

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ С ПЕРСИСТЕНЦИЕЙ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСА У ДЕТЕЙ

Рахманова У.Х., Яхудаев Э.М., Джалалова М.М.

Андижанский государственный медицинский институт.

✓ Резюме,

Наибольший интерес в целях достижения контроля бронхиальной астмы и улучшения прогноза заболевания представляет выявление роли внутриклеточных инфекций, способных к длительной персистенции в слизистой бронхов, являющихся при бронхиальной астме органом-мишенью, и, следовательно, к длительному и постоянному поддержанию и усилению аллергического воспаления бронхов.

Ключевые слова: бронхиальная астма, цитомегаловирус, детской возраст.

БОЛАЛАРДА БРОНХИАЛ АСТМАНИ ПЕРСИСТЕНЦИЯЛОВЧИ ЦИТОМЕГАЛОВИРУС КАСАЛЛИГИ БИЛАН БИРГА КЕЛГЕНИД КЕЧИШИНИНГ КЛИНИК ХУСУСИЯТЛАРИ

Рахманова У.Х., Яхудаев Э.М., Джалалова М.М.

Андижон давлат тиббиёт институти.

✓ Резюме,

Бронхиал астмани клиник кечиши ва касаликнинг прогнозини яхшилашда энг асосий усул, бронхиал ҳужайра ичи инфекцияларини касалик авж олишидаги ўрнини, бронх шиллиқларида мукозни узок муддатли барқарорликка эга бўлишини ва унинг бронхлардаги аллергияк яллиғланишини нишон органларини, узок ва доимий тарзда меъёрий ҳолатини ушлаб туриш ва кучайтиришга қаратилган ҳужайра ичидаги инфекцияларнинг ролини аниқлашдир.

Калит сўзлар: бронхиаль астма, цитомегаловирус, болалик даври.

CLINICAL FEATURES OF THE FLOW BRONCHIAL ASTHMA WITH CYTOMEGALOVIRUS PERSISTENT CHILDREN

Rakhmanova U.Kh., Yakhudayev E.M., Dzhalalova M.M.

Andijan State Medical Institute.

✓ Resume,

The greatest interest in achieving control of bronchial asthma and improving the prognosis of the disease is the identification of the role of intracellular infections capable of long-term persistence in the bronchial mucosa, which is a target organ in bronchial asthma, and, consequently, to a long and constant maintenance and strengthening of allergic inflammation of the bronchi.

Keywords: bronchial asthma, cytomegalovirus, childhood age.

Актуальность

В последние годы отмечается рост распространенности бронхиальной астмы. По данным Всероссийской диспансеризации 2002 года заболеваемость этим недугом за десять лет в группе детей до 14 лет выросла более чем в три раза, у подростков старше 15 лет - более чем в 13 раз [1,4]. В связи с этим лечение бронхиальной астмы не только остаётся с течением времени актуальной проблемой в аллергологии, но и приобретает все большее значение. Согласно современным представлениям, бронхиальную астму рассматривают как самостоятельную нозологическую форму, при которой развивается хроническое аллергическое воспаление, сопровождающееся обратимой бронхиальной обструкцией и гиперреактивностью бронхов. Основной механизм развития данного заболевания - иммунологический [3,6]. Благодаря достижениям современной фармакологии и аллергологии в лечении основного патологического процесса бронхиальной астмы достигнуты значительные успехи. За предыдущие десятилетия значительно снизился уровень относительной смертности от бронхиальной астмы, улучшилось качество жизни больных, достиг-

нуто кратное снижение частоты тяжелых форм астмы [2,5]. Однако добиться полного контроля бронхиальной астмы, что согласно Национальной программе, является целью терапии (Научно-практическая программа "Бронхиальная астма у детей: диагностика, лечение, профилактика", 2008), удаётся добиться менее чем в половине случаев [6]. Поэтому в настоящее время наряду с изучением основного механизма развития бронхиальной астмы, стали привлекать внимание факторы, усугубляющие риск развития болезни и частоту обострений при их воздействии. К таким факторам относятся в первую очередь вирусы, а так же другие инфекционные агенты [1,7].

Наибольший интерес в целях достижения контроля бронхиальной астмы и улучшения прогноза заболевания представляет выявление роли внутриклеточных инфекций, способных к длительной персистенции в слизистой бронхов, являющихся при бронхиальной астме органом-мишенью, и, следовательно, к длительному и постоянному поддержанию и усилению аллергического воспаления бронхов. К таим инфекциям в первую очередь можно отнести микоплазменную, хламидийную, цитомегаловирусную и пневмоцистную инфекции. В отношении влияния хла-

