічних механізмів розвитку та контролю інфекційного процесу на слизових дихальних шляхах актуалізують та формують необхідність подальшого вивчення молекулярних механізмів розвитку ГПБ у дітей віком від 1 до 6 років, а саме особливостей активації системи протимікробних білків дефензинів та лактоферину з урахуванням змін цитокінового профілю. Вважаємо, що визначення динамічних змін антимікробних пептидів та цитокінів у розвитку ГПБ у дітей раннього віку дозволить уточнити патогенетичні взаємозв'язки між основними предикторами запалення та клінічними характеристиками в дітей та розробити патогенетично обґрунтовану й ефективну схему диференційованого вибору заходів, спрямованих на відновлення роботи основних ланок місцевого імунітету. Також проведене дослідження дозволить виявити найбільш значущі фактори ризику формування тяжкого перебігу ГПБ у дітей раннього віку, що дозволить розробити прогностичну шкалу ризику госпіталізації дитини раннього віку до стаціонару й оптимізувати маршрут пацієнта на амбулаторному етапі надання медичної допомоги.

Незалежно від механізмів розвитку тривалого перебігу ГПБ у дітей, розуміння яких дозволить індивідуалізувати профілактичну медикаментозну терапію, для визначення ймовірності розвитку тривалого перебігу цієї хвороби в практичній діяльності необхідно мати доступний клінічний інструмент.

На нашу думку, одним із можливих способів вирішення даного завдання є створення простої математичної моделі прогнозу розвитку тривалого перебігу ГПБ у дітей для немашинного застосування.

Метою нашого дослідження було виявлення інформативно значущих клініко-анамнестичних, лабораторних та імунологічних факторів ризику тривалого перебігу ГПБ у дітей раннього віку, а також створення математичної моделі для прогнозування ймовірності розвитку цієї ситуації.

Матеріали та методи

Групу спостереження становили 122 дитини віком від 1 до 6 років із ГПБ, які перебували на обстеженні та лікуванні в інфекційному відділенні КЗ «Дніпровська МКЛ № 1 ДОР». Лабораторне дослідження включало в себе: загальний аналіз крові, сечі, назочитологічні, імуноферментні методи. Етіологічний діагноз встановлювався на підставі вірусологічних методів дослідження.

Вміст інтерферону-гамма (IFN- γ) у сироватці крові і ротоглотковій рідині, антимікробних факторів у ротоглотковій рідині досліджувався за допомогою імуноферментного аналізу ELISA в сертифікованій імунологічній лабораторії лікувально-діагностичного центру «Аптеки медичної академії» за адресою: м. Дніпро, пл. Соборна, 4; ліцензія АЕ № 459359 від 18.09.2014 р., ldc@diablab.dp.ua. При визначенні концентрації IFN- γ використовувався набір «Гамма інтерферон-ІФА-БЕСТ А-8752» фірми «Вектор-Бест»; лактоферину — набір Human Lactoferrin NK 329 Edition 06-16 виробництва компанії Hycult Biotech (США), нейтрофільних α -дефензинів (1-3) (Human Neutrophil Peptides 1-3 — HNP 1-3) — реактиви Human HNP NK317 Edition 08-16 виробництва компанії Hycult Biotech (США).

Для визначення факторів ризику розвитку тривалого перебігу ГПБ у дітей було проведено послідовний аналіз Вальда. З використанням математичної програми оброблено 85 клініко-анамнестичних, лабораторних та імунологічних параметрів, для кожного з них розраховані відносний ризик (ВР) та діагностичний коефіцієнт (ДК). Критерій відносного ризику визначався за формулою: $ВР = f_b(1 - f_k) / f_k(1 - f_b)$, де f_b — частота зустрічальності ознаки в дітей із затяжним перебігом ГПБ, f_k — частота зустрічальності ознаки в дітей із тривалістю хвороби не більше 2 тижнів. Аналіз отриманих даних та оцінка вірогідності їх відмінностей проводились за допомогою пара- та непараметричних методів статистики. Різниця між ознаками, що порівнювались, вважалась значущою при $p < 0,05$ [14, 15].

Результати та обговорення

Вивчення прогностичної значущості досліджуваних параметрів дозволило відокремити найбільш інформативні клініко-анамнестичні, лабораторно-діагностичні й імунологічні фактори ризику розвитку тривалого перебігу ГПБ у дітей.

Анамнестичні фактори. Маса при народженні. Найбільш високий ризик розвитку тривалого перебігу ГПБ виявлено в групі дітей, які при народженні мали масу тіла 3,7–4,8 кг (ВР = 1,82).

