

**ДЕРЖАВНА УСТАНОВА
«ІНСТИТУТ ПЕДІАТРІЇ, АКУШЕРСТВА І ГІНЕКОЛОГІЇ НАЦІОНАЛЬНОЇ
АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»**

ЧЕРНИШОВА ОЛЬГА ЄВГЕНІВНА

УДК: 616.248:616-022.6]-053.2-079-084

**ДИФЕРЕНЦІЙОВАНИЙ ПІДХІД ДО ЛІКУВАННЯ Й ВТОРИННОЇ
ПРОФІЛАКТИКИ ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ
НА ТЛІ ПЕРСИСТУЮЧИХ ІНФЕКЦІЙ**

14.01.10 – педіатрія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

Київ – 2016

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Донецькому національному медичному університеті ім. М.Горького (м. Лиман) МОЗ України

Науковий консультант доктор медичних наук, професор
Абатуров Олександр Євгенович,
Державний заклад «Дніпропетровська медична академія» МОЗ України (м. Дніпропетровськ),
завідувач кафедри педіатрії №1 та медичної генетики

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор
Охотнікова Олена Миколаївна,
Національна медична академія післядипломної освіти
ім. П. Л. Шупика (м. Київ), завідувач кафедри
педіатрії №1;

доктор медичних наук, професор
Тяжка Олександра Василівна,
Національний медичний університет
ім. О. О. Богомольця МОЗ України (м. Київ),
завідувач кафедри педіатрії №1;

доктор медичних наук, професор
Крючко Тетяна Олександрівна,
Вищий державний навчальний заклад України
«Українська медична стоматологічна академія» МОЗ
України (м. Полтава), завідувач кафедри педіатрії №2.

Захист дисертації відбудеться «07 » червня 2016 р. о 13.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д. 26.553.01 при ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» (04050, м. Київ, вул. П. Майбороди, 8).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» (04050, м. Київ, вул. П. Майбороди, 8).

Автореферат розісланий « 06 » травня 2016 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради



Л.В. Квашніна

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Бронхіальна астма залишається однією із найбільш актуальних медико-соціальних проблем сучасної педіатрії (Ю.Г.Антипкін, 2011; В.Ф. Лапшин, 2011; Т.Р. Уманець, 2013).

За різними даними, від 1 до 15-30 % населення планети страждає на бронхіальну астму (Ю.Г. Антипкін, 2011; О.М.Охотнікова, 2011). Згідно з наявними прогнозами, до 2025 року кількість людей, хворих на бронхіальну астму, може скласти 400 мільйонів (О.В. Козина, 2010). Хронізація патологічного процесу приводить до погіршення якості життя хворих, зниженню їх активності, інвалідизації та смертності (Е.В. Евсюкова 2002; И.Д. Дугарова, 2010; С. Huang, W. Liu, 2015; L.J. Akinbami, 2016).

В останні два десятиліття численні епідеміологічні дослідження, які проводилися в рамках міжнародної програми ISAAC (International Study of Asthma and Allergy in Childhood) у різних країнах Європи, свідчать про прогресуючий, в 2 рази й більше, зріст захворюваності бронхіальною астмою дітей і дорослих (В.Ш. Алиева, 2010; M. Zilmer, 2011; В. Bloom, 2013)

Згідно з показниками офіційної статистики МОЗ України за 2010 рік, поширеність бронхіальної астми серед дитячого населення становить 0,59%, що в 10 разів менше світових показників (Т.Р. Уманець, 2012; Ю.М. Мостовой, Т.В. Константинович, 2012).

Незважаючи на проведену терапію, відповідно до вітчизняних і міжнародних стандартів, контроль над перебігом бронхіальної астми досягається тільки в 60% випадків (Л.О. Безруков, 2008; Л.В.Беш, 2010; Л.А. Іванова, 2010). За результатами проведених в останні роки епідеміологічних досліджень (AIRE, AIRCEE, AIA, НАБАТ), контроль над захворюванням реєструється лише в 5-20% хворих (П.А. Селиванова, 2009; О.М. Курбачева, К.С. Павлова, 2013; С.А. Keet, 2015).

Висока поширеність бронхіальної астми, вплив на соціально-економічне життя кожного пацієнта й суспільства в цілому, інвалідизація, смертність визначає необхідність подальшого вивчення етіологічних, патогенетичних механізмів розвитку даної патології з метою досягнення кращої контрольованості, зниження тяжкості перебігу й запобігання прогресування, зокрема, прояву хронічних обструктивних захворювань легенів.

Останнє десятиліття ХХ століття ознаменувалося зміною поглядів на патогенез бронхіальної астми. На сучасному етапі бронхіальна астма розглядається як комплексне захворювання з різними клініко-патогенетичними варіантами перебігу, особливостями реакції на проведену лікування та віддалені результати захворювання (О.Є.Абатуров, 2011; Т.А. Крючко, 2012; О.В. Тяжка, 2014).

Дослідження останніх років свідчать про те, що інфекції відіграють важливу роль у патогенезі бронхіальної астми й можуть бути пусковим механізмом розвитку захворювання, особливо в дітей раннього віку, а також тригерним механізмом загострень бронхіальної астми у дітей (Y. J. Juhn, 2008; Е.И.Юлиш, А.П. Волосовец, А.Е. Абатуров, 2009; С. М. Sevin, 2010; Jr. R. Peebles, 2010; Н.А. Геппе, 2013).

Запальний процес, що розвивається при бронхіальній астмі під впливом специфічних і неспецифічних факторів, приводить до морфологічних і функціональних змін у всіх структурах дихальних шляхів. Ключовою подією в патогенезі бронхіальної астми є тривале запалення слизової оболонки бронхіального дерева, що визиває їх ремоделювання, яке проявляється необоротними морфологічними змінами у бронхах у вигляді різкого стовщення базальної мембрани з порушеннями мікроциркуляції та розвитком склерозу стінки бронхів (В. de Barbeyrac, С. Vebear, 2005; И.И. Балаболкин, 2009; Т.В. Спичек, 2009; П.А. Дьяченко, 2010). Одним з важливих факторів, що сприяють розвитку ремоделювання, є вірусна інфекція дихальних шляхів, яка, зокрема, викликана внутрішньоклітинними збудниками (Т. Аокі, 2006; Е.И. Юлиш, 2010; С. М. Sevin, 2010; Jr. R. Peebles, 2010).

Не дивлячись на велику кількість робіт, присвячених діагностиці, лікуванню та профілактиці бронхіальної астми у дітей, питання впливу внутрішньоклітинних інфекцій, таких як герпесвірусні, хламідіофільна, мікоплазмова, на перебіг захворювання, залишаються недостатньо вивченими. Це стосується як сучасних клінічних особливостей перебігу бронхіальної астми на тлі персистуючих інфекцій, патогенетичних механізмів ремоделювання дихальних шляхів, так і оптимізації своєчасної діагностики та удосконалення лікувально-профілактичних заходів.

Для підвищення ефективності лікування й вторинної профілактики бронхіальної астми на тлі внутрішньоклітинних інфекцій у дітей, подальші дослідження мають базуватися на принципах безпеки, а лікувально-профілактичні заходи мають впливати на основні патогенетичні механізми формування ремоделювання дихальних шляхів. В цьому напрямку використання диференційованої етіологічної терапії, зокрема, ациклічних нуклеозидів (при герпетичних інфекціях), макролідів (при хламідіофільній або мікоплазменній інфекціях), противірусних флавоноїдів, імунотропних препаратів $\alpha 2\beta$ -інтерферонів дозволить підвищити ефективність лікування та вторинної профілактики бронхіальної астми у дітей на тлі внутрішньоклітинних інфекцій, зменшити частоту загострень захворювання, ступінь тяжкості перебігу, формування ремоделювання дихальних шляхів (J. Koyama, 2008; Е.И.Юлиш, 2010; А. Mikailov, 2013)

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація є фрагментами НДР кафедри пропедевтики педіатрії ДонНМУ за темою: «Роль герпесвірусної інфекції в патології дитячого віку. Методи діагностики та лікування», державний реєстраційний номер 0105U009096, шифр програми МК 06.05.04; НДР «Роль персистуючої внутрішньоклітинної інфекції в розвитку бронхообструктивного синдрому у дітей. Розробка методів лікування та реабілітації», державний реєстраційний номер 0105U008703, шифр програми МК 06.05.06; комплексованої НДР «Вивчити вплив генетичних, екологічних, інфекційних факторів, нейроімуноендокринного та метаболічного дисбалансу щодо порушень репродуктивного здоров'я, розвитку плода та формування захворювань у дітей різного віку і розробити сучасні підходи щодо їх профілактики та лікування», державний реєстраційний номер 0110U007773, шифр програми МК 11.06.02.

Мета дослідження. Підвищення ефективності системи супроводу дітей, хворих на бронхіальну астму на тлі персистуючих інфекцій, на підставі нових наукових даних про особливості перебігу захворювання, клініко-функціональних особливостей, показників імунореактивності, маркерів ремоделювання органів дихання, шляхом диференційованого підходу до лікування і вторинної профілактики.

Завдання дослідження.

1. Визначити значущість персистуючого перебігу внутрішньоклітинних (герпесвірусних, хламідофільної та мікоплазмової) інфекцій, які переносяться в різні вікові періоди, на стан здоров'я дітей.

2. Виявити вплив медико-соціальних факторів на особливості перебігу інфекційного процесу, викликаного персистуючими внутрішньоклітинними інфекціями, у дітей у різні періоди життя – анте-, інтра- і постнатальний.

3. Вивчити клініку, перебіг, особливості імунного статусу (показники клітинної, гуморальної ланок імунітету, фагоцитарних функцій, рівнів про- і протизапальних цитокінів, інтерферонів) у дітей із бронхіальною астмою, яка асоційована з герпесвірусною, хламідофільною, мікоплазмовою інфекціями.

4. Визначити рівень маркерів ремоделювання дихальних шляхів у дітей при різному перебігу бронхіальної астми інфекційної та неінфекційної природи.

5. Дослідити зв'язок між характером перебігу герпесвірусної, хламідофільної і мікоплазмової інфекцій і формуванням ремоделювання дихальних шляхів при бронхіальній астмі у дітей.

6. Розробити та запровадити в клінічну практику методи діагностики, етіопатогенетичної терапії та реабілітації дітей, хворих на бронхіальну астму, яка асоційована з герпесвірусною, хламідофільною, мікоплазмовою інфекціями, з використанням різних, залежно від характеру перебігу інфекції, специфічних і неспецифічних методів терапії.

7. Оцінити ефективність розроблених схем діагностики, лікування й реабілітації дітей із бронхіальною астмою, яка асоційована з герпесвірусною, хламідофільною, мікоплазмовою інфекціями.

Об'єкт дослідження. Перебіг бронхіальної астми у дітей.

Предмет дослідження. Катамнез дітей, народжених від матерів з герпесвірусною, хламідофільною, мікоплазмовою інфекціями, і дітей з різним перебігом внутрішньоклітинних інфекцій, виявлених постнатально; особливості клінічного перебігу бронхіальної астми, яка асоційована з герпесвірусною, хламідофільною, мікоплазмовою інфекціями; стан факторів гуморальної, клітинної ланок імунітету, цитокінового та інтерферонового статусу, рівнів аутоантитіл до колагену III типу, металопротеїнази - 9, тканинного інгібітору металопротеїнази – 1, трансформуючого фактора росту β , ендотеліну – 1 у дітей, хворих на бронхіальну астму, яка асоційована з герпесвірусною, хламідофільною, мікоплазмовою інфекціями; якість життя й ефективність розроблених і впроваджених методів лікування дітей, що страждають на бронхіальну астму, яка асоційована з герпесвірусною, хламідофільною, мікоплазмовою інфекціями.

Методи дослідження. Клінічні, анкетно-опитувальні, інструментальні, імунологічні, імуноферментні, математично-статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше визначена поширеність герпесвірусних – цитомегаловірусної, Епштейна-Барр-вірусної, викликаних вірусами герпесу I, II типів, хламідофільної та мікоплазмової інфекцій у дітей, хворих на бронхіальну астму, і їх вплив на тяжкість перебігу захворювання й розвиток ускладнень.

Вперше визначена роль герпесвірусних, хламідофільної і мікоплазмової інфекцій на формування резистентності загальноприйнятої терапії бронхіальної астми.

Визначена значущість персистуючих інфекцій (герпесвірусних, хламідофільної і мікоплазмової) на розвиток процесу ремоделювання дихальних шляхів при бронхіальній астмі.

Розроблені критерії та алгоритми використання специфічного та неспецифічного лікування герпесвірусних, хламідофільної і мікоплазмової інфекцій у дітей із бронхіальною астмою, асоційованою з герпесвірусною, хламідофільною, мікоплазмовою інфекціями.

Проведена оцінка ефективності комплексу терапії дітей із бронхіальною астмою, асоційованою з герпесвірусною, хламідофільною, мікоплазмовою інфекціями, при використанні в комплексі лікування специфічних і неспецифічних методів лікування.

Практичне значення отриманих результатів. Для вдосконалення надання медичної допомоги дітям, хворим на бронхіальну астму, та підвищення ефективності базисної терапії захворювання, запропоновано обстеження дітей із бронхіальною астмою на наявність інфікування персистуючими внутрішньоклітинними інфекціями (герпесвірусними: цитомегаловірусною, Епштейна-Барр-вірусною, викликаних вірусами герпесу I, II типів; хламідофільної і мікоплазмовою інфекціями).

Для визначення періоду, активності персистуючих інфекцій запропоновано алгоритм обстеження дітей з визначенням рівнів IgM, IgG, ДНК збудників.

Для раннього визначення ознак ремоделювання дихальних шляхів запропоновано обстеження дітей з урахуванням рівня маркерів ремоделювання.

Для підвищення ефективності лікування з метою зменшення тяжкості захворювання, зниження інвалідизації дітей з бронхіальною астмою запропоновано етіопатогенетичний метод лікування дітей, інфікованих внутрішньоклітинними персистуючими інфекціями з різним періодом активності останніх.

Доведена клінічна ефективність диференційованого етіопатогенетичного лікування з використанням ациклічних нуклеозидів (при герпесвірусних інфекціях), макролітів (при хламідофільній та мікоплазмовій інфекціях), $\alpha 2$ - β -інтерферонів, флавоноїдів у дітей із бронхіальною астмою, інфікованих внутрішньоклітинними інфекціями.

Результати наукових досліджень, які відображені в дисертації, **впроваджено** в практику роботи ДТМО м. Краматорська, міської дитячої лікарні м. Артемівська. Матеріали дисертації впроваджені в навчальний процес лікарів - інтернів зі

спеціальності «педіатрія», лікарів-курсантів на курсах післядипломної освіти на кафедрі педіатрії, неонатології та дитячих інфекцій ДонНМУ ім. М.Горького МОЗ України й лікарів-інтернів зі спеціальності «сімейна медицина» на кафедрі внутрішніх хвороб №1 ДонНМУ ім. М.Горького МОЗ України. За матеріалами дисертації видана монографія, методичні рекомендації «Етіопатогенетична терапія рецидивуючих обструктивних бронхітів у дітей раннього віку з персистуючими інфекціями», отриманий деклараційний патент на винахід «Спосіб лікування тривалого субфебрилітету у дітей при активному перебігу інфекції, викликаній вірусом Епштейна-Барра» UA 19682, Бюлетень №12 від 15.12.2006.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є особистим науковим дослідженням. Внесок автора в отримання наукових даних є основним. Дисертантом особисто проведено інформаційний пошук і аналіз сучасних джерел вітчизняної та закордонної літератури з досліджуваної проблеми, визначені напрямки досліджень і методологію їх проведення, сформульовано мету і завдання роботи, здійснено планування і набір клінічного матеріалу. Проведено клінічне, імунологічне обстеження дітей з оцінкою результатів усіх видів досліджень. Проведена статистична обробка й узагальнення отриманих результатів, сформульовані положення, винесені на захист, висновки й практичні рекомендації, підготовлені до друку всі публікації та виступи. Дисертантом власноручно написані всі розділи дисертації, забезпечено впровадження в практику результатів дисертаційної роботи. Дисертантом підготовлено до друку статі, тези і доповіді на наукових конференціях, конгресах та з'їздах, оформлено патент на винахід.