Шкідливі звички батьків. Паління матері відіграло значну роль у формуванні тривалого перебігу хвороби (ВР = 2,08), у той же час відсутність пасивного паління суттєво не зменшувала ризик розвитку затяжного перебігу захворювання (ВР = 0,8).

Фонові захворювання. Істотну роль у формуванні особливостей перебігу респіраторної патології відіграють хронічні захворювання індивідуума. Нами встановлено, що найбільшу питому вагу мала наявність у дитини перинатального ураження центральної нервової системи (ЦНС) (ВР = 2,08) або хронічного тонзиліту (ВР = 2,08).

Клінічні фактори. Оцінювався вплив клінічних факторів на розвиток тривалого перебігу захворювання. Бралися до уваги клінічні прояви, що мали місце на початку захворювання.

Лихоманка. Підвищення температури тіла в дитини було фактором, що знижував ризик тривалого перебігу ГПБ (ВР = –4,6). Однак, якщо температура тіла фіксувалась у межах 37,3–38,7 °С, ризик тривалого перебігу підвищувався (ВР = 3,2), а знижувався він тільки при підвищенні температури до фебрильних цифр (38,7–40 °С, ВР = –2,3).

Тривалість лихоманки. Ризик виникнення тривалого перебігу ГПБ підвищувався залежно від тривалості лихоманки. Тоді як тривалість лихоманки 1–2,3 днів зменшувала ризик тривалого захворювання (ВР = –5,6), при збільшенні днів тривалості ли-

хоманки збільшувався і ризик пролонгації хвороби (при тривалості лихоманки 2,3–4,7 днів ВР становив 1,8, а при тривалості 4,7–7,0 днів — до 7,9).

Аускультативні зміни. Наявність у дитини сухих хрипів при аускультатії була прогностичною ознакою тривалого захворювання (ВР = 2,1), а вислуховування вологих хрипів незначно знижувало цей ризик (ВР = –0,6).

Кашель. Сухий кашель без виділення мокротиння був ознакою тривалого захворювання (ВР = 3,2).

Лабораторні й імунологічні показники. Загальний аналіз крові. Прогностично значущим у загальному аналізі крові виявилось визначення кількості гранулоцитів (еозинофіли, паличкоядерні, сегментоядерні клітини). Кількість еозинофілів менше 4 %, паличкоядерних клітин менше 10,3 %, а сегментоядерних менше 33,7 % зменшувала відносний ризик тривалого перебігу захворювання (ВР = –1,4; ВР = –2,8 та ВР = –5,9 відповідно).

Ми виявили певний зв'язок між рівнями γ -інтерферону та α -дефензинів у ротоглотковій рідині та тривалістю хвороби. Але якщо рівень інтерферону в межах 18,3–24,0 пг/мл знижував ризик тривалого захворювання (ВР = –3,8), то кількість α -дефензинів 22,0–31,0 пг/мл суттєво підвищувала цей ризик (ВР = 3,2).

Таким чином, нами визначено високоінформативні клініко-анамнестичні, лабораторні та імунологічні чинники та створено прогностичну таблицю, що дає можливість розрахувати ймовірність розвитку тривалого перебігу захворювання в дітей із ГПБ (табл. 1).

Таблиця 1. Математична модель оцінки ймовірності затяжного перебігу гострого простого бронхіту в дітей раннього віку

| Показники | Градації | Діагностичний коефіцієнт |
|---|--|--------------------------|
| 1 | 2 | 3 |
| Анамнестичні фактори | | |
| Маса тіла при народженні (кг) | 1,5–2,6 | –2,8 |
| | 2,6–3,7 | –1,6 |
| | 3,7–4,8 | 2,6 |
| Паління матері | Є | 3,2 |
| | Немає | –0,7 |
| Фонові стани | Перинатальне ураження ЦНС | 3,2 |
| | Хронічний тонзиліт | 3,2 |
| Клінічні фактори на початку захворювання | | |
| Лихоманка | Підвищення температури тіла | –4,6 |
| | Підвищення температури тіла 37,3–38,7 °С | 3,2 |
| | Підвищення температури тіла 38,7–40 °С | –2,3 |
| Тривалість лихоманки (дні) | 1–2 | –5,6 |
| | 2–5 | 1,8 |
| Аускультативні зміни | Сухі хрипи | 2,1 |
| | Вологі хрипи | –0,6 |
| | Немає | –2,3 |

Закінчення табл. 1

| 1 | 2 | 3 |
|--|-------------|------|
| Кашель сухий, без мокротиння | Є | 3,2 |
| <i>Лабораторні показники на початку захворювання</i> | | |
| Еозинофіли | 2–4 % | –1,4 |
| | 5–6 % | 5,1 |
| Паличкоядерні | 6–10 % | –2,8 |
| | 10–15 % | 3,2 |
| Сегментоядерні | Менше 34 % | –5,9 |
| | Більше 34 % | 2,4 |
| Моноцити | 3–6 % | –3,8 |
| Вміст γ -інтерферону в слині | 18–24 пг/мл | –3,8 |
| Вміст α -дефензинів у слині | 22–31 пг/мл | 3,2 |

Принцип роботи з математичною моделлю прогнозу розвитку тривалого перебігу захворювання в дітей із ГПБ полягає в складанні діагностичних коефіцієнтів (ДК), які відповідають виявленим ознакам у даної дитини. Імовірність формування тривалого перебігу захворювання становить 80 % при досягненні суми ДК 6 балів, 90 % — 9,5, а 95 % — 13 балів.

Показники ефективності даної математичної моделі прогнозу розвитку тривалого перебігу ГПБ у дітей становили: специфічність — 89,3 %, чутливість — 87,5 %, тест прогнозування позитивного результату — 95,6 %, тест прогнозування негативного результату — 72,9 %.

Висновки

1. Основними анамнестичними факторами високого ризику формування тривалого перебігу ГПБ у дітей є маса тіла дитини при народженні більше 3,7 кг, паління матері, наявність фонових станів, таких як перинатальне ураження ЦНС та хронічний тонзиліт. Вагомими клінічними факторами ризику виникнення тривалого перебігу ГПБ є підвищення температури тіла до 37,3–37,8 °С, тривалість лихоманки більше 4,7 дня. Прогнозувати тривалий перебіг захворювання можливо також, якщо рівень еозинофілів перевищує 4 %, паличкоядерних клітин — вище 10,3 %, а сегментоядерних — вище 33,8 %. Тривалий перебіг захворювання можливий також при рівнях α -дефензинів у ротоглотковій рідині більше 22,0 пг/мл.

2. Чинниками, що запобігають розвитку тривалого перебігу ГПБ, визначено низьку масу тіла дитини при народженні, підвищення температури тіла до фебрильних цифр, тривалість лихоманки не більше 3 діб, кількість γ -інтерферону в ротоглотковій рідині 18–24 пг/мл.

3. Простота у використанні, а також високі показники валідності розробленої математичної моделі прогнозу розвитку тривалого перебігу ГПБ у дітей дозволяють рекомендувати її в практичній діяльності сімейних лікарів та педіатрів для виділення контингенту дітей, у яких існує загроза роз-

витку тривалого перебігу захворювання, та своєчасного призначення раціональної профілактики та терапії.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

References

1. Ministry of Health of Ukraine. Order on January 13, 2005 № 18. On Adoption of Protocols for the Provision of Medical Aid to Children in the Specialty Pediatric Pulmonology. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0018282-05>. Accessed: January 13, 2005. (in Ukrainian).
2. Marushko YuV. *Zahvorjuvannja organiv dyhannja u ditej. Nevidkladni stany v dytjachij pul'monologii': navchal'nyj posibnyk [Diseases of the respiratory system in children. Emergency conditions in pediatric pulmonology: educational manual]*. Kyiv; 2013. 216 p. (in Ukrainian).
3. Marushko YuV, Shef GG. *Acute bronchitis in children. Dytiahyi likar. 2015;(45):28-36. (in Ukrainian)*.
4. Abaturov AE, Rusakova OO. *Clinical features of acute obstructive bronchitis and the local immunity in infants. Perinatologiya i pediatriya. 2012;(49):106-108. (in Ukrainian)*.
5. Ivahno OP, Koziarin IP, Chorna VV, Mahniuk VM. *The dynamics of the health status of child population in recent years of reforming of medical branch in Ukraine. Zbirnik naukovih prac' spivrobimiv NMAPO imeni PL Supika. 2015;24(3):447-454. (in Ukrainian)*.
6. Abaturov AE, Agafonova EA, Gerasimenko OV, Krivusha EL. *Vvedenie v immunologiju infekcionnogo protsessu dlja pediatrov i vrachei obshchei praktiki - semeinoi meditsyny [Introduction to the immunology of the infectious process for pediatricians and general practitioners - family medicine]*. Kyiv; 2012. 1-172 pp. (in Russian).
7. Antipkin IuG, Lapshin VF, Umanets TR. *Recurrent bronchitis in children: discussion issues. Zdorov'ja Ukrai'ny. Pediatrija. 2008;18(1):19-21. (in Russian)*.
8. Marushko YuV, Moscovenko DO, Bryuzgina TS. *Efficiency of primrose syrup phytopreparation in the treatment of acute bronchitis in children. Sovremennaya pediatriya. 2013;(53):80-84. (in Ukrainian)*.
9. Soroka ND. *Acute bronchitis in children: state of the problem, current solutions. Pediatria. 2013;92(6):106-114. (in Russian)*.
10. Smiyan OI, Grinishyn VV. *Acute bronchitis in the structure of respiratory system diseases at babies and some aspects of rational antibacterial therapy. Visnyk SumDU. Medycyna. 2008;(2):6-15. (in Ukrainian)*.