Апробація результатів дослідження. Основні положення дисертації та результати досліджень оприлюднено та обговорено на конференціях: II науково-практичній конференції з міжнародною участю «Внутрішньоклітинні інфекції й стан здоров'я дітей в XXI столітті» (м. Донецьк, 2008); науково-практичної конференції з міжнародною участю «Новітні технології в педіатричній науці, практиці та освіті», присвяченій пам'яті академіка АМН України Б.Я. Резника (м. Одеса, 2010); XII, XIV і XV всеукраїнських науково-практичних конференціях «Актуальні питання педіатрії», присвячених пам'яті члена-кореспондента НАН, АМН України, РАМН, професора В.М. Сидельникова (м.Донецьк, 2010; м. Судак, 2012; м.Харків, 2013).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 43 наукові роботи, з них в авторефераті наведено 30, в тому числі: 1 монографія в співавторстві, 27 статей в журналах (20 статей - у провідних фахових виданнях, з них - 10 статей - без співавторів, 13 статей - у виданнях, які включені до міжнародної науково-метричної бази даних РІНЦ (Science Index), Google Scholar, «Джерело», Academic Resource Index (Research Bible), 1 стаття – у журналах країн СНД); 9 – у збірниках наукових праць, 7 – у матеріалах науково-практичних конференцій, з'їздів.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена на 392 сторінках друкованого тексту. Основний текст розміщений на 328 сторінках і складається із вступу, огляду літератури, розділу матеріалів і методів дослідження, 8 розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення отриманих результатів, висновків і практичних рекомендацій.

Рукопис ілюстрований 55 таблицями, 2 рисунками, 3 формулами. Список використаних джерел займає 64 сторінки і включає 508 наукових публікацій.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали і методи дослідження. Дослідження проведені на базі міської дитячої клінічної лікарні №2 і центральної міської клінічної лікарні №3 м. Донецька, центральної науково-дослідницької лабораторії Донецького національного медичного університету ім. М.Горького МОЗ України.

Обстежено 328 дітей у віці від 5 до 18 років з персистуючим перебігом бронхіальної астми. При відборі дітей для дослідження і розподілу по групах ураховувалися ступінь тяжкості бронхіальної астми і наявності інфікування внутрішньоклітинними збудниками - вірусом простого герпесу I-II типів, цитомегаловірусом, Епштейна-Барр-вірусом, *Chlamydomphila pneumoniae* і *Mycoplasma pneumoniae*.

Діагноз бронхіальної астми та ступінь тяжкості встановлювали відповідно до затверджених критеріїв – Наказу МОЗ України №868 від 08.10.2013 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при бронхіальній астмі» і міжнародних рекомендацій GINA (2015 р). Серед обстежених дітей було 256 дітей з бронхіальною астмою, асоційованою з внутрішньоклітинними інфекціями, зокрема, герпесвірусними: цитомегаловірусною, Епштейна-Барр-вірусною, викликаних вірусами герпесу I, II типів, хламідофільною і мікоплазмозною інфекціями, а також 72 дитини з бронхіальною астмою без інфікування внутрішньоклітинними інфекціями.

Діти обстежувалися з використанням анамнестичних, клінічних, лабораторних, інструментальних, імунологічних і статистичних методів.

При вивченні анамнезу всіх обстежених дітей ураховувалися особливості перебігу вагітності та пологів у матерів дітей, характер вигодовування, тривалість грудного вигодовування, особливості постнатального анамнезу, наявність перенесених захворювань і фонових станів, відомості сімейної схильності до алергійних захворювань, випадки захворювання на бронхіальну астму серед родичів дитини, характер і строки появи алергійних захворювань, вік першого епізоду бронхоспазму, особливості й тривалість перебігу бронхіальної астми на момент обстеження, ефективність базисної терапії. Проаналізована частота гострих респіраторних захворювань, їх тривалість, клінічні прояви, ускладнення.

Об'єктивний статус пацієнтів вивчався за загальноприйнятою схемою, яка включала огляд, пальпацію, перкусію, аускультацию, визначення функції зовнішнього дихання та ступеню бронхіальної прохідності методами спірометрії, пікфлоуметрії. На кожную дитину заповнювалася карта обліку захворювання та життя. Через рік після початку лікування на кожную дитину заповнювалася карта ефективності проведеного лікування.

Діагностика персистуючих внутрішньоклітинних інфекцій включала два етапи. На першому етапі визначався рівень імуноглобулінів класів M та G (IgM і IgG) у сироватці крові до вірусу простого герпесу I-II типів, цитомегаловірусу, Епштейна-

Барр-вірусу, *Chlamydomphila pneumoniae* і *Mycoplasma pneumoniae* методом імуноферментного аналізу (ІФА) з використанням комерційних тест-систем фірми «Вектор-Бест» (м.Новосибірськ, Росія).

У 256 обстежених дітей були виявлені IgM та/або IgG, у зв'язку з чим ці діти були віднесені до основної, I групи спостереження. Негативний результат тестування на антитіла класу IgM і IgG був виявлений у 72 дітей, та ці діти склали групу порівняння, II групу.

Контрольну групу склали 50 практично здорових дітей.

На другому етапі в групі дітей, у яких були виявлені специфічні антитіла (I група спостереження), проводилося біологічне дослідження на наявність ДНК збудника в зішкрібі слизу з слизової оболонки ротоглотки та мокротинні методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Для виявлення фрагмента ДНК інфекційних агентів використовували набір реагентів Цитопол, Герпол, Ебарпол, Пневмопол-Хл-Кт, Полімік-1 науково-виробничої фірми «Литех» (м. Москва, Росія).

В результаті обстеження пацієнтів основної групи були отримані дані, що у 164 (64,1%) дітей виявлялась наявність ДНК внутрішньоклітинних інфектів, що свідчило про активний перебіг інфекційного процесу, викликаного внутрішньоклітинними персистуючими збудниками. В 92 (35,9%) дітей основної групи ДНК внутрішньоклітинних збудників в зішкрібі слизу з слизової оболонки ротоглотки та мокротинні виявлено не було, що свідчило про латентний перебіг внутрішньоклітинних інфекцій.

Дітям, хворим на бронхіальну астму, інфікованим і не інфікованим внутрішньоклітинними персистуючими інфекціями, досліджувалася функція зовнішнього дихання на апаратно-комп'ютерному комплексі «Jegjer, 97» (Німеччина) з вивченням стандартних показників (ФЖЄЛ, ОФВ₁, МОШ₂₅, МОШ₅₀, МОШ₇₅, % оборотності бронхообструкції) з дотриманням необхідних вимог до їхньої реєстрації. Показники функції зовнішнього дихання, крім частоти подиху, оцінювалися у відсотках до належних величин.

Для моніторингу бронхіальної прохідності вимірялася пікова швидкість видиху приладом - пікфлоуметром фірми «Vitalograph». Пікова швидкість видиху вимірювалася пацієнтам 2 рази на день: вранці відразу після пробудження й увечері перед сном. Зареєстровані показники фіксувалися у вигляді графіка. У якості нормального значення бралася усереднене найкраще значення показника в кожного пацієнта.

Загальноклінічний аналіз периферичної крові проводився за допомогою клітинного лічильника Coulter MD з визначенням наступних кількісних параметрів: лейкоцитів, кількість в одному літрі; еозинофілів, %; паличкоядерних нейтрофілів, %; сегментоядерних нейтрофілів, %; лімфоцитів, %; моноцитів, %; швидкості осідання еритроцитів, мм/годину.

Оцінка макрофагальної системи проводилася за допомогою вивчення фагоцитарної активності нейтрофілів (визначення відсотка фагоцитуючих клітин), інтенсивності фагоцитозу (підрахунок фагоцитарного числа – середнього числа мікробів, які були поглинені однією клітиною) і по здатності перетравлення

нейтрофілів (завершеності фагоцитозу). Названі показники визначали методом Коста Е.А. і Стенко М.І., з використанням *Staphylococcus aureus*, штам 209.

Зміст у сироватці крові основних субпопуляцій лімфоцитів в абсолютних кількостях і в процентному співвідношенні визначали методом непрямой імунофлюоресценції з використанням панелі моноклональних антитіл серії ІПО, згідно з методичними рекомендаціями за редакцією Чернушенко К.Ф. Маркери клітинного диференціювання відповідали: CD3⁺ – маркер зрілих Т-клітин крові; CD4⁺ – маркер Т-хелперних (індукторних) клітин; CD8⁺ – маркер супресорно-цитотоксичних Т-лімфоцитів; CD16⁺ – маркер НК-клітин; CD20⁺ – маркер зрілих В-лімфоцитів; CD25⁺ – маркер активаторних лімфоцитів з рецепторами до ІЛ-2. Розраховували імунорегуляторний індекс (ІРІ), як співвідношення CD4⁺/CD8⁺. Зміст основних імуноглобулінів класів М і G у сироватці крові досліджували методом прямої імунофлюоресценції за методикою Манчині.

Рівень сироваткових концентрацій цитокінів (ІЛ -1, ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10, ФНП-α) визначали імуноферментним методом за допомогою стандартного комерційного набору реактивів і методик фірми Amersham International plc (Англія).

Рівень інтерферонів α і γ в сироватці крові визначали імуноферментним методом з використанням стандартного комерційного набору реактивів ТОВ «Протеїновий контур» (Росія, м. С.-Петербург).

Для визначення ступеня ремоделювання дихальних шляхів проводилося визначення рівня маркерів, зокрема, рівнів аутоантитіл до колагену ІІІ типу, металопротеїнази-9, тканинного інгібітору металопротеїнази-1, трансформуючого фактора росту β, ендотеліну-1 у сироватці крові.

Рівень аутоантитіл людини до колагену третього типу визначали методом імуноферментного аналізу за допомогою стандартної тест-системи «ІМТЕК» (м. Москва, Росія). Кількісна оцінка рівнів цитокіну TGF-β₁, металопротеїнази-9 (MMP-9) і її інгібітору TIMP-1 визначалася методом сендвіч-варіанта твердофазного імуноферментного аналізу з використанням стандартних комерційних наборів реактивів Platinum ELISA фірми eBioscience (США). Рівень ендотеліну-1 визначали методом прямого імуноферментного аналізу за допомогою тест-системи Biomedica Mediziprodukte GmbH & Co KG (Vienna).

Враховуючи результати досліджень, було розроблено та обґрунтовано алгоритм диференційованого лікування дітей з бронхіальною астмою, інфікованих внутрішньоклітинними інфекціями, при різній активності їх перебігу. Всі діти з бронхіальною астмою, що приймали участь у дослідженні, отримували базисну терапію згідно Наказу МОЗ України №868 від 08.10.2013 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при бронхіальній астмі» і міжнародних рекомендацій GINA (2015 р.).

Діти, віднесені до основної групи, разом з базисною терапією, яка включала інгаляційні кортикостероїди у вікових дозуваннях, що відповідали ступеню тяжкості захворювання, бронхолітичну терапію (інгаляції β₂-агоністів), отримували диференційовану етіопатогенетичну терапію.

При гострому перебігу внутрішньоклітинних інфекцій або активації процесу при хронічному перебігу призначали етіотропні препарати - ациклічні нуклеозиди

(при герпетичній інфекції), макроліди (при хламідофільній або мікоплазменній інфекціях); флавоноїди; $\alpha 2\beta$ -інтерферони. При латентному перебігу герпесвірусних інфекцій та інфекцій, викликаних *Chlamydomphila pneumoniae* і *Mycoplasma pneumoniae* дітям з бронхіальною астмою, разом з базисною терапією, з метою попередження активації внутрішньоклітинних інфекцій, призначали флавоноїди, а також $\alpha 2\beta$ -інтерферони.

Вивчення впливу внутрішньоклітинних інфекцій на перебіг бронхіальної астми та ремоделювання дихальних шляхів, ефективності призначеного, поряд з базисною терапією, диференційованого етіопатогенетичного лікування, проводилося на підставі даних загально-клінічних та лабораторних досліджень, в тому числі клінічних, імунологічних, імуноферментних, а також інструментальних - визначення функції зовнішнього дихання, УЗД, рентгенографії органів грудної клітки.

Дані клінічних та лабораторних досліджень оброблені методами математичної статистики, що прийняті в біології та медицині. Для парного порівняння зв'язаних вибірок (до лікування-після лікування), у випадку нормального закону розподілу використовувався t-критерій Ст'юдента. У випадку розподілу, відмінного від нормального закону, використовувався W-критерій Вілкоксона. У всіх випадках відмінність вважалася статистично значущою при $p < 0,05$. Для порівняння структури груп у відсотках використовувався критерій ϕ^* Фішера (кутове перетворення Фішера). Для попарного порівняння середніх значень у двох незалежних групах спостереження використовувався U-Критерій Манна-Уїтні (Mann-Whitney test). Для оцінювання результативності лікування (одна група до й після лікування) застосовувався критерій МакНемара (χ^2). Обчислення виконувалися за допомогою програмного продукту STATISTICA for WINDOWS 5.0 (фірма Statsoft, США). Вибір математичних методів визначався постановкою завдання в кожному конкретному випадку й вимогам до обробки медичних даних.

Результати дослідження і їх обговорення. Аналіз інфікованості внутрішньоклітинними інфекціями 328 дітей, хворих на бронхіальну астму, показав, що у 256 (78,05%) пацієнтів була виявлена наявність специфічних IgM та/або IgG до вірусів простого герпесу I-II типів, цитомегаловірусу, Епштейна-Барр-вірусу, *Chlamydomphila pneumoniae* і *Mycoplasma pneumoniae*. Ці діти були віднесені до основної, I групи спостереження. Частота інфікованості різними збудниками була наступною: антитіла до вірусів 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 118 (46,1%) пацієнтів відзначалася поєднана інфікованість різними збудниками.

У 156 (60,9%) пацієнтів виявлялось інфікування герпесвірусами у вигляді моноінфекції чи поєднанні вірусів. Так, ЦМВ – інфекція спостерігалася у 55 (35,2%) дітей основної групи, викликана вірусом Епштейна-Барр – у 18 (11,5%), вірусом простого герпесу – у 30 (19,2%), поєднання ЦМВ та ВЕБ - інфекції – у 19 (12,2%), ЦМВ та ВПГ – у 23 (14,7%), ВЕБ та ВПГ – у 11 (7,1%) дітей. Ці діти були віднесені до Ia групи.

У 39 (15,2%) пацієнтів основної групи виявлялось інфікування *Chlamydophila pneumoniae* та/або *Mycoplasma pneumoniae*. Так, наявність тільки хламідофільної інфекції спостерігалось у 18 (46,1%) дітей, мікоплазмової - у 17 (43,6%), їх асоціація - у 4 (10,3%). Ці діти були віднесені до Іб групи.

Поєднана інфікованість герпесвірусами та *Chlamydophila pneumoniae* або *Mycoplasma pneumoniae* виявлялась у 61 (23,8%) пацієнта. Так, комбінація ЦМВ та хламідофільної інфекції виявлена у 22 (36,1%), ЦМВ та мікоплазмової - у 5 (8,2%), ВЕБ та хламідофільної - у 15 (24,6%), ВЕБ та мікоплазмової - у 3 (4,9%), викликаної ВПГ та хламідофілою - у 12 (19,7%), ВПГ та мікоплазмою - у 4 (6,6%) дітей. Ці діти були віднесені до Ів групи.

Враховуючи відсутність статистично значущих відмінностей між показниками пацієнтів Іа, Іб та Ів груп, в подальшому аналіз результатів досліджень порівнювався між пацієнтами І, ІІ груп спостереження та групою практично здорових дітей.

Активний перебіг інфекційного процесу спостерігався у 164 (64,1%) дітей, латентний - у 92 (35,9%) дітей. Частіше виявлявся активний перебіг при хламідофільній інфекції - у 49 (69,1%) хворих, цитомегаловірусній - у 49 (39,5%) і Епштейна-Барр-вірусній - у 31 (46,9%). ДНК вірусу простого герпесу І-ІІ типів виявлено у 21 (26,3%), *Mycoplasma pneumoniae* - у 8 (24,2%) дітей (табл. 1).

Таблиця 1

Розподіл дітей по ступеню тяжкості бронхіальної астми

Ступінь тяжкості бронхіальної астми	Діти з БА, інфіковані внутрішньоклітинними інфекціями, n=256						Діти з БА, не інфіковані внутрішньоклітинними інфекціями, n=72	
	З герпесвірусними інфекціями, Іа, n=156		З хламідофільною та/або мікоплазмозною інфекціями, Іб, n=39		З асоціацією герпесвірусних та хламідофільною або мікоплазмозною інфекціями, Ів, n=61			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
	1		2		3		4	
Легка персистуюча	66	42,3*	12	30,8 ^x	19	31,2 [#]	46	63,9
Середньотяжка персистуюча	61	39,1*	17	43,6 ^x	29	47,5 [#]	18	25,0
Тяжка персистуюча	29	18,6	10	25,6	13	21,3	8	11,1

Примітка:

*- різниця достовірна $p_{1-4} < 0,05$;

^x - різниця достовірна $p_{2-4} < 0,05$;

[#] - різниця достовірна $p_{3-4} < 0,05$.

При середньотяжкому перебігу персистуючої форми бронхіальної астми активний перебіг внутрішньоклітинних інфекцій спостерігався практично у половини пацієнтів (49,4%). При легкому і тяжкому - у чверті хворих, відповідно, в

27,4% і 23,2% випадків. Латентний перебіг інфекційного процесу, викликаний внутрішньоклітинними патогенами, діагностовано у 56,5% дітей з легким персистуючим перебігом бронхіальної астми, у 28,3% - із середньотяжким і у 15,2% - з тяжким перебігом захворювання. Була виявлена статистично значуща кореляція між активністю інфекційного процесу і тяжкістю перебігу захворювання - для активного перебігу інфекції характерним був більш тяжкий перебіг бронхіальної астми, для латентного перебігу інфекції – легкий перебіг захворювання.

В результаті дослідження були отримані статистично значущі дані про вплив спадкової обтяженості на розвиток бронхіальної астми, яка спостерігалася у 58 (22,7%) пацієнтів основної групи і у 32 (44,4%) дітей групи порівняння ($p < 0,01$). Узагальнення анамнестичних даних матерів досліджуваних дітей і аналіз медико-біологічних факторів ризику, отриманих в ході ретроспективного аналізу, виявили великий спектр несприятливих перинатальних впливів на стан дітей, хворих на бронхіальну астму. Гестози, фетоплацентарна недостатність, прееклампсія, передчасні пологи мали тенденцію до частішої зустрічальності в групі дітей, хворих на бронхіальну астму, не інфікованих персистуючими внутрішньоклітинними збудниками, в порівнянні з основною групою пацієнтів ($p > 0,05$). Запальні захворювання шийки матки, загострення хронічних інфекцій, ГРВІ у матерів під час вагітності, багатоводдя статистично значуще частіше ($p < 0,01$) зустрічалися в основній групі дітей у порівнянні з II групою і групою практично здорових дітей. З однаковою великою частотою зустрічалася загроза переривання вагітності - у 63 (24,6%) матерів дітей, інфікованих внутрішньоклітинними інфекціями і 19 (26,4%) - не інфікованих даними інфекціями ($p > 0,05$), що статистично значуще було вище ($p < 0,001$), ніж у здорових дітей. Ускладнений, патологічний перебіг пологів спостерігався у третини пацієнтів основної групи - 94 (36,7%) і у чверті пацієнтів групи порівняння - 17 (23,6%), ($p < 0,05$). Передчасне відшарування плаценти зустрічалася статистично значуще частіше в основній групі дітей - 21 (8,2%), у порівнянні з дітьми II групи - 1 (1,4%), ($p < 0,01$).

Перинатальне гіпоксичне ураження ЦНС виявлялося практично однаково в процентному відношенні у дітей I і II груп, - відповідно - у 26,2% випадків (67 дітей) і 29,2% (21 дітей), але ці показники статистично значуще відрізнялися від показника практично здорових дітей - 3 (6,0%), ($p < 0,001$). Ознаки морфофункціональної незрілості плода відзначалися частіше, майже в два рази, серед пацієнтів групи спостереження - в 15 (20,8%) випадків, в той час як в основній групі - в 29 (11,3%) випадків ($p < 0,05$). Отримані відмінності статистично значуще були вищими в порівнянні з групою здорових дітей (4,0%, $p < 0,05$).

Ускладнений або патологічний перебіг вагітності у матерів, який проявився гестозом вагітних, багатоводдям, прееклампсією, анемією вагітних, мав тенденцію до більш частішої зустрічальності при активному перебігу внутрішньоклітинних інфекцій у дітей з бронхіальною астмою, хоча статистично значущої різниці виявлено не було в порівнянні з пацієнтами, що переносили латентний перебіг інфекційного процесу. Фетоплацентарна недостатність, запальні захворювання шийки матки, загострення хронічних інфекцій під час вагітності, гострі респіраторні вірусні інфекції відзначалися у матерів основної групи пацієнтів з активним

перебігом інфекційного процесу статистично значуще частіше ($p < 0,05$), у порівнянні з дітьми, у яких спостерігався латентний перебіг інфекційного запального процесу, викликаного внутрішньоклітинними інфекціями. Ускладнений перебіг пологів зазначався частіше при латентному перебігу інфекції - у 40 (43,5%) матерів, в той час як при активному - у 54 (32,9%), ($p < 0,05$). Передчасні пологи зустрічалися відповідно у 9 (9,8%) матерів дітей з латентним перебігом інфекційного процесу і у 1 (0,6%) – з активним перебігом, ($p < 0,001$).

Морфофункціональна незрілість плода зустрічалася більше, ніж у 4 рази частіше, при латентному перебігу інфекційного процесу - у 20 (21,7%) пацієнтів, в порівнянні з дітьми, що переносили активну форму інфекції - 9 (5,5%) осіб ($p < 0,001$). Обвиття пуповини зазначалося частіше у дітей з активним перебігом інфекційного процесу, викликаного внутрішньоклітинним інфікуванням, - у 49 (29,9%) пацієнтів, в порівнянні з дітьми, що мали латентний перебіг інфекції – у 14 (15,2%), статистично значуща відмінність при цьому склала $p < 0,01$.

Ускладнений і патологічний перебіг вагітності, вплив патологічних факторів на плаценту викликають фетоплацентарну недостатність, підвищують ризик інфікування плоду, в тому числі і так званими TORCH-інфекціями, що обумовлює розвиток у значній кількості народжених дітей патології періоду новонародженості.

В свою чергу, персистуючі інфекції знижують здатність резистентності організму до дії патологічних факторів, що сприяє розвитку множинної патології у дітей, в тому числі і бронхіальної астми.

Подальший аналіз даних анамнезу спостережуваних пацієнтів показав значуще малий відсоток випадків ранніх проявів алергії у хворих на бронхіальну астму, інфікованих внутрішньоклітинними збудниками. У дітей, інфікованих внутрішньоклітинними інфекціями, симптоми шкірної алергії зустрічалися в 24 (9,4%) випадках, а при відсутності інфікування внутрішньоклітинними інфекціями - в 23 (31,9%) пацієнтів, ($p < 0,001$). У ранньому віці (з року до трьох років) ці показники ще більш різнилися - відповідно в 34 (13,3%) і 29 (40,3%) випадках ($p < 0,001$). З віком, до моменту обстеження, частота алергічного дерматиту в обох групах суттєво не відрізнялася і становила відповідно 28 (10,9%) і 11 (15,3%) випадків.

В результаті дослідження було виявлено, що на першому році життя діти, не інфіковані внутрішньоклітинними персистуючими збудниками, хворіли респіраторними інфекціями значно частіше ($p < 0,001$), ніж інфіковані. В I групі кількість дітей, що переносили чотири і більше епізодів гострих респіраторних вірусних інфекцій на першому році життя, склало 61 випадок (23,9%), а в групі порівняння - 38 (52,8%). Причому, в II групі майже в 2 рази частіше вірусні інфекції мали ускладнення у вигляді отиту, етмоїдиту, простого бронхіту, обструктивного бронхіту ($p < 0,05$). На другому році життя епізоди ГРВІ частіше зустрічалися в групі дітей з бронхіальною астмою, інфікованих персистуючими внутрішньоклітинними інфекціями – в 198 (77,3%) випадках, та в 26 (36,1%) випадках - в групі порівняння ($p < 0,001$). При цьому ускладнення у вигляді отиту, синуситу, простого бронхіту і обструктивного бронхіту спостерігалися відповідно у 149 (58,2%) і 10 (13,9%) дітей ($p < 0,001$).

У дітей з активним перебігом внутрішньоклітинних персистуючих інфекцій статистично частіше відзначалися гострі респіраторні інфекції, в тому числі з ускладненнями, в порівнянні з дітьми, у яких мав місце латентний перебіг інфекцій. На першому році життя при активному перебігу інфекції ГРВІ зустрічалися у 38 (23,2%) дітей, в тому числі з ускладненнями - у 37 (22,6%) дітей, а при латентному перебігу - відповідно - у 23 (25,0%) і 1 (1,1%) дітей (відповідно $p > 0,05$ і $p < 0,001$). Після року життя ГРВІ зустрічалися частіше, що свідчить про вплив активного інфекційного процесу, викликаного внутрішньоклітинними збудниками, на стан адаптаційних систем дитячого організму: у 135 (82,3%) дітей при активному перебігу внутрішньоклітинних інфекцій і у 63 (68,5%) - при латентному перебігу ($p < 0,01$), ускладнені форми ГРВІ - відповідно - у 93 (56,7%) і 53 (57,6%) дітей ($p > 0,05$). Діти, які не хворіли на ГРВІ на першому році життя, частіше зустрічалися при латентному перебігу внутрішньоклітинної інфекції - в 55 (59,8%) випадках, в той час як при активному перебігу - в 48 (29,3%) випадках ($p < 0,001$). Це свідчить про здатність внутрішньоклітинних інфекцій перешкоджати нормальному функціонуванню імунної системи у дітей.

Одним з можливих маркерів порушень стану функціонування імунної системи є зміна розмірів вилочкової залози. Так, при УЗ-скануванні і рентгенографії органів грудної клітини зміни розмірів тимуса виявлено у 94 (36,7%) дітей основної групи і у 10 (13,9%) - групи порівняння ($p < 0,001$). Гіперплазія вилочкової залози діагностовано у 68 (26,6%) дітей I групи і у 8 (11,1%) - II групи ($p < 0,001$). Гіпоплазія тимуса зустрічалася відповідно у 26 (10,2%) і 2 (2,8%) дітей ($p < 0,01$). При активному і латентному перебігу інфекції у пацієнтів основної групи частота зустрічальності зміни розмірів тимуса була практично однаковою - відповідно - у 60 (36,6%) і у 34 (37,0%) дітей ($p > 0,05$). Однак характер цих змін був різним. Так, гіперплазія тимуса зустрічалася у 49 (29,9%) дітей з активним перебігом внутрішньоклітинних інфекцій та у 19 (20,7%) - при латентному перебігу ($p < 0,05$). Гіпоплазія тимуса відповідно мала місце у 11 (6,7%) і 15 (16,3%) дітей ($p < 0,01$). Частота зустрічальності гіперплазії вилочкової залози I і II ступенів була в цих групах практично однаковою. Але гіперплазія тимуса III ступеня статистично значуще частіше ($p < 0,01$) спостерігалася у хворих на бронхіальну астму дітей з активним перебігом персистуючих інфекцій.

Була вивчена частота зустрічальності супутньої соматичної та інфекційної патології, здатної обтяжувати перебіг і знижувати ефективність терапії бронхіальної астми в різних групах пацієнтів. Анемія різного ступеня тяжкості спостерігалася у третини пацієнтів I групи - 92 (35,9%) дітей, 9 (12,5%) - II групи і у 2 (10%) - з групи практично здорових дітей ($p < 0,001$). Гіпотрофія різного ступеня на першому році життя спостерігалася переважно у пацієнтів з бронхіальною астмою, інфікованих внутрішньоклітинними персистуючими збудниками, - в 61 (23,8%) випадку, серед неінфікованих - у 5 (6,9%) пацієнтів ($p < 0,001$), в той час, як у практично здорових дітей - не зустрічалася. Прояви рахіту на першому році життя відзначалися у 43 (16,8%) дітей I групи, у 7 дітей (9,7%) - II групи та у одного (5%) - з групи здорових дітей ($p < 0,05$). Частота спостереження алергічного риніту, хронічного тонзиліту, отиту в основній групі і групі порівняння статистично значуще не відрізнялася

($p > 0,05$). Проплапс мітрального клапана і аберантні хорди зустрічалися у 15 (5,9%) дітей основної групи і 6 (8,3%) дітей групи порівняння ($p > 0,05$). Гастрит відзначався у 26 (10,2%) дітей I групи і 10 (13,9%) пацієнтів - II групи ($p > 0,05$). Дискінезія жовчовивідних шляхів мала місце, відповідно, у 16 (6,3%) і 8 (11,1%) пацієнтів ($p > 0,05$). Патологія нервової системи зустрічалася в обох групах практично з однаковою частотою.

Прояви алергічного риніту спостерігалися у 63 (38,6%) дітей при активному перебігу інфекцій, в той час як при латентному - у 28 (30,4%) дітей ($p > 0,05$). Така ж закономірність була відзначена в частоті зустрічальності аденоїдних вегетацій - відповідно у 30 (18,3%) і 12 (13,0%) дітей ($p > 0,05$). Хронічне запалення піднебінних мигдаликів спостерігалось в обох групах з практично однаковою частотою - відповідно - у 31 (18,9%) і 18 (19,6%) дітей ($p > 0,05$).

Розглядаючи ймовірні причиннозначущі чинники загострення бронхіальної астми, було виявлено, що у інфікованих дітей достовірно частішими тригерами нападу бронхообструкції - практично у всіх хворих (97,3%) - є інтеркурентні інфекції, а алергени, фізичне навантаження і метеоумови - значуще рідше, відповідно, у 119 (46,5%), 6 (2,3%) і 4 (1,6%) дітей. У неінфікованих пацієнтів роль інфекцій в генезі загострення незначна - вірусні причини загострень зустрічалися в 2 рази рідше - у 31 (45,1%) пацієнта ($p < 0,001$), тоді як алергени, зміни метеоумов і фізичне навантаження, відповідно - у 70 (97,2%), 9 (12,5%) і 15 (20,8%) дітей, відіграють провідну роль у розвитку загострення захворювання. Аналіз структури факторів, що викликають бронхообструкцію у дітей з бронхіальною астмою при активному і латентному перебігу внутрішньоклітинних персистуючих інфекцій, не виявив статистичних відмінностей в даних групах спостереження.

У групах інфікованих і не інфікованих внутрішньоклітинними інфекціями дітей з бронхіальною астмою найчастіше захворювання починалося або з переважно нападopodobного, тривалого, нав'язливого кашлю або з нападів ядухи. В основній групі переважно нападopodobний, тривалий, нав'язливий кашель на початку загострення відзначений у 189 (73,8%) дітей, в групі неінфікованих - у 38 (52,8%) пацієнтів ($p < 0,001$). Ядуха, як початковий елемент нападу, зустрічалась в 2 рази частіше у неінфікованих хворих, в основному, в денний час. Так, ядуха вдень виникала у 63 (24,6%) пацієнтів основної групи і у 31 (44,1%) - групи порівняння ($p < 0,001$), вночі - відповідно - у 4 (1,6%) і 3 (4,2%) пацієнтів ($p > 0,05$). В основній групі, в залежності від характеру перебігу інфекційного процесу, кашель при активній формі інфекції був відзначений у 127 (77,4%) дітей, при латентній - у 62 (67,4%) дітей ($p < 0,05$). Початок клінічних проявів бронхіальної астми у вигляді денної ядухи відзначено у 34 (20,7%) дітей з активним перебігом інфекцій і у 29 (31,5%) дітей - з латентним перебігом інфекцій ($p < 0,05$). Прояви першого епізоду бронхіальної обструкції у вигляді нічної ядухи було виявлено відповідно у 3 (1,8%) і 1 (1,1%) дітей ($p > 0,05$).

Тривалість поточного загострення бронхіальної астми в групі дітей з бронхіальною астмою, інфікованих персистуючими внутрішньоклітинними інфекціями, була в 1,4 рази вищою, ніж в групі неінфікованих пацієнтів і склала відповідно $24,9 \pm 2,3$ днів, а в групі порівняння - $17,6 \pm 1,5$ днів ($p < 0,05$). При легкому

персистоючому перебігу бронхіальної астми тривалість загострення в I групі склала $23,7 \pm 2,5$ днів, в II групі - $16,3 \pm 1,7$ днів, при середньотяжкому персистоючому перебігу - відповідно - $25,1 \pm 2,3$ і $18,2 \pm 1,6$ днів, при тяжкому персистоючому перебігу - відповідно - $27,3 \pm 2,4$ і $19,1 \pm 1,8$ днів (у всіх порівнюваних групах $p < 0,05$).