11. Tatchenko VK. *Bolezni organov dykhaniiia u detei: prakticheskoe rukovodstvo [Diseases of the respiratory system in children: a practical guide]*. Moscow: *Pediatr*; 2012. 480 p. (in Russian).

12. Antipkin IuG, Lapshin VF. Recurrent bronchitis in children: current issues of pathogenesis and diagnosis. *Zdorov'ja Ukrainy. Pediatrija*. 2017;(43):14-16. (in Russian).

13. Maidannik VG, Emchinskaia EA. *Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu ostrykh bronkhitov u detei s pozitsii dokazatel'noi meditsiny [Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of acute*

bronchitis in children from the perspective of evidence-based medicine]. Kyiv; 2014. 56 p. (in Russian).

14. Antonov M. *Matematicheskaia obrabotka i analiz mediko-biologicheskikh dannykh [Mathematical processing and analysis of biomedical data]*. Kyiv: *UMVA*; 2006. 558p. (in Russian).

15. Dvoirin VV, Klimenkov AA. *Metodika kontroliruemyykh ispytaniy [Methods of controlled tests]*. Moscow: *Meditcina*; 1985. 144 p. (in Russian).

Отримано 07.04.2019 ■

Агафонова Е.А., Токарева Н.М.

ГУ «Днепропетровская медицинская академия», г. Днепр, Украина

Прогнозирование риска развития продолжительного течения острого простого бронхита у детей

Резюме. Актуальность. Факторы и механизмы формирования длительного течения острого простого бронхита у детей на сегодняшний день до конца неизвестны. Описано участие ряда факторов, в том числе клинических, лабораторных и иммунологических. **Цель исследования** — выявление информативных значимых клинико-anamnestических, лабораторных и иммунологических факторов риска длительного течения бронхита у детей раннего возраста, а также создание математической модели для прогнозирования вероятности развития этой ситуации. **Материалы и методы.** Под наблюдением находились 122 ребенка в возрасте от 1 до 6 лет с острым простым бронхитом, которые были на обследовании и лечении в инфекционном отделении КУ «Днепропетровская ГКБ № 1 ДООС». **Результаты.** Определены факторы риска и создана математическая модель прогноза развития длительного течения острого

простого бронхита у детей. Прогностическую значимость имели: масса тела ребенка при рождении более 3,7 кг, курение матери, наличие фоновых состояний, таких как перинатальное поражение центральной нервной системы и хронический тонзиллит, субфебрильная температура тела, продолжительность лихорадки более 4,7 дня, а также уровни γ -интерферона и α -дефензинов в ротоглоточной жидкости. **Выводы.** Полученные результаты показали, что на развитие длительного течения острого простого бронхита у детей влияют клинико-anamnestические, лабораторные и иммунологические факторы. Приведенная математическая модель прогнозирования может использоваться в практической деятельности семейных врачей и педиатров.

Ключевые слова: острый простой бронхит; дети; длительное течение; прогноз вероятности развития; факторы риска

Ahafonova O.O., Tokarieva N.M.

State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

The risk prediction of acute simple bronchitis' prolonged duration in children

Abstract. Background. Factors and mechanisms for the formation of a long course of acute simple bronchitis in children today are unknown finally. The participation of a big number different factors, including clinical, laboratory immunological indicators, is described. The purpose of the study: identifying informatively significant clinical-anamnestic, laboratory and immunological risk factors for the long-term course of bronchitis in young children, as well as the creation of a mathematical model for predicting the likelihood of developing this situation. **Materials and methods.** We've examined 122 children aged from 1 to 6 years old with acute simple bronchitis who were at the examination and treatment in the infectious department of the Dnipropetrovsk municipal clinical hospital №1. **Results.** Risk factors were determined and a mathematical model for

predicting the development of long-term course of acute simple bronchitis in children was created. Prognostic significance has been obtained: the body weight of the baby at birth is more than 3.7 kg, mother's smoking, background conditions such as perinatal CNS and chronic tonsillitis, low-grade body temperature, duration of fever over 4.7 days, and levels of γ -interferon and α -defensins in the oropharyngeal fluid. **Conclusions.** The obtained results have shown that the development of the long course of acute simple bronchitis in children is influenced by clinical-anamnestic, laboratory and immunological factors. The given mathematical model of forecast can be used in the practical activity of family physicians and pediatricians.

Keywords: acute simple bronchitis; children; forecasting of prolonged duration; risk factors