Поточне загострення бронхіальної астми купірувалося інгаляцією β_2 -адреномиметика або комбінації β_2 -адреномиметика і м-холіноблокатора тільки у п'ятої частині дітей (48 (18,8%)) основної групи і більш ніж половини (44 (61,1%)) дітей з групи порівняння ($p < 0,001$). Решта пацієнтів - 208 (81,2%) дітей основної групи і 28 (38,9%) дітей групи порівняння ($p < 0,001$) - вимагали проведення більш інтенсивної терапії, що включала додатково інгаляційне або парентеральне введення глюкокортикостероїдів через збереження задишки при навантаженні або в спокої.

У дітей I групи сукупність бронхообструктивного і інтоксикаційного синдромів характеризувала тяжкість поточного загострення. Це підтверджувалося наявністю експіраторної задишки, яка була виявлена у більш половини дітей в спокої, у двох третин дітей - при фізичному навантаженні. У II групі задишка в спокої була діагностована у третини дітей, при фізичному навантаженні - у більше половини дітей. Інтоксикація у спостережуваних дітей проявлялася симптомами лихоманки, стомлюваністю, слабкістю, млявістю, порушенням апетиту. Серед дітей основної групи такі ознаки спостерігалися практично у половини пацієнтів - у 124 (48,4%) дітей, а в групі порівняння - у 22 (30,6%), ($p < 0,01$). Відзначалася різниця і в наявності лихоманки під час поточного загострення, яка констатувалася у 97 (37,9%) дітей I групи і у 16 (22,2%) дітей II групи ($p < 0,01$).

Катаральні прояви характеризувалися змінами кольору слизової оболонки в ротоглотці, закладенням носа, виділеннями з носа різного характеру. Гіперемія слизової оболонки ротової порожнини, піднебінних дужок, задньої стінки глотки в 1,5 рази частіше спостерігалися в основній групі - у 213 (83,2%) дітей, в той час, як у 37 (51,4%) дітей - з групи порівняння ($p < 0,001$). Нав'язливий кашель зустрічався частіше в групі дітей, інфікованих внутрішньоклітинними інфекціями - у 211 (82,4%) пацієнтів, а в групі неінфікованих - у 52 (72,2%) дітей ($p < 0,05$). Закладеність носа в обох групах спостерігалась з однаковою частотою - у 97 (37,9%) дітей основної групи і у 27 (37,5%) - групи порівняння ($p > 0,05$). Практично однаковим був і характер виділень з носа. У I групі слизові виділення спостерігалися у 88 (34,4%) дітей, гнійні - у 9 (3,5%) дітей. У II групі відповідно - у 26 (36,1%) і 1 (1,4%), ($p > 0,05$). Збільшені до 1,0-1,5 см підщелепні, передньошийні, задньошийні лімфатичні вузли пальпувалися у 151 (59,0%) дітей I групи і у 20 (27,8%) дітей II групи ($p < 0,001$). При аускультатії легень сухі свистячі хрипи, які свідчать про переважний спазм бронхів і незначне відділення мокротиння, виявлялися в основній групі тільки у 101 (39,5%) дітей, в той час як в групі порівняння - у 61 (84,7%) пацієнта ($p < 0,001$). Вологі середньопухирчаті хрипи, які свідчать про перевагу секреторного компонента, вислуховувалися в 4 рази частіше в основній групі, ніж в групі порівняння, відповідно - у 155 (60,5%) і 11 (15,3%) дітей ($p < 0,001$).

При поточному загостренні задишка в спокої мала тенденцію до більш частішого спостереження у дітей з бронхіальною астмою з активним перебігом персистоючого інфекційного процесу - у 96 (58,5%) дітей і у 47 (51,1%) дітей - з

латентним перебігом ($p > 0,05$). Задишка при фізичному навантаженні мала тенденцію частіше виявлятися при латентному перебігу внутрішньоклітинної інфекції: у 61 (37,2%) дітей при активному перебігу і 41 (44,6%) дітей - при латентному, ($p > 0,05$). Симптоми інтоксикації статистично значуще частіше виявлялися при активному перебігу інфекційного процесу - у 87 (53,0%) дітей, в той час як при латентному - у 37 (40,2%) дітей, ($p < 0,05$). Нав'язливий кашель 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 констатовані і при катаральних змінах в ротоглотці, які фіксувалися відповідно у 146 (89,0%) і 67 (72,8%) дітей ($p < 0,001$). Латентний інфекційний процес, який часто має довгостроковий перебіг, приводив до більш вираженого збільшення периферичних лімфатичних вузлів, які пальпувалися в 68 випадках (73,9%), а при активному перебігу інфекційного процесу збільшення лімфатичних вузлів спостерігалось у 83 (50,6%) дітей, ($p < 0,001$). 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, ($p > 0,05$). При аускультатії при активному перебігу інфекційного процесу лише у 45 (24,7%) пацієнтів вислуховувалися переважно сухі свистячі хрипи, в той час, як вологі середньопухирчасті хрипи - у 119 (72,6%) дітей, ($p < 0,001$). При латентному перебігу були виявлені інші особливості: сухі свистячі хрипи вислуховувалися у 56 (60,9%), середньопухирчасті вологі хрипи - у 36 (39,1%) дітей, ($p < 0,001$).

Ступінь вираженості і поширеності проявів атопічного дерматиту був достовірно більшим в групі дітей, не інфікованих внутрішньоклітинними персистуючими інфекціями. У дітей, інфікованих внутрішньоклітинними інфекціями, симптоми шкірної алергії зустрічалися в 24 (9,4%) випадків, тобто, в 3 рази рідше в порівнянні з хворими II групи - в 23 (31,9%), ($p < 0,001$).

В гемограмі дітей, хворих на бронхіальну астму, асоційованою з внутрішньоклітинною інфекцією, частіше виявлялися анемія, лейкоцитоз, еозинофілія, нейтрофіліоз, лімфопенія, підвищення ШОЕ, в порівнянні з пацієнтами з бронхіальною астмою, які не були інфіковані внутрішньоклітинними інфекціями, і практично здоровими дітьми. Кількість еритроцитів у дітей з бронхіальною астмою, інфікованих внутрішньоклітинними збудниками, при активному і латентному перебігу інфекційного процесу склали відповідно $3,51 \pm 0,08$ і $3,47 \pm 0,11$ (Т/л), а рівень гемоглобіну - $109,14 \pm 1,27$ і $107,46 \pm 1,42$ г/л відповідно. Дані показники були достовірно нижчими, ніж у дітей, не інфікованих внутрішньоклітинними збудниками, і практично здорових дітей ($p < 0,05$). Відповідно в II групі та у практично здорових дітей ці показники склали - середній рівень еритроцитів - $3,94 \pm 0,12$ і $4,04 \pm 0,08$ (Т/л), рівень гемоглобіну - $118,75 \pm 1,41$ і $125,97 \pm 1,7$ г/л. Кількість лейкоцитів була достовірно вищою у дітей з бронхіальною астмою з активним перебігом персистуючої внутрішньоклітинною інфекцією в порівнянні з пацієнтами з латентним перебігом інфекції, без інфікування і з показниками практично здорових дітей. Рівень лейкоцитів в групі з активним перебігом інфекційного процесу склав $10,82 \pm 0,95$ (Г/л), а сегментоядерних нейтрофілів - $39,61 \pm 1,86\%$, ($p > 0,05$), з латентним перебігом інфекції - відповідно - $7,98 \pm 0,44$ (Г/л)

і $33,38 \pm 1,84\%$, ($p < 0,05$). У пацієнтів з бронхіальною астмою, не інфікованих внутрішньоклітинними збудниками, аналогічні показники статистично не відрізнялися від таких показників у практично здорових дітей.

Відносна кількість лімфоцитів була достовірно вищою у дітей з латентним перебігом інфекційного процесу - $52,8 \pm 1,39\%$, ніж у дітей з активним перебігом інфекційного процесу - $49,08 \pm 1,26\%$, ($p < 0,05$). Статистично значущих відмінностей цього показника з неінфікованими і здоровими дітьми не визначалося. У дітей основної групи і групи порівняння спостерігалася еозинофілія. У групі дітей, хворих на бронхіальну астму на тлі інфікування внутрішньоклітинними збудниками, рівень еозинофілів при активному перебігу інфекції склав $5,85 \pm 0,45\%$, при латентному - $8,29 \pm 0,67\%$, що було достовірно вищим ($p < 0,05$), ніж у здорових дітей ($0,87 \pm 0,18\%$) і дітей з бронхіальною астмою, не інфікованих внутрішньоклітинними інфекціями ($5,75 \pm 0,38\%$).

Таким чином, аналіз проведених досліджень дозволяє зробити висновок про те, що внутрішньоклітинні персистуючі інфекції, такі як вірус простого герпесу I-II типів, цитомегаловірус, Епштейна-Барр-вірус, *Chlamydomphila pneumoniae* і *Mycoplasma pneumoniae* посилюють прояви бронхіальної астми у дітей. Це більшою мірою і пояснює невдачі протокольного лікування, в якому не враховується необхідність (за показаннями) застосування етіотропної протиінфекційної терапії.

При дослідженні функції зовнішнього дихання вентиляційні порушення за змішаним типом зустрічалися у дітей основної групи в 10 разів частіше - у 109 (76,2%) пацієнтів, ніж в групі порівняння - у 4 (7,1%) дітей ($p < 0,001$), що свідчить про глибоке ураження дихальних шляхів з залученням в запальний процес бронхіол і паренхіми легенів, переважання в патогенезі бронхіальної обструкції набряку слизової оболонки бронхів і гіперсекреції слизу над бронхоспазмом. В групі порівняння у переважної більшості пацієнтів спостерігалися порушення функції зовнішнього дихання за обструктивним типом, що є характерною ознакою бронхіальної астми і свідчить про збільшення бронхіального опору через звуження бронхів, але без зміни легеневої паренхіми.

Значущих відмінностей показників функції зовнішнього дихання в основній групі і групі порівняння виявлено не було. Однак спостерігалися низькі значення форсованої життєвої ємності легень і обсягу форсованого видиху у дітей основної групи. Зниження індексу Тіффно підтверджує наявність бронхообструкції у пацієнтів. В основній групі відзначалося найбільше зниження максимальної швидкості видиху в великих (МОШ₂₅) і дрібних бронхах (МОШ₇₅), тоді як в групі порівняння найбільше зниження максимальної швидкості видиху спостерігалася в середніх бронхах (МОШ₅₀). Ранні стадії звуження бронхів супроводжуються уповільненням експіраторного потоку повітря в кінці і середині видиху (зниження МОШ₅₀, МОШ₇₅) при малозмінених значеннях МОШ₂₅, ОФВ₁/ФЖЄЛ і ПШВ, тоді як при вираженій обструкції бронхів спостерігається відносно пропорційне зниження всіх швидкісних показників, включаючи ФЖЄЛ, ОФВ₁, індекс Тіффно, ПШВ і МОШ₂₅, що і виявлялося у обстежених нами пацієнтів, особливо в групі дітей з бронхіальною астмою на тлі інфікування внутрішньоклітинними персистуючими збудниками. Показники пікової швидкості видиху були значуще нижчими, а добові

їх коливання значуще вищими в основній групі, ніж в групі порівняння. Так, ПШВ відповідно склали $73,1 \pm 1,3\%$ і $82,1 \pm 1,5\%$, добові коливання ПСВ - $24,1 \pm 1,3\%$ і $18,4 \pm 1,3\%$, ($p < 0,05$). Інфекційний процес, викликаний внутрішньоклітинними персистуючими інфекціями, призводить до більш глибокого пошкодження бронхіального дерева, що і визначає порушення показників зовнішнього дихання. Активність інфекційного процесу у пацієнтів основної групи викликала тенденцію до зниження показників зовнішнього дихання в порівнянні з пацієнтами, що мають латентний перебіг внутрішньоклітинних інфекцій, проте статистично значущої різниці виявлено не було.

Аналіз маркерів алергічного захворювання, зокрема, рівня IgE, гістаміну і серотоніну, виявив більш високі значення в групі дітей з бронхіальною астмою, інфікованих внутрішньоклітинними збудниками. Значення IgE залежало від віку пацієнтів. Так, у дітей до 5 років рівень загального IgE був майже в 1,7 рази нижчим в основній групі, ніж в групі порівняння, і склав відповідно $224,83 \pm 51,94$ нг/мл і $373,62 \pm 76,92$ нг/мл, ($p > 0,05$). У групі молодших школярів спостерігалось інше співвідношення показника. Так, у інфікованих внутрішньоклітинними інфекціями пацієнтів рівень Ig E був в 1,3 рази вищим, ніж у однолітків без інфікування, і склав відповідно $392,21 \pm 59,13$ нг/мл і $294,26 \pm 58,64$ нг/мл, ($p > 0,05$). У дітей старше 9 років спостерігалось максимальне підвищення рівня IgE. При цьому в основній групі він був в 1,8 рази вищим, ніж в групі порівняння - відповідно - $613,09 \pm 60,48$ нг/мл і $341,84 \pm 59,22$ нг/мл, ($p < 0,01$). Рівень загального IgE відрізнявся при активному і латентному перебігу внутрішньоклітинних інфекцій у дітей, хворих на бронхіальну астму. Спрямованість цих відмінностей залежала від віку пацієнтів. У групі дітей до 6 років та від 6 до 9 років рівень загального Ig E був вищим при активному перебігу інфекційного процесу, в порівнянні з латентним. Причому показники відрізнялися в 1,6 - 1,9 разів. Так, у молодшій віковій групі рівень загального IgE при активному перебігу інфекції склав $251,74 \pm 53,11$ нг/мл, при латентному - $133,62 \pm 49,84$ нг/мл, ($p > 0,05$). У середній віковій групі - відповідно - $441,68 \pm 82,23$ нг/мл і $269,13 \pm 79,71$ нг/мл, ($p > 0,05$). У старшій віковій групі виявлені найбільш високі показники IgE. На відміну від попередніх вікових груп, при латентному перебігу інфекційного процесу він був вищим, ніж при активному перебігу. Рівень загального IgE при активному перебігу інфекції склав $602,47 \pm 54,97$ нг/мл, при латентному - $684,27 \pm 102,62$, різниця між показниками не була статистично значущою ($p > 0,05$). Таким чином, рівень загального Ig E у дітей з бронхіальною астмою, інфікованих внутрішньоклітинними збудниками, збільшується з віком ($p < 0,05$), як при активному, так і латентному перебігу інфекції, що свідчить про вплив інфекції на посилення ступеню сенсibilізації і збільшення продукції IgE в сироватці крові. Хронічний персистуючий інфекційний процес, можливо, визначає сенсibilізацію, стимуляцію продукції IgE, і як наслідок, формує захворювання.

Показники гістаміну і серотоніну в сироватці крові були статистично значуще вищими в обох групах дітей з бронхіальною астмою в порівнянні з практично здоровими дітьми ($p < 0,05$). Рівень гістаміну був вищим в I групі дітей і склав $0,14 \pm 0,01$ мкг/мл, в той час, як в II групі - $0,11 \pm 0,004$ мкг/мл, ($p < 0,05$). Рівень серотоніну відповідно склав $0,095 \pm 0,004$ мкг/мл та $0,085 \pm 0,003$ мкг/мл, ($p < 0,05$).

Рівень гістаміну при активному перебігу інфекції склав $0,12 \pm 0,008$ мкг/мл, а при латентному - $0,16 \pm 0,009$ мкг/мл, ($p < 0,01$). Рівень серотоніну склав відповідно $0,094 \pm 0,007$ мкг/мл і $0,095 \pm 0,008$ мкг/мл, ($p > 0,05$).

Високий рівень IgE свідчить про розвиток IgE-опосередкованих алергічних реакцій внаслідок порушення співвідношення Th1/Th2 лімфоцитів через перемикання реакцій з Th1- на Th2-тип, що особливо помітно при збільшенні віку хворих дітей. З огляду на здатність герпесвірусів розмножуватися практично у всіх клітинах організму: лейкоцитах, тканинних макрофагах, моноцитах, ендотелії, в епітеліальних і нервових клітинах, в фібробластах, не виключена ушкоджуюча дія внутрішньоклітинних збудників на мембрани клітин, які секретують біологічно активні речовини, що є медіаторами алергії і запалення, зокрема, гістамін і серотонін.

Імунологічне дослідження показало, що в I групі дітей в крові спостерігалось більш низьке число клітин, здатних до фагоцитозу, в порівнянні з дітьми інших груп - $44,1 \pm 3,6\%$, особливо при латентному перебігу інфекції - $41,9 \pm 3,1\%$ ($p < 0,05$). При активному перебігу інфекційного процесу цей показник був максимальним і склав $56,4 \pm 3,3\%$. У II групі дітей відсоток фагоцитуючих клітин склав $54,4 \pm 2,8\%$, що не мало статистично значущих відмінностей із здоровими дітьми, ($p > 0,05$). Це свідчить про можливий вплив персистуючих внутрішньоклітинних інфекцій на функціональні властивості макрофагів, що проявляється в зменшенні кількості функціонально активних клітин і, як наслідок, в пригніченні неспецифічних реакцій резистентності і антигенної презентації, що в подальшому призводить до запуску специфічної відповіді. Фагоцитарне число при активному перебігу інфекції склало $7,5 \pm 0,6$, що статистично значуще ($p < 0,05$) відрізнялося від показників практично здорових дітей - $5,2 \pm 0,6$, і дітей з латентним перебігом інфекції - $5,3 \pm 0,4$, ($p < 0,05$). У групі порівняння фагоцитарне число статистично значуще не відрізнялося від показника здорових дітей ($p > 0,05$) і склало $4,3 \pm 0,9$. Крім того, виявлено пригнічення завершеності фагоцитозу в основній групі дітей, що свідчить про вплив персистуючих агентів на функціональну активність фагоцитів і показник завершеності фагоцитозу, що приводить до порушення літичної здатності і неспроможності фагоцитарної ланки неспецифічної резистентності. При активному перебігу інфекції показник завершеності фагоцитозу склав $0,6 \pm 0,01$, при латентному - $0,7 \pm 0,01$, у здорових дітей - $0,8 \pm 0,1$, ($p < 0,05$).

Дослідження стану імунореактивності виявило дисбаланс клітинного і гуморального ланок імунітету. Мали місце слабка стимуляція хелперної фракції T-лімфоцитів у хворих основної групи при латентному перебігу інфекційного процесу і у дітей в групі порівняння ($p < 0,05$). Слід думати, що зниження хелперної фракції T-лімфоцитів в крові у пацієнтів з активним перебігом герпесвірусної інфекції пов'язано з накопиченням цих клітин в стінках дихальних шляхів, що є предиктором реалізації запалення в бронхах. Зазначалася тенденція підвищення абсолютної і відносної кількості популяції супресорно-цитотоксичних лімфоцитів у пацієнтів з бронхіальною астмою, як інфікованих, так і неінфікованих, в порівнянні із здоровими дітьми ($p > 0,05$). Зіставлення рівнів супресорно-цитотоксичних T-лімфоцитів при різному перебігу інфекційного процесу в основній групі пацієнтів

виявило тенденцію до підвищення їх абсолютного і відносного змісту при латентному перебігу порівняно з активним ($p > 0,05$).

Зміна субпопуляції натуральних кілерів, провідної ланки в елімінації внутрішньоклітинної інфекції, проявилася в тенденції до зниження абсолютного і відносного їх змісту в основній групі дітей, у порівнянні з II групою і практично здоровими дітьми ($p > 0,05$). У дітей групи порівняння зазначалося статистично незначне підвищення CD16⁺-лімфоцитів, в порівнянні із здоровими дітьми ($p > 0,05$). При активному перебігу інфекційного процесу спостерігалася тенденція до пригнічення як продукції NK-клітин, так і зниження їх активності в порівнянні з показником при латентному перебігу інфекції ($p > 0,05$).

Гетерогенність коливань показників в межах одного компонента ланки імунітету у обстежених дітей може бути пов'язана з адаптивними функціональними можливостями, які формують індивідуальні пристосувальні реакції до вірусної персистенції і постійну функціональну готовність до антигенного навантаження. Описані зміни клітинної ланки імунітету зумовлюють функціональну астенізацію адаптивних можливостей організму у дітей, хворих на бронхіальну астму, особливо на тлі інфікованості внутрішньоклітинними збудниками, і перш за все, при активному перебігу інфекційного процесу.

У формуванні імунної відповіді при персистуючих внутрішньоклітинних інфекціях важливу роль, поряд з клітинною ланкою, відіграє і активація гуморальної ланки. Була виявлена компенсаторно неадекватна, статистично значуща гіперпродукція IgA в групі дітей, хворих на бронхіальну астму та інфікованих внутрішньоклітинними збудниками ($1,4 \pm 0,2$ г/л), у порівнянні з неінфікованими пацієнтами ($0,7 \pm 0,1$ г/л) і здоровими однолітками ($0,6 \pm 0,1$ г/л), ($p < 0,05$). При активному перебігу інфекційного процесу, викликаного персистуючими внутрішньоклітинними збудниками, у пацієнтів з бронхіальною астмою рівень IgA в сироватці крові був практично в 1,2 вище, ніж у пацієнтів з латентним перебігом інфекції ($p > 0,05$). Концентрація IgM була приблизно в 1,8 разів вище в основній групі і в II групі, в порівнянні з контрольною групою ($p < 0,05$). Статистично значущої різниці в основній групі при активному і латентному перебігу інфекції виявлено не було ($p > 0,05$). При аналізі рівнів IgG в сироватці крові були виявлені підвищені показники як у пацієнтів основної групи ($11,3 \pm 0,5$ г/л), так і групи порівняння ($9,9 \pm 0,8$ г/л), на відміну від показників здорових однолітків ($7,2 \pm 0,1$ г/л), що мали статистично значущі відмінності ($p < 0,05$). Декілька більш високий рівень IgG виявлявся при латентному перебігу інфекційного процесу ($11,9 \pm 0,5$ г/л) в порівнянні з активним перебігом ($9,8 \pm 0,8$ г/л), серед цих показників також була статистично значуща різниця ($p < 0,05$).

Гуморальна ланка імунітету є суттєвим імунним механізмом та здатна впливати на перебіг інфекційного процесу. У випадку ж формування імунної нестабільності, можливе послаблення протиінфекційного захисту, і як наслідок, активація внутрішньоклітинних інфекцій.

З метою визначення ступеню дестабілізуючого впливу внутрішньоклітинних персистуючих збудників на міжклітинну кооперацію імунних клітин, проведено дослідження цитокінового статусу. Виявлено зниження рівня IFN- α у дітей основної

групи і групи порівняння відповідно до $4,12 \pm 1,05$ пг/мл і $4,01 \pm 1,97$ пг/мл, у порівнянні з практично здоровими дітьми - $32,56 \pm 8,17$ пг/мл, ($p < 0,001$), що свідчить про порушення стану противірусного імунітету, порушення стимуляції клітин, що мають цитотоксичну активність. Враховуючи той факт, що даний цитокін бере участь в поляризації Т-клітин в напрямку Th-1 типу, зниження його активності відображає поляризацію Т-хелперних лімфоцитів в напрямку Th-2 типу. Хронічний запальний процес в дихальних шляхах, обумовлений ушкоджувальним впливом персистуючих інфекцій на їх клітинні структури, сприяє формуванню підвищеної реактивності бронхіального дерева з розвитком місцевого імунного запалення. Низькі рівні IFN- α , як при активному, так і при латентному перебігу внутрішньоклітинних інфекцій (відповідно $4,09 \pm 1,09$ пг/мл і $4,12 \pm 1,20$ пг/мл) в основній групі пацієнтів, сприяють хронізації інфекції і підвищують ймовірність рецидивів бронхообструкції. У дітей з бронхіальною астмою на тлі внутрішньоклітинних інфекцій, крім основної патології, на зниження здатності до продукції інтерферонів впливає інфікованість даними збудниками, тобто відбувається додаткове пригнічення інтерферогенезу.

Зміст рівня IFN- γ в сироватці крові у дітей, хворих на бронхіальну астму, на тлі і без інфікування внутрішньоклітинними збудниками, в 3 рази перевищувала показник практично здорових дітей, що становив $110,64 \pm 27,88$ пг/мл, ($p < 0,001$). В основній групі пацієнтів рівень IFN- γ склав $346,77 \pm 93,20$ пг/мл і був вищим, ніж в групі порівняння - $321,49 \pm 37,92$ пг/мл, проте статистично значущої різниці між ними виявлено не було, ($p = 0,741$). При порівнянні рівня IFN- γ у пацієнтів з бронхіальною астмою, інфікованих внутрішньоклітинними збудниками, було виявлено, що при активному перебігу інфекції рівень даного цитокіну був вищим і склав $359,80 \pm 101,45$ пг/мл в порівнянні з показником при латентному перебігу - $289,54 \pm 56,36$ пг/мл, статистична відмінність при цьому склала $p = 0,006$.

Високий рівень продукції IFN- γ зазвичай асоціюється з імунною відповіддю на персистенцію внутрішньоклітинних патогенів, а також з імуноопосередкованою і аутоімунною патологією, пов'язаною з реакціями гіперчутливості уповільненого типу. Отже, неадекватний синтез цього цитокіну у спостережуваних пацієнтів з бронхіальною астмою, особливо асоційованою з внутрішньоклітинними інфекціями, сприяє хронізації інфекційно-запального процесу.

При дослідженні виявлено більш високий вміст ФНП- α в сироватці крові у пацієнтів, хворих на бронхіальну астму, в порівнянні із здоровими дітьми ($20,43 \pm 4,97$ пг/мл). Так, в групі дітей з бронхіальною астмою, не інфікованих внутрішньоклітинними збудниками, рівень ФНП- α склав $26,44 \pm 4,86$ пг/мл, ($p < 0,001$). Істотне збільшення даного показника відзначалося в групі дітей, інфікованих внутрішньоклітинними інфектами - $75,41 \pm 19,34$ пг/мл, ($p < 0,001$), досягаючи найбільшого рівня при активному перебігу внутрішньоклітинних інфекцій - $98,22 \pm 32,41$ пг/мл, ($p < 0,001$). Вірогідна значуща відмінність показника відзначалася при активному ($98,22 \pm 32,41$ пг/мл) і латентному перебігу інфекційного процесу ($58,17 \pm 16,48$ пг/мл, $p < 0,001$). Враховуюче те, що ФНП- α є одним з найважливіших прозапальних цитокінів, які запускають запалення, а також бере участь в процесах деструкції і репарації, підвищення рівня даного цитокіну

розцінювалося як неефективність імунної відповіді на етапі стимуляції лейкоцитів з одного боку, так і як неефективність фагоцитозу внаслідок порушення сигналу до активації фагоцитів, з іншого. Крім того, підвищення рівня ФНП- α може бути фактором аутоагресії у дітей, хворих на бронхіальну астму та інфікованих внутрішньоклітинними агентами, приводячи до хронізації та зміни мікроструктури слизової і підслизової оболонки дихальних шляхів. Виявлені відхилення даного цитокіну підтверджують залежність його гіперпродукції від антигенного навантаження у дітей, хворих на бронхіальну астму, яка посилюється у пацієнтів, інфікованих внутрішньоклітинними збудниками, особливо при активному перебігу інфекційного процесу.

Наслідком постійного антигенного навантаження і хронічного запалення пояснюється підвищення рівня ІЛ-1 у спостережуваних пацієнтів, хворих на бронхіальну астму, особливо при активному перебігу персистоючої інфекції. У дітей з бронхіальною астмою, не інфікованих внутрішньоклітинними збудниками, зазначалося триразове підвищення показника, яке склало $45,64 \pm 12,77$ пг/мл, у порівнянні із здоровими дітьми ($15,11 \pm 4,05$ пг/мл, $p=0,008$). В групі пацієнтів, інфікованих внутрішньоклітинними агентами, зазначалося значуще багаторазове його підвищення, що склало $183,46 \pm 27,56$ пг/мл, ($p < 0,001$). Таким чином, зазначалося статистично достовірне розходження ($p < 0,001$) рівня ІЛ-1 в групах дітей із бронхіальною астмою, інфікованих і не інфікованих внутрішньоклітинними інфекціями. При цьому, при активному перебігу інфекції рівень ІЛ-1 склав $249,87 \pm 58,37$ пг/мл, що було статистично значуще вище, ніж при латентному перебігу інфекції - $131,12 \pm 35,04$ пг/мл, ($p < 0,001$).

Внаслідок здатності ІЛ-1 посилювати активність інших «прозапальних» цитокінів, у досліджуваних дітей з бронхіальною астмою підвищувалася активність і ІЛ-2. Наявність внутрішньоклітинних інфекцій визначало статистично значущу відмінність рівня ІЛ-2 в сироватці крові дітей з бронхіальною астмою, в порівнянні з не інфікованими даними збудниками пацієнтами ($p < 0,001$). У групі дітей, хворих на бронхіальну астму і не інфікованих внутрішньоклітинними збудниками, спостерігалось достовірне підвищення рівня ІЛ-2, що склало $82,12 \pm 21,91$ пг/мл, у порівнянні із здоровими дітьми ($13,99 \pm 2,73$ пг/мл, $p < 0,001$). Більш істотне збільшення даного цитокіну, в порівнянні із здоровими дітьми, виявлялося в групі інфікованих дітей з бронхіальною астмою ($214,33 \pm 61,13$ пг/мл, $p < 0,001$). Були виявлені відмінності показника при активному і латентному перебігу інфекції, які відповідно склали $211,84 \pm 63,67$ пг/мл і $256,23 \pm 76,89$ пг/мл, ($p=0,039$). Така реакція оцінюється нами як компенсаторна реакція на інфекційний процес, так як участь ІЛ-2 однаково важлива і для індукції Т-клітин, і для активації неспецифічних механізмів захисту.

Рівень ІЛ-8 в сироватці крові у дітей основної групи і групи порівняння був статистично значуще вищим показника практично здорових дітей ($6,13 \pm 1,86$ пг/мл, $p < 0,001$). У групі інфікованих дітей з бронхіальною астмою він склав $41,57 \pm 8,19$ пг/мл, у неінфікованих пацієнтів - $49,13 \pm 19,07$ пг/мл. При активному перебігу внутрішньоклітинної інфекції зміст ІЛ-8 склав $31,74 \pm 11,93$ пг/мл, а при латентному - $46,34 \pm 15,70$ пг/мл, ($p=0,001$). Високий рівень ІЛ-8 свідчить про його роль в

опосередкуванні запальної відповіді у дітей, хворих на бронхіальну астму, і підтверджує високу напруженість імунних реакцій внаслідок вираженого антигенного навантаження. Це, мабуть, обумовлено як основним захворюванням, так і дією персистуючих інфекцій. Крім того, ІЛ-8 сприяє стимуляції вивільнення TGF- β , який має профіброзний ефект, що підсилює процеси ремоделювання дихальних шляхів.

Значущими імунорегуляторними цитокинами, які мають виражені супресорні ефекти, спрямовані на пригнічення запальної проліферативної відповіді, є цитокини ІЛ-4 і ІЛ-10.

Будучи ключовим цитокином, що визначає формування хронічного алергійного запалення у хворих на бронхіальну астму, ІЛ-4 в сироватці крові інфікованих і неінфікованих дітей статистично значуще перевищував показники здорових дітей ($7,22 \pm 2,93$ пг/мл, $p < 0,001$) і склав відповідно $33,65 \pm 6,53$ пг/мл і $26,12 \pm 12,08$ пг/мл. У дітей основної групи при активному перебігу внутрішньоклітинного інфекційного процесу його рівень становив $42,22 \pm 10,73$ пг/мл, що було в 2 рази вищим, ніж при латентному перебігу інфекції ($21,23 \pm 4,67$ пг/мл, $p < 0,001$). Визначення вищого рівня ІЛ-4 у дітей з бронхіальною астмою, інфікованих внутрішньоклітинними збудниками, в порівнянні з неінфікованими пацієнтами, дозволяє припустити стимуляцію утворення даного протизапального цитокіна внутрішньоклітинними персистуючими збудниками.

Коефіцієнт співвідношення концентрації IFN- γ /ІЛ-4 (за середніми даними) використовується для орієнтовної оцінки балансу Th1/Th2 в імунній відповіді. У нашому дослідженні, відношення IFN- γ /ІЛ-4 в основній групі дітей склало 10,31, в групі порівняння - 12,31. В основній групі при активному перебігу інфекції показник був 8,52, при латентному - 13,64. Для здорових дітей даний показник складає 15. Таким чином, зниження даного співвідношення у дітей, хворих на бронхіальну астму, свідчить про дефіцит Th1-відповіді і переважання Th2-типу імунної відповіді, що є особливо актуальним у пацієнтів основної групи, при активному перебігу запального процесу, обумовленого персистенцією внутрішньоклітинних інфекцій.

Більш високий рівень ІЛ-10 у дітей основної групи, у порівнянні з неінфікованими пацієнтами, може побічно свідчити на користь більш глибокого пригнічення стану імунної системи у пацієнтів основної групи, особливо в поєднанні з гіперпродукцією ІЛ-4, який також надає гнітючий вплив на клітинну і гуморальну ланки імунітету. Аналіз рівня ІЛ-10 в сироватці крові хворих на бронхіальну астму дітей свідчить про статистично значуще зниження показника в порівнянні з показником здорових дітей ($14,87 \pm 3,49$ пг/мл, $p < 0,001$). В основній групі цей показник склав $9,64 \pm 1,10$ пг/мл, а в групі порівняння - $7,04 \pm 2,09$ пг/мл, ($p = 0,002$). У дітей з активним перебігом інфекційного процесу рівень ІЛ-10 склав $10,92 \pm 1,73$ пг/мл, при латентному - $8,34 \pm 2,13$ пг/мл, ($p = 0,003$).

На нашу думку, поєднання зниженої продукції протизапальних цитокінів з підвищенням рівнів прозапальних цитокінів на фоні дисбалансу різних ланок імунної системи, сприяє підтримці запального процесу, провокуючи його хронізацію, формування системи імунних порушень і виникнення незворотних змін в дихальних шляхах, що призводять до їх ремоделювання. В результаті активується і

алергічний запальний процес в слизовій оболонці дихальних шляхів, що в кінцевому рахунку формує більш високий рівень гіперреактивності бронхів. У підсумку, у дітей, хворих на бронхіальну астму, на тлі інфекційного процесу, викликаного персистуючими збудниками, в значній мірі підсилюються процеси ремоделювання дихальних шляхів і ускладнюється перебіг захворювання.

Неадекватність функціонування імунної системи, що розвивається на тлі персистуючого перебігу інфекційного процесу, може бути однією з причин посилення тяжкості перебігу бронхіальної астми і підставою для розвитку патологічних змін, що призводять до посилення ремоделювання дихальних шляхів.

В останні роки вивчено достатню безліч медіаторів, пов'язаних з процесом ремоделювання дихальних шляхів, що сприяють формуванню субепітеліального фіброзу, зокрема, пептиди (ендотеліни типу 1 і 3), цитокіни, фактори росту, гістамін, триптаза, тромбін (И.А.Ненартович, 2010). Проблемною особливістю діагностики процесів запалення і ремоделювання дихальних шляхів при бронхіальній астмі у дітей є необхідність використання інвазивної волоконно-оптичної бронхоскопії з біопсією. Тому рядом дослідників було проведено комплексне вивчення і можливості достовірної кореляції між ознаками запалення і ремоделювання, виявленими при бронхоскопії, комп'ютерної томографії, результатами морфологічного дослідження біоптату бронхіальної стінки з біохімічними даними вмісту маркерів запалення і ремоделювання в мокротинні і сироватці крові, а також підтверджена рівнозначність даних досліджень. Однак, в літературі відсутні відомості про вплив внутрішньоклітинних персистуючих інфекцій на процеси ремоделювання дихальних шляхів у дітей, хворих на бронхіальну астму.

Нами були вивчені рівні різних медіаторів ремоделювання дихальних шляхів в сироватці крові дітей, хворих на бронхіальну астму, інфікованих (при активному і латентному перебігу інфекційного процесу) і не інфікованих внутрішньоклітинними збудниками. Зокрема, визначалися рівні ферменту металопротеїнази-9 (ММР-9), специфічного тканинного інгібітора ММР-9 - ТІМР-1, трансформуючого фактора росту β (TGF- β), ендотеліну-1, аутоантитіл до колагену III типу, розраховувався індекс фіброзування ММР-9/ТІМР-1 (табл. 2).

В результаті дослідження виявлено, що рівень ферменту ендопептидази ММР-9 в сироватці крові дітей, як інфікованих, так і не інфікованих внутрішньоклітинними збудниками, більш ніж в 2-2,5 рази був вищим, ніж у групі практично здорових дітей ($20,5 \pm 5,44$ нг/мл, $p < 0,001$). У дітей, хворих на бронхіальну астму та інфікованих внутрішньоклітинними інфекціями, рівень ММР-9 склав $44,18 \pm 25,83$ нг/мл, неінфікованих - $55,30 \pm 30,97$ нг/мл. У разі активного перебігу інфекції у пацієнтів I групи рівень ММР-9 був вищим ($56,74 \pm 24,16$ нг/мл), ніж при латентному перебігу інфекційного процесу ($39,97 \pm 21,59$ нг/мл), ($p = 0,111$).

Рівень показників медіаторів ремоделювання дихальних шляхів у сироватці крові у здорових дітей і дітей, хворих на бронхіальну астму, інфікованих і не інфікованих внутрішньоклітинними інфекціями ($M \pm sd$)

Показники, одиниці вимірювання	Діти із бронхіальною астмою (БА), n=328		Здорові діти, n=50
	Діти з БА, інфіковані внутрішньоклітинними інфекціями, n=256	Діти з БА, не інфіковані внутрішньоклітинними інфекціями, n=72	
	1	2	
ММР-9, нг/мл	44,88±25,83 (34,86-54,89)	55,30±30,97 [#] (43,52-67,08)	20,54±4,81 (18,91-22,17)
ТІМР-1, нг/мл	809,18±158,67 [▲] (747,65-870,70)	707,96±208,87 [#] (628,51-787,41)	111,14±15,05 (106,04-116,23)
ТІМР-1/ММР-9	31,64±40,56 [▲] (15,91-47,37)	16,08±8,85 (12,71-19,44)	5,68±1,45 (5,19-6,18)
TGF-β, нг/мл	19,87±9,83* [▲] (16,06-23,69)	9,21±3,46 (7,90-10,53)	4,82±1,64 (4,26-5,37)
Ендотелін-1, фмоль/мл	1,04±0,45 [▲] (0,87-1,22)	0,74±0,15 [#] (0,68-0,80)	0,22±0,07 (0,19-0,24)
АутоАТ до колагену ІІІ типу, од.опт.щільн.	0,25±0,04* [▲] (0,24-0,27)	0,19±0,04 [#] (0,18-0,21)	0,11±0,04 (0,10-0,13)

Примітка:

*- різниця достовірна $p_{1-2} < 0,001$;

▲- різниця достовірна $p_{1-3} < 0,001$;

#- різниця достовірна $p_{2-3} < 0,001$.

ММР-9 здатна стимулювати активність факторів росту і цитокінів, рівень якої при бронхіальній астмі зазвичай підвищений, що підтримує запальний процес в стінках дихальних шляхів. Наявність же інфікування внутрішньоклітинними збудниками, посилює цей процес.

У фізіологічних умовах ММР-9 секретується в незначних кількостях, і контроль її активності відбувається специфічним тканинним інгібітором металопротеїназ-1 (ТІМР-1).

Проведене дослідження показало, що рівень тканинного інгібітора металопротеїназ ТІМР-1 в сироватці крові дітей, хворих на бронхіальну астму, як інфікованих, так і не інфікованих внутрішньоклітинними збудниками, більш ніж в 7 разів був вищим, ніж у групі практично здорових дітей. Так, в групі дітей хворих на бронхіальну астму та інфікованих внутрішньоклітинними інфекціями, рівень ТІМР-1 склав $809,18 \pm 158,67$ нг/мл, неінфікованих - $707,96 \pm 208,87$ нг/мл, що статистично значуще відрізнялося від показника практично здорових дітей - $111,14 \pm 15,05$ нг/мл,

($p < 0,001$). Статистично значущої різниці даного показника у пацієнтів основної групи і групи порівняння виявлено не було. При активному перебігу інфекції у пацієнтів I групи рівень TIMP-1 був вищим ($891,27 \pm 207,86$ нг/мл), ніж при латентному перебігу інфекційного процесу ($645,39 \pm 210,33$ нг/мл), статистична різниця склала $p < 0,001$. Підвищення рівня тканинного інгібітора металопротеїназ TIMP-1 свідчить як про певний контроль і регулювання надмірної активності MMP-9, так і прискорення фіброзу, накопичення в ретикулярній платівці фрагментів екстрацелюлярного матриксу.

Крім того, важливе значення при обстежуванні хворих на бронхіальну астму має визначення активності комплексу MMP з інгібітором TIMP (MMP/TIMP-1) як маркера фіброзу, склерозу тканин. При обстеженні було виявлено, що індекс фіброзування TIMP-1/MMP-9 в сироватці крові дітей, хворих на бронхіальну астму, інфікованих внутрішньоклітинними збудниками, склав $31,64 \pm 40,56$ і статистично відрізнявся ($p < 0,001$) від показника здорових дітей ($5,68 \pm 1,45$). У групі дітей, хворих на бронхіальну астму, не інфікованих внутрішньоклітинними інфекціями, співвідношення TIMP-1/MMP-9 склало $16,08 \pm 8,85$, що статистично значуще не відрізнялося від показників основної групи пацієнтів ($p = 0,061$) і практично здорових дітей, ($p = 0,332$). При активному і латентному перебігу інфекції у пацієнтів I групи індекс фіброзування був практично на однаковому рівні і склав відповідно $18,74 \pm 10,20$ і $20,58 \pm 12,82$, ($p = 0,998$). Дисбаланс TIMP-1/MMP-9 у вигляді збільшення показника у дітей з бронхіальною астмою, особливо інфікованих внутрішньоклітинними збудниками, при активному перебігу інфекційного процесу, пов'язаний з раннім розладом метаболізму екстрацелюлярного матриксу, потовщенням дихальних шляхів, що ускладнює перебіг бронхіальної астми. Підвищення індексу фіброзування має і позитивний ефект, пов'язаний з дією MMP-9 і TIMP-1 на процеси, що сприяють можливій інактивації вірусів.

Підвищене вироблення металопротеїнази-9 призводить до звільнення і активації факторів росту, зокрема профібротичного трансформуючого фактора росту β -1 (TGF β -1). При вивченні в ході дослідження в сироватці крові дітей, хворих на бронхіальну астму, рівня цитокіну TGF β -1, який розглядається як імунопатологічна молекула при захворюваннях, пов'язаних з надмірним фіброзом, було виявлено підвищення даного фактора росту, як в основній групі дітей, так і в групі порівняння. Так, в групі дітей з бронхіальною астмою, рівень TGF β -1 практично в 5 разів був вище показника здорових дітей ($4,82 \pm 1,64$ нг/мл) і склав $19,87 \pm 9,83$ нг/мл, ($p < 0,001$). У групі дітей, не інфікованих внутрішньоклітинними інфекціями, рівень даного цитокіну був в 2 рази вище рівня здорових дітей і склав $9,21 \pm 3,46$ нг/мл, ($p = 0,067$). При визначенні рівня TGF β -1 в основній групі пацієнтів при активному і латентному перебігу внутрішньоклітинних персистируючих інфекцій були відповідно виявлені наступні показники - $18,34 \pm 7,82$ нг/мл і $10,51 \pm 3,34$ нг/мл, ($p < 0,001$).

Гіперпродукція TGF β -1, особливо в основній групі дітей, при активному перебігу інфекційного процесу, обумовлена зниженням активації клітин імунної системи, спрямованих на обмеження запальної реакції, що призводить до підтримання хронічного запалення і замикає коло патологічних процесів, що

відбуваються в дихальних шляхах і організмі в цілому. З огляду на той факт, що в дихальні шляхи потрапляє значна кількість патогенів, в тому числі і внутрішньоклітинних персистуючих інфекційних агентів, відбувається активація як механізмів природженого імунітету, так і розвиток хронічного запалення, що в наступному приводить до процесів фіброзу, участь в яких бере TGF β -1.

При бронхіальній астмі спостерігаються зміни судин, що включають різні патологічні процеси, в число яких входить і звуження судин, що відбувається під впливом потужного вазоконстриктора ендотеліну-1, який продукується судинним ендотелієм в дихальних шляхах при бронхіальній астмі під дією ФНП- α .

При обстеженні виявлено, що рівень ендотеліну-1 був статистично значуще вищим ($p < 0,001$) в сироватці крові дітей, хворих на бронхіальну астму, як інфікованих ($1,04 \pm 0,45$ фмоль/мл), так і не інфікованих внутрішньоклітинними інфекціями ($0,74 \pm 0,15$ фмоль/мл), у порівнянні із здоровими дітьми ($0,22 \pm 0,07$ фмоль/мл). Статистично значущої різниці в показниках дітей основної групи і групи порівняння виявлено не було ($p = 0,147$). При активному і латентному перебігу внутрішньоклітинних персистуючих інфекцій показники ендотеліну-1 були практично однаковими і відповідно склали $1,06 \pm 0,52$ фмоль/мл і $1,06 \pm 0,71$ фмоль/мл, ($p = 0,999$). З огляду на дію ендотеліну-1, його гіперпродукція призводить до посилення реакції бронхів на алергени, збільшення продукції цитокінів, стимуляцію фіброзу. Наявність же активного запального процесу, викликаного внутрішньоклітинними персистуючими збудниками, сприяє підтримці хронічного запалення, прогресуванню порушень мікрогемодинаміки, перебудови дихальних шляхів. Таким чином, внутрішньоклітинні персистуючі інфекції посилюють процес ендотеліальної дисфункції, що викликає необхідність пошуку заходів терапевтичної корекції описаних відхилень.

Ще одним показником, який визначає прогноз при бронхолегеневій патології у дітей, в поєднанні з рівнем прозапальних цитокінів, поряд з функціональними тестами, є рівень аутоантитіл до колагену III типу, який дозволяє коректно оцінити прогресування захворювання, клінічну ефективність та актуальність проведеної терапії. Дослідження рівня аутоантитіл до колагену III типу при бронхіальній астмі у дітей поодинокі, а при бронхіальній астмі на тлі внутрішньоклітинних інфекцій, до цього дослідження, були відсутні. В ході обстеження дітей з бронхіальною астмою було виявлено, що в основній групі дітей і в групі порівняння відзначалося статистично значуще ($p < 0,001$) підвищення рівня аутоантитіл до колагену III типу, відповідно $0,25 \pm 0,04$ од.опт.щільн. і $0,19 \pm 0,04$ од.опт.щільн., в порівнянні з групою практично здорових дітей ($0,11 \pm 0,04$ од.опт.щільн.). При цьому статистична різниця ($p < 0,001$) виявлялася і серед пацієнтів основної групи і групи порівняння, що вказує на вплив внутрішньоклітинного інфікування на посилення субепітеліального фіброзу у пацієнтів з бронхіальною астмою. Превалювання показника при активному перебігу інфекційного процесу, що склало $0,25 \pm 0,05$ од.опт.щільн., над показником при латентному перебігу - $0,20 \pm 0,03$ од.опт.щільн., також були статистично різними ($p = 0,005$).

Таким чином, у дітей з бронхіальною астмою на тлі хронічної персистуючої інфекції, яка викликана внутрішньоклітинними збудниками, спостерігається

збільшення тяжкості захворювання внаслідок посилення бронхіальної реактивності, підвищення сенсibiliзації. Крім того, внутрішньоклітинні збудники посилюють запальний процес в дихальних шляхах, що призводить до розвитку структурних перебудов і активації процесів ремоделювання стінки дихальних шляхів.

Проведене дослідження показало, що формування бронхіальної астми у дітей супроводжується комплексом різноспрямованих і пов'язаних порушень метаболічних властивостей інтими судин і дисфункцією ендотелію, детермінованими інфікуванням внутрішньоклітинними персистуючими збудниками, тяжкістю захворювання, що є механізмом ремоделювання в бронхолегеневій системі, та обґрунтовує пошук заходів терапевтичної корекції виявлених відхилень. Це і викликало необхідність розробки методів лікування дітей, що страждають на бронхіальну астму на тлі інфікування внутрішньоклітинними збудниками.

Лікування дітей, хворих на бронхіальну астму на тлі внутрішньоклітинних інфекцій, викликаних вірусом простого герпесу I-II типів, цитомегаловірусом, Епштейна-Барр-вірусом, *Chlamydomphila pneumoniae* і *Mycoplasma pneumoniae* обумовлюється комплексним системним підходом, причому у випадках рецидивуючого перебігу інфекційного процесу, оптимальним є проведення терапії в кілька взаємопов'язаних між собою етапів (табл. 3).

Таблиця 3

Схема терапії дітей, хворих на бронхіальну астму на тлі внутрішньоклітинного інфікування

Перебіг інфекційного процесу, викликаного внутрішньоклітинними збудниками		
Активний		Латентний
Гострий первинний	Рецидивуючий	
Противірусні засоби при інфікуванні, викликаному герпесвірусними збудниками (Вірусом простого герпеса, цитомегаловірусом, Епштейн-Барр-вірусом) Ацикловір		
10 днів	14 днів	-
Макроліди при інфікуванні, яке викликане <i>Chlamydomphila pneumoniae</i> і/або <i>Mycoplasma pneumoniae</i> Азитроміцин		
10 днів	14 днів	-
Інтерферон α-2β рекомбінантний		
10 днів	3 десятиденних циклів з десятиденними інтервалами 2 рази на рік	10 днів 2 рази на рік
Флавоноїди		
3 місяця	12 місяців	12 місяців

Тривалість, інтенсивність і обсяг терапевтичних втручань обумовлені кількома чинниками - клінічною формою захворювання, тяжкістю і характером (наявність рецидивів) його перебігу, періодом хвороби, віком дитини, наявністю ускладнень і супутньою патологією.

Комплексна етіопатогенетична, імуномодулююча терапія у дітей з бронхіальною астмою, інфікованих герпесвірусними, хламідофільною і микоплазменною інфекціями, в комплексі з базисною терапією захворювання, дозволяє впливати на пригнічення запального процесу, сприяти профілактиці або гальмуванню процесів ремоделювання дихальних шляхів, контролюванню симптомів захворювання, зниженню інвалідизації та смертності.

В основній групі пацієнтів через 12 місяців після лікування, зменшення тяжкості перебігу бронхіальної астми дозволило змінити ступінь захворювання з тяжкої персистоючої ступені до середньотяжкої персистоючої у 29 дітей, із середньотяжкої до легкої – у 47 пацієнтів. У дітей групи порівняння дані показники склали відповідно 3 і 10 пацієнтів. Тобто у дітей із бронхіальною астмою, інфікованих внутрішньоклітинними збудниками, зменшення тяжкості захворювання на одну ступінь відзначено у 76 (29,7%) пацієнтів, а у дітей, не інфікованих внутрішньоклітинними інфекціями – 13 (18,1%) пацієнтів, ($p < 0,05$).

Ефективність проведеної терапії підтверджується також рядом показників, як клінічних - зниження кількості й тяжкості епізодів бронхообструкції, укорочення тривалості нападів, нормалізації показників функції зовнішнього дихання, периферичної крові, рівнів гістаміну, серотоніну, IgE, імунологічних - активація клітинного імунітету, збільшення кількості НК-клітин, зменшення виразності гіперімунोगлобулінемії, активізація фагоцитозу, збільшення змісту ІНФ- α , тенденція до нормалізації рівня цитокінів, тенденція до нормалізації медіаторів ремоделювання дихальних шляхів. Показники функції зовнішнього дихання, оцінені через рік після лікування, свідчать про значне поліпшення функціонального стану органів дихання й досягненні контролю над захворюванням. Кількість циркулюючого IgE після лікування багаторазово, статистично значуще ($p < 0,01$), знизилася у всіх вікових групах дітей в порівнянні з рівнем до лікування, але відрізнялося від рівня здорових дітей. Через 12 місяців після проведеного лікування відзначалося значуще поліпшення показників клітинного й гуморального ланок імунітету.

Для оцінки ефективності проведеної етіопатогенетичної терапії у дітей через 12 місяців після отриманої терапії проводилося дослідження рівня маркерів ремоделювання дихальних шляхів (табл. 4).

Однак, спостереження за пацієнтами показало, що через 6 місяців після проведеного обстеження в 57 (22,3%) з 256 пацієнтів основної групи відзначалося погіршення стану, що проявлялось збільшенням кількості нападів бронхоспазму. У даних дітей визначалася активація інфекційного процесу, викликаного внутрішньоклітинними збудниками. В 26 (10,2%) відзначалося інфікування одним із збудників - вірусом простого герпеса I-II типів, цитомегаловірусом, Епштейна-Барр-вірусом, *Chlamydomphila pneumoniae* або *Mycoplasma pneumoniae*. В 41 (16,0%)

пацієнта відзначалися комбінація різних 2 збудників. Активація персистуючих інфекцій викликала необхідність повторного призначення етіотропної терапії.

Таблиця 4

Рівень показників медіаторів ремоделювання дихальних шляхів у сироватці крові у дітей, хворих на бронхіальну астму, інфікованих та неінфікованих внутрішньоклітинними інфекціями, до та після лікування ($M \pm sd$)

Показники, одиниці вимірювання	Інфіковані діти з БА, n=256		Неінфіковані діти з БА, n=72		Практично здорові діти, n=50
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	
	1	2	3	4	
ММР-9, нг/мл	44,88±25,83	22,51±8,32	55,30±30,97	31,25±6,98	20,54±4,81
ТІМР-1, нг/мл	809,18±158,67*	238,28±21,19 [▲]	707,96±208,87	468,75±52,37 [#]	111,14±15,05
ТІМР- 1/ММР-9	31,64±40,56	9,86±1,39 [▲]	16,08±8,85	12,34±1,32 [#]	5,68±1,45
TGF-β, нг/мл	19,87±9,83	7,64±2,13	9,21±3,46	6,84±1,79	4,82±1,64
Ендотелін-1, фмоль/мл	1,04±0,45	0,59±0,11 [▲]	0,74±0,15	0,63±0,08 [#]	0,22±0,07
АутоАТ до колагену ІІІ типу, од.опт.пл.	0,25±0,04	0,13±0,08	0,19±0,04	0,17±0,04	0,11±0,04

Примітка:

*- різниця достовірна $p_{1-2} < 0,001$;

[▲]- різниця достовірна $p_{2-5} < 0,05$;

[#]- різниця достовірна $p_{4-5} < 0,05$.

Отже, проведене дослідження показало ефективність і дозволяє рекомендувати застосування комплексного підходу при здійсненні лікувальних та профілактичних заходів при бронхіальній астмі у дітей на тлі інфікування внутрішньоклітинними інфекціями, викликаних вірусом простого герпесу І-ІІ типів, цитомегаловірусом, Епштейна-Барр-вірусом, *Chlamydomphila pneumoniae* і *Mycoplasma pneumoniae*, що приводить до зменшення процесів ремоделювання дихальних шляхів, тяжкості перебігу захворювання, підвищення контрольованості астми, зменшення інвалідизації.

ВИСНОВКИ

1. Бронхіальна астма у дітей характеризується не тільки визнаним алергічним запаленням слизової оболонки бронхів, а й високим ступенем асоціації з інфекційним процесом, спричиненим внутрішньоклітинними інфектами. Інфекційний процес, викликаний внутрішньоклітинними інфекційними агентами, зустрічається у 78,05% дітей, хворих на бронхіальну астму.

2. Провідними причинно-значущими збудниками в етіологічній структурі астма-асоційованих інфекцій є герпес-віруси (вірус простого герпесу I типу в 31,3%, цитомегаловірус в 48,4%, вірус Епштейна-Барр в 25,8%), *Chlamydomphila pneumoniae* (66,8%) і *Mycoplasma pneumoniae* (12,9%).

3. Ініціація розвитку бронхіальної астми, асоційованої з інфекціями, які викликані внутрішньоклітинними патогенами, практично не пов'язана з генетичними і медико-біологічними факторами ризику. У той час, як у неінфікованих хворих на бронхіальну астму спостерігається генетична схильність (в 2 рази частіше); висока частота гострих респіраторних інфекцій (в 2 рази частіше), розвиток ускладнень (в 4 рази частіше); білково-енергетична недостатність (в 3 рази частіше). Вірогідними тригерами загострення бронхіальної астми у інфікованих дітей є інтеркурентні інфекції - в 97,3% випадків, алергени - в 46,5, в той час як у неінфікованих, навпаки, в 97,2% - алергени і в 45,1% – інфекції.

4. Бронхіальна астма у інфікованих хворих не є наслідком атопічного маршу: істотне підвищення рівня загального IgE визначається після маніфестації захворювання і у дітей старше дев'ятирічного віку. Алергічний дерматит передує або супроводжує розвиток бронхіальної астми, асоційованої з внутрішньоклітинним інфекційним процесом, тільки в 9,4%, а при бронхіальній астмі, не зв'язаній з інфекційним процесом – у 31,9%.

5. Клінічними особливостями прояву бронхіальної астми, асоційованої з внутрішньоклітинним інфекційним процесом, являються поєднання високої частоти зустрічаємості загальнозапального синдрому (48,4%), більш тяжкого перебігу (62,1%) з подовженим періодом рецидивів. Інфіковані діти під час нападу бронхіальної астми частіше потребують глюкокортикостероїдної терапії (81,2%) у порівнянні з неінфікованими внутрішньоклітинними інфектами дітьми (38,9%).

6. Перебіг бронхіальної астми у дітей незалежно від інфікування супроводжується достовірним підвищенням рівня вмісту в сироватці крові прозапальні цитокінів TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, в тому числі і основного Th1-асоційованного цитокина IFN- γ ; і зниженням рівня концентрації в сироватці крові IFN- α .

7. Перебіг бронхіальної астми у дітей незалежно від інфікування пов'язаний з активацією процесу ремоделювання бронхіальної стінки, про що свідчить підвищення значень маркерів ремоделювання: MMP-9, специфічного тканинного інгібітора MMP-9 - TIMP-1, TGF- β , ендотеліна-1. У хворих, інфікованими внутрішньоклітинними інфектами, спостерігається дворазове перевищення рівня концентрації TGF- β ($19,87 \pm 9,83$ нг/мл) у порівнянні з

неінфікованими хворими ($9,21 \pm 3,46$ нг/мл), що відображає високу вірогідність раннього фіброзування інфікованого бронхіального дерева.

8. Застосування дітям з бронхіальною астмою та активним перебігом внутрішньоклітинної інфекції етіотропних препаратів, зокрема, ациклічних нуклеозидів (при герпетичних інфекціях); макролідів (при хламідофільній і мікоплазмовій інфекціях); та флавоноїдів і рекомбінантного $\alpha 2b$ -інтерферону; дітям з бронхіальною астмою та латентним перебігом внутрішньоклітинної інфекції – флавоноїдів та $\alpha 2b$ -інтерферону, дозволило знизити число загострень захворювання в 1,6 рази; зменшити ступінь тяжкості перебігу бронхіальної астми у 76 (29,7%) хворих.

9. Призначення етіопатогенетичної терапії сприяє відновленню показників функції зовнішнього дихання у дітей з бронхіальною астмою, асоційованою з внутрішньоклітинними інфекціями, - підвищенню ПШВ на 19,5%, зниженню добових коливань ПШВ на 17,3%, підвищенню ФЖЄЛ на 15,3%, ОФВ₁ - на 17,2%; підвищенню % оборотності бронхообструкції вище 12% - у 77%. Відновлена бронхіальна прохідність зберігається на протязі не менше 12 місяців у 77,7%.

10. Після проведеної терапії спостерігалось відновлення інтерферонового статусу, зниження рівня концентрації прозапальних цитокінів та маркерів ремоделювання дихальних шляхів майже в 2 рази. Досягнення відсутності цитокінових ознак запалення супроводжувалось зниженням концентрації імуноглобулінів, що може свідчити про термінацію інфекційного процесу.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Дітям з бронхіальною астмою, особливо в разі резистентного до терапії перебігу, рекомендовано серологічне (методом імуноферментного аналізу) і біологічне (ПЛР) обстеження сироватки крові і мокротиння на маркери (специфічні IgG, IgM і ДНК) внутрішньоклітинних патогенів - вірусів простого герпесу I і II типів, цитомегаловірусу, вірусу Епштейна-Барр, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae*.

2. Лікування дітей, хворих на бронхіальну астму, при активному та латентному перебігу внутрішньоклітинних інфекцій, поряд з базисною терапією захворювання, повинно включати етіопатогенетичну терапію персистуючих інфекцій.

3. При активному перебігу внутрішньоклітинних інфекцій або активації процесу при хронічному перебігу - етіотропні препарати: ациклічні нуклеозиди (при герпетичній інфекції) - по 100мг 5 разів на добу у дітей до 2 років і по 200 мг 5 разів на добу у дітей старше 2 років 10 днів; макроліди (при хламідофільній або мікоплазмовій інфекціях) - по 10 мг/кг 1 раз на добу протягом 10 днів; флавоноїди - дітям від 5 до 6 років – перший тиждень по 3 краплі 2 рази на добу, з другого тижня – по 4 краплі 2 рази на добу, від 6 до 9 років – перший тиждень по 5 крапель 2 рази на добу, з другого тижня – по 9 крапель 2 рази на добу, від 9 до 12 років – перший тиждень по 6 крапель 2 рази на добу, з другого тижня – по 10 крапель 2 рази на добу; старше 12 років - перший тиждень по 7 крапель 2 рази на добу, другий – третій тижні – по 15 крапель 2 рази на добу, з четвертого тижня – по 12 крапель 2 рази на

добу до 3 місяців в комплексі з рекомбінантними $\alpha 2b$ -інтерферонами (до 7 років по 150 000 МО, після 7 років - по 500 000 МО два рази на добу) до 10 днів.

4. При часто рецидивуючому перебігу герпесвірусних інфекцій показано подовження курсів розробленого лікування ациклічними нуклеозидами (при герпетичній інфекції), макролідами (при хламідофільній або мікоплазмовій інфекціях) до 14 днів; флавоноїдами до 12 місяців; рекомбінантними $\alpha 2b$ -інтерферонами циклами три десятиденних курси з десятиденними перервами 2 рази на рік.

5. При латентному перебігу герпесвірусних інфекцій та інфекцій, викликаних *Chlamydomphila pneumoniae* і *Mycoplasma pneumoniae* поза клінічних проявів захворювання, з метою попередження їх активації в терапію вводяться флавоноїди дітям від 5 до 6 років – перший тиждень по 3 краплі 2 рази на добу, з другого тижня – по 4 краплі 2 рази на добу, від 6 до 9 років – перший тиждень по 5 крапель 2 рази на добу, з другого тижня – по 9 крапель 2 рази на добу, від 9 до 12 років – перший тиждень по 6 крапель 2 рази на добу, з другого тижня – по 10 крапель 2 рази на добу; старше 12 років - перший тиждень по 7 крапель 2 рази на добу, другий – третій тижні – по 15 крапель 2 рази на добу, з четвертого тижня – по 12 крапель 2 рази на добу 12 місяців; рекомбінантні $\alpha 2b$ -інтерферони (до 7 років по 150 000 МО, після 7 років - по 500 000 МО два рази на добу) десятиденними циклами 2 рази на рік.

6. При диспансерному спостереженні за дітьми з бронхіальною астмою, інфікованих внутрішньоклітинними збудниками, або в разі резистентності до базисної терапії дітей з бронхіальною астмою, рекомендується 1 раз на 6 місяців визначати ступінь активності інфекційного процесу (виявлення специфічних IgM в сироватці крові і ДНК збудника в мазку зі слизової оболонки ротової порожнини методом ПЛР) і при виявленні активності інфекційного процесу - проведення курсу етіотропної і патогенетичної терапії на тлі базисної терапії бронхіальної астми.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Юлиш Е.И. Врожденные и приобретенные TORCH-инфекции у детей [Юлиш Е.И., Волосовец А.П., Чернышева О.Е.] – «Регина», Донецк, 2005 - 216 с. (співавтори - Юлиш Е.И., Волосовец А.П.) (*Узагальнення та аналіз результатів*)

2. Юлиш Е.И. Особенности бронхиальной астмы у детей при различном течении респираторного хламидиоза / Юлиш Е.И., Чернышева О.Е., Гадецкая С.Г., Бухтияров Э.В. // Запорожский медицинский журнал. – 2005. – №3 – С.128-130.

3. Юлиш Е.И. Характер изменений здоровья детей раннего возраста, состояния их иммунного и цитокинового статуса на фоне различного течения инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барра / Юлиш Е.И., Чернышева О.Е., Иванова Л.А. // Врачебная практика. – 2007. -№ 1(55). - С.24-28.

4. Юлиш Е.И. Состояние иммунитета при различном течении цитомегаловирусной инфекции у детей, часто и длительно болеющих респираторными заболеваниями / Юлиш Е.И., Чернышева О.Е. Иванова Л.А., Ярошенко С.Я. // Здоровье ребенка. – 2008. - №5 (14). – С.43-51.

5. Чернышева О.Е. Клинико-иммунологические нарушения у детей раннего возраста с различным течением Эпштейна-Барр-вирусной инфекции / Чернышева О.Е. Клевцова И.А., Ярошенко С.Я. // Здоровье ребенка. - № 2. – 2008. - С. 10-13.
6. Юлиш Е.И. Возможные причинно-значимые механизмы неконтролируемости течения бронхиальной астмы и ее осложнений у детей. Подходы к их решению / Юлиш Е.И., Чернышева О.Е. // Сучасні медичні технології. – 2009. - № 3(3). -С. 33-38.
7. Персистирующие инфекции в генезе бронхиальной астмы у детей / Юлиш Е.И., Чернышева О.Е., Сорока Ю.А., Гадецкая С.Г., Вакуленко С.И. // Запорожский мед журнал. – 2009. - № 5. - Т. II - С. 74-75.
8. Юлиш Е.И. Клинико-иммунологические особенности бронхиальной астмы у детей, ассоциированной с герпесвирусной инфекцией / Юлиш Е.И., Чернышева О.Е. // Алергія у дитини. – 2009. - № 1(7).- С. 21-26.
9. Юлиш Е.И. Персистирующая внутриклеточная инфекция – фактор, влияющий на смертность и состояние здоровья детей / Юлиш Е.И., Чернышева О.Е., Ярошенко С.Я., Абилова Е.И. // Експериментальна і клінічна медицина.-№ 4.-2008.-С. 79-85.
10. Юлиш Е.И. Современные представления о патогенезе бронхиальной астмы / Юлиш Е.И., Чернышева О.Е. // Современная педиатрия.-2010. - № 2(30).- С. 67-71.
11. Чернышева О.Е. Острые бронхиты у детей / Чернышева О.Е., Поповиченко Л.Л. // Здоровье ребенка.-2009.-№ 6(21).-С. 69-75.
12. Юлиш Е.И. О факторах риска развития бронхообструктивного синдрома у детей раннего возраста / Юлиш Е.И., Сорока Ю.А., Чернышева О.Е. // Здоровье ребенка. – 2012. - №6 (41). – С.85-88.
13. Сорока Ю.А. Искусственное вскармливание как один из факторов риска развития бронхообструктивного синдрома у детей раннего возраста / Сорока Ю.А., Чернышева О.Е. // Здоровье ребенка. – 2012. - №7 (42). – С.60-62.
14. Юлиш Е.И. Роль лейкотриенов в развитии бронхообструктивного синдрома / Юлиш Е.И., Чернышева О.Е., Тюрина А.С., Колесникова В.С. // Здоровье ребенка. – 2013. - №5 (48). – С.102-105.
15. Чернышева О.Е. Современные представления о патогенезе бронхиальной астмы у детей / Чернышева О.Е. // Здоровье ребенка.- 2014. - №5 (56). – С.84-90.
16. Чернышева О.Е. Роль инфекционно-воспалительного процесса в формировании бронхиальной астмы у детей / Чернышева О.Е. // Здоровье ребенка.- 2014. - №4 (55). – С.117-124.
17. Чернышева О.Е. Особенности течения бронхиальной астмы у детей на фоне персистирующих внутриклеточных инфекций / Чернышева О.Е. // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2014. - №2, т.23. – С.169-175.
18. Чернышева О.Е. Маркеры процессов ремоделирования дыхательных путей при бронхолегочных заболеваниях / Чернышева О.Е. // Здоровье ребенка.- 2014. - № 7. – С. 80-83.

19. Чернышева О.Е. Влияние персистирующих внутриклеточных инфекций на процессы ремоделирования дыхательных путей при бронхиальной астме у детей / Чернышева О.Е. // Здоровье ребенка.- 2015. - № 2 (61). – С.77-82.
20. Чернышева О.Е. Клинико-иммунологические особенности бронхиальной астмы у детей, протекающей на фоне персистирующих внутриклеточных инфекций / Чернышева О.Е. // Здоровье ребенка.- 2015. - № 1. – С. 69-76.
21. Чернышева О.Е. Маркеры ремоделирования дыхательных путей при бронхолегочных заболеваниях / Чернышева О.Е. // Педиатрия. Восточная Европа.- 2014. - № 3. – С. 160-166.
22. Етіопатогенетична терапія рецидивуючих обструктивних бронхітів у дітей раннього віку з персистуючими інфекціями / Юліш Є.І., Гадецька С.Г., Баличевцева І.В., Чернишова О.Є., Вакулєнко С.І. // Метод. рекомендації.- Донецьк-Київ.-2009.-35 с.
23. Патент на корисну модель UA 1968 U МПК (2006) А61К38/16 А61Р 31/12 (2006.1) Спосіб лікування тривалого субфебрилітету у дітей при активному перебігу інфекції, викликаній вірусом Епштейна-Барра / Юліш Є.І, Чернишова О.Є.; заявник та патентоволодар - Юліш Є.І, Чернишова О.Є.– заявл. 24.07.2006; опубл. 15.12.2006, Бюл. №12 від 15.12.2006.
24. Чернышева О.Е. Процессы ремоделирования дыхательных путей у детей с бронхиальной астмой на фоне внутриклеточных инфекций / Чернышева О.Е. // Здоровье ребенка.- 2015. - № 6(66). – С. 44-48.
25. Чернышева О.Е. Значение персистирующих инфекций в процессе ремоделирования дыхательных путей при бронхиальной астме у детей / Чернышева О.Е. // Здоровье ребенка.- 2015. - № 7 (67). – С. 101-107.
26. Чернишова О.Є. Особливості клінічних проявів бронхіальної астми у дітей на тлі персистуючих внутрішньоклітинних інфекцій / Чернишова О.Є.// Проблеми клінічної педіатрії. – 2015. – 3(29). – С.45-56.
27. Юліш Є.І. Вплив герпесвірусної інфекції на перебіг бронхіальної астми у дітей /Юліш Є.І., Чернишова О.Є.// Перинатологія та педіатрія. – 2009. - №3(39). – С.168.
28. Сорока Ю.А. Макролиды в лечении органов дыхания у детей /Сорока Ю.А., Чернышева О.Е. //Здоровье ребенка.–2011.- №1 (28). – С.37-42.
29. Чернышева О.Е. Процесс ремоделирования бронхов при бронхиальной астме у детей / Чернышева О.Е.//Избранные лекции по педиатрии. Под ред. проф.Сенаторовой А.Г. – Харьков, 2011. – С.225-235.
30. Юлиш Е.И. Цитомегаловирусная инфекция у детей / Юлиш Е.И., Чернышева О.Е., Самойленко И.Г. // Конспект педіатра- 2010. – часть 4. – С.83-91.

АНОТАЦІЯ

Чернишова О.Є. Диференційований підхід до лікування й вторинної профілактики дітей, хворих на бронхіальну астму на тлі персистуючих інфекцій. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія. – ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України». – Київ, 2016.

Дисертаційна робота присвячена розв'язуванню актуальної наукової проблеми – зменшенню процесів ремоделювання дихальних шляхів у дітей, хворих на бронхіальну астму на тлі внутрішньоклітинного інфікування, що засноване на етіопатогенетичному підході до терапії.

В роботі наведені дані про вивчення особливостей перебігу бронхіальної астми у дітей на тлі внутрішньоклітинного інфікування, виявлена значущість цих інфекцій на стан здоров'я дітей, фактори ризику, алгоритми діагностики внутрішньоклітинного інфікування та активності інфекційного процесу у дітей з бронхіальною астмою.

Проведено поглиблене вивчення патогенетичних механізмів ремоделювання дихальних шляхів у дітей з бронхіальною астмою на тлі внутрішньоклітинних інфекцій. Виявлені імунологічні зміни, про що свідчать показники фагоцитарних функцій, клітинного, гуморального імунітету, рівні про- та протизапальних цитокінів, інтерферонів.

Визначено, що внутрішньоклітинні інфекції, особливо при активному їх перебігу, сприяють посиленню тяжкості перебігу бронхіальної астми у дітей, приводять до порушення рівня маркерів ремоделювання дихальних шляхів. Обґрунтована та запроваджена диференційована етіопатогенетична терапія дітей з бронхіальною астмою, інфікованих внутрішньоклітинними інфекціями, що включала, поряд з базисною терапією, при активному перебігу герпетичних інфекцій протигерпетичні препарати - ациклічні нуклеозиди, флавоноїди, рекомбінантні $\alpha 2b$ -інтерферони; при активному перебігу хламідофільної і мікоплазмової інфекцій - макроліди, флавоноїди і рекомбінантні $\alpha 2b$ -інтерферони; при латентному перебігу - флавоноїди і рекомбінантні $\alpha 2b$ -інтерферони.

Удосконалена терапія сприяла зниженню частоти загострень бронхіальної астми, зменшенню ступеню тяжкості її перебігу, відновленню показників функції зовнішнього дихання, зниження рівня показників алергійного запалення, практично нормалізації показників фагоцитозу, клітинної та гуморальної ланок імунітету, рівня про- та протизапальних цитокінів, зниження активності маркерів ремоделювання.

Ключові слова: діти, бронхіальна астма, внутрішньоклітинні інфекції, маркери ремоделювання дихальних шляхів, лікування, вторинна профілактика.

АННОТАЦИЯ

Чернышева О.Е. Дифференцированный подход к лечению и вторичной профилактике детей, больных бронхиальной астмой, протекающей на фоне персистирующих инфекций. - На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.10 - педиатрия. - ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». - Киев, 2016.

Диссертация посвящена решению актуальной научной проблемы - уменьшению процессов ремоделирования дыхательных путей у детей, больных бронхиальной астмой, протекающей на фоне внутриклеточного инфицирования, основанное на этиопатогенетическом подходе к терапии.

Проведено клиническое и лабораторно-инструментальное обследование 328 детей с персистирующим течением бронхиальной астмы. У 256 детей выявлено инфицирование внутриклеточными возбудителями, в частности, вирусом простого герпеса I-II типов, цитомегаловирусом, Эпштейна-Барр-вирусом, *Chlamydia pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae*. Из них – у 164 детей диагностировано активное течение инфекционного процесса, у 92 – латентное.

Установлено, что чаще активное течение инфекционного процесса определялось при среднетяжелом течении бронхиальной астмы, практически у половины пациентов. Для латентного течения инфекционного процесса, вызванного внутриклеточными возбудителями, было характерно, более чем у половины пациентов, легкое течение бронхиальной астмы.

Выявлена различная отягощенная наследственность по бронхиальной астме, характеризующаяся частой встречаемостью у детей, не инфицированных внутриклеточными возбудителями, по сравнению с инфицированными. Установлено различие частоты воздействия неблагоприятных перинатальных факторов, таких как гестозы, фетоплацентарная недостаточность, преэклампсия, преждевременные роды, на состояние детей, больных бронхиальной астмой, особенно чаще встречающиеся в группе неинфицированных пациентов. Слабость родовой деятельности, преждевременное излитие околоплодных вод, стремительные роды, разрывы мягких тканей родовых путей, обвитие пуповины вокруг различных частей тела, преждевременная отслойка плаценты чаще выявлялись у пациентов с бронхиальной астмой, инфицированных внутриклеточными возбудителями, особенно при активном течении инфекционного процесса.

Установлено различие в проявлении аллергии, более частое в раннем возрасте, в виде аллергического дерматита, уровней Ig E, гистамина, серотонина, у неинфицированных пациентов, и отсутствие различия частоты встречаемости по мере развития ребенка к моменту обследования. Выявлено различие показателей заболеваемости респираторными инфекциями, в том числе с осложнениями, в зависимости от инфицирования и возраста пациентов: на первом году жизни более высокий - в группе неинфицированных, на втором году – в группе инфицированных пациентов, особенно при активном течении инфекции.

Выявлены различные причиннозначимые факторы, клинические проявления начала развития бронхиальной астмы, длительность, тяжесть, проявления текущего обострения, показатели внешнего дыхания, в зависимости от наличия или отсутствия персистирующего инфекционного воспалительного процесса, его активности. Установлено, что местный хронический инфекционный процесс, вызываемый внутриклеточными инфекциями, не только является триггером бронхиальной астмы, но и усугубляет, пролонгирует ее течение. Обнаружены иммунологические изменения, о чем свидетельствуют показатели фагоцитарных функций, клеточного, гуморального иммунитета, уровней провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, интерферонов.

Проведено углубленное изучение патогенетических механизмов ремоделирования дыхательных путей, в результате чего определено, что внутриклеточные инфекции, особенно при активном их течении, вызывают отягощение течения бронхиальной астмы, приводят к нарушению продукции маркеров ремоделирования дыхательных путей, что вызывает развитие и активацию структурных перестроек, процессов ремоделирования стенки дыхательных путей, особенно при активном течении инфекционного процесса.

Предоставлено теоретическое обобщение, и на основе клинико-лабораторных исследований обоснована и внедрена дифференцированная этиопатогенетическая терапия детей с бронхиальной астмой, инфицированных внутриклеточными инфекциями, включавшая, наряду с базисной терапией, при активном течении герпетических инфекций противогерпетические препараты - ациклические нуклеозиды, флавоноиды, рекомбинантные $\alpha 2b$ -интерфероны; при активном течении хламидофильной и микоплазменной инфекций - макролиды, флавоноиды и рекомбинантные $\alpha 2b$ -интерфероны; при латентном течении - флавоноиды и рекомбинантные $\alpha 2b$ -интерфероны. В случае часто рецидивирующего течения внутриклеточных инфекций у детей с бронхиальной астмой обосновано продление разработанного курса лечения.

Усовершенствованная проведенная терапия способствовала снижению частоты обострений бронхиальной астмы, уменьшению степени тяжести ее течения, повышению контролируемости заболевания, восстановлению показателей функции внешнего дыхания, снижению уровня показателей аллергического воспаления, практически нормализации показателей фагоцитоза, клеточного и гуморального звеньев иммунитета, уровня провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, снижению активности маркеров ремоделирования дыхательных путей.

Ключевые слова: дети, бронхиальная астма, внутриклеточные инфекции, маркеры ремоделирования дыхательных путей, лечение, вторичная профилактика.

SUMMARY

Chernyshova O. Ye. Differentiated approach to treatment and secondary prevention of asthma among children with background persistent infections. - The manuscript.

Dissertation for the scientific degree of doctor of medical sciences in specialty 14.01.10 - pediatrics. – State Institution «Institute of pediatrics, obstetrics and gynecology NAMS of Ukraine». - Kyiv, 2016.

The dissertation based on etiopathogenetical approach to therapy, is devoted to solving of an important scientific problem: - reducing airway remodeling of asthma among children that suffer from background intracellular infections.

This paper that presents the data on studying the peculiarities of asthma among children with intracellular infection, revealed impact of these infections on children's health, risk factors, diagnostic algorithms of activity of intracellular infections among children with asthma.

It is based on in-depth study of pathogenetic mechanisms of airway remodeling among children with asthma and background intracellular infections. Indicators of phagocytic functions of cellular, humoral immunity, the levels of pro- and anti-inflammatory cytokines, interferons testified immunological changes.

It is established that the intracellular infection, enhances the severity of asthma among children and leads to violations of markers of airway remodeling. Reasonable and etiopathogenetical differentiated treatment for children with asthma and intracellular infections was introduced, along with basic treatment: which includes the active course of herpetic infections antiherpetic drugs - acyclic nucleosides, flavonoids, recombinant $\alpha 2b$ -interferon; the active flow Chlamydophila and Mycoplasma infections - macrolides, flavonoids and recombinant $\alpha 2b$ -interferons; with latent - flavonoids and recombinant $\alpha 2b$ -interferon.

Advanced therapy helped to reduce the frequency of exacerbations of asthma, as well as severity of its course: to update parameters of lung function; to reduce allergic inflammation indicators, practically normalize of phagocytosis, cellular and humoral immunity, pro- and anti-inflammatory cytokines, decreased activity markers of remodeling.

Key words: children, asthma, intracellular infection, markers of airway remodeling, treatment, secondary prevention.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ, ТЕРМІНІВ

БА – бронхіальна астма
ВЕБ – вірус Епштейна-Барр
ВПГ – вірус простого герпесу
ГРВІ – гостра респіраторна вірусна інфекція
ДНК – дезоксірибонуклеїнова кислота
Од. опт. щільн. – одиниця оптичної щільності
ІЛ – інтерлейкін
ІФА – імуноферментний аналіз
ММР – металопротеїназа
МОШ – миттєва об’ємна швидкість
ОФВ – об’єм форсованого видиху
НК-клітини – нормальні кілери
ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція
УЗД – ультразвукове дослідження
ФЖЄЛ – функціональна життєва ємність легень
ФЗД – функція зовнішнього дихання
ФНП- α – фактор некрозу пухлини α
ФР – фактор росту
ЦМВ - цитомегаловірус
ЦМВІ – цитомегаловірусна інфекція
ЦНС – центральна нервова система
ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів
GINA - Global Initiative for Asthma
Ig - імуноглобулін
TGF- β - трансформуючий фактор росту β
TIMP – інгібітор тканинної матричної металопротеїнази