мидийной и микоплазменной инфекции на клиническое течение бронхиальной астмы, частоту и тяжесть обострений, существует ряд исследований [5]. Более того, получены положительные результаты после проведения элиминации этих агентов при бронхиальной астме сумамедом в возрастной дозе [1,4]. В то же время данных о влиянии цитомегаловируса на тяжесть течения бронхиальной астмы, и тем более эффективности её санации, нет. Поскольку влияние персистенции цитомегаловируса в бронхах на течение бронхиальной астмы до настоящего момента доказано не было, то его лечение специфическими противовирусными средствами так же не проводилась. Однако существуют схемы терапии, применяемые в иных ситуациях, например, при врожденной цитомегаловирусной инфекции. Для её лечения применяются как антивирусные препараты: ганцикловир, фоскарнет [3], так и специфические иммуноглобулины с титром тел против цитомегаловируса. В первую очередь это касается препарата "Цитотек" [6], который с успехом использовался и в педиатрической практике, в том числе для лечения новорожденных с внутриутробной инфекцией [2,3]. В связи с высокой токсичностью и сложными схемами введения ганцикловир и фоскарнет могут использоваться только в тяжелых случаях, несущих угрозу жизни ребенка. Поэтому предпочтительными для элиминации активных форм цитомегаловируса в бронхах у детей с бронхиальной астмой являются иммуноглобулины с титром антител против цитомегаловируса, в том числе отечественных производителей [7].

Исходя из вышеизложенного, очевидна необходимость тщательного исследования вопроса о влиянии цитомегаловируса на течение бронхиальной астмы, изучения особенностей состояния иммунной системы у таких детей и обоснования включения в комплексное лечение препаратов, прекращающих активную репликацию цитомегаловируса.

Цель исследования: Изучить клинико-иммунологические особенности течения бронхиальной астмы у детей, выделяющих ДНК цитомегаловируса с мокротой, и обосновать включение препарата, прекращающего репликацию цитомегаловируса в бронхах, в комплексную терапию бронхиальной астмы.

Материал и методы

Нами было обследовано 108 больных, страдающих бронхиальной астмой, в возрасте от 1 до 17 лет. Средний возраст детей - $7,8 \pm 1,4$ года, 43,5% составили девочки, 56,5% - мальчики. У 41,4% пациентов была легкая степень бронхиальной астмы, у 46,6% - средняя и у 12% - тяжелая. Осуществлялось общеклиническое обследование и наблюдение больных, сбор анамнеза.

Результат и обсуждение

В ходе исследования выявлено, что частота инфицированности пневмотропными инфекциями при бронхиальной астме высока. Это подтверждается как встречаемостью антител, так и выделением ДНК возбудителей.

Наиболее высокий процент выявления отмечен для цитомегаловирусной инфекции (ЦМВ). В группе больных бронхиальной астмой антитела класса IgG к ЦМВ

отмечались в 52%, класса M - в 3,6% случаев. В результате исследований мокроты у детей, страдающих бронхиальной астмой, наличие ДНК ЦМВ обнаружено в 39,8%. Такое сочетание антител класса IgG , характеризующих предшествующий контакт с инфекционным агентом, с достаточно частым выделением фрагментов его ДНК из мокроты больных, показывающих персистенцию вируса в клетках слизистой бронхов, и редкая встречаемость антител класса M к данному возбудителю, манифестирующих первичное инфицирование, может свидетельствовать о хронической персистенции цитомегаловируса у детей с бронхиальной астмой. Учитывая, что наличие возбудителя в тканях органа-мишени - бронхах, представляет наибольший интерес для выявления их влияния на течение бронхиальной астмы, именно по этому признаку были сформированы группы для дальнейшего сравнения. В них входили дети, страдающие бронхиальной астмой, выделяющие ДНК ЦМВ с мокротой, и дети, страдающие бронхиальной астмой, но не выделяющие.

ДНК возбудителя с мокротой. Однако методы ПЦР диагностики, определяющей наличие фрагментов ДНК цитомегаловируса в мокроте, являющиеся маркером персистенции, пока не стали рутинными. В связи с этим возникает необходимость выявления групп риска по персистенции цитомегаловируса среди детей, страдающих бронхиальной астмой. В ходе исследований нами был выявлен ряд значимых для персистенции вируса факторов.

Средний возраст больных бронхиальной астмой, выделяющих фрагменты ДНК цитомегаловируса, составил $6,62 \pm 0,47$ лет, что достоверно ниже, чем у детей, не выделяющих фрагменты ДНК возбудителя ($8,71 \pm 0,54$ лет). При этом достоверной разницы в их астматическом стаже не выявлено, что свидетельствует о более ранней реализации бронхиальной астмы у детей, в мокроте которых обнаруживается ДНК вируса. Сопутствующие аллергические заболевания у детей с выделением возбудителя наблюдались чаще - 81% ($p < 0,05$), чем без него - 63%. Отягощенная наследственность по аллергическим заболеваниям отмечалась в обеих группах, но преобладает этот фактор у детей с персистенцией вируса - 74%, без персистенции только в 49% случаев ($p < 0,01$). У детей с выделением вируса в мокроте средний возраст отцов на момент зачатия заметно ниже - $23,2 \pm 1,08$ года, чем у отцов больных, не выделяющих ЦМВ - $28,7 \pm 1,34$ лет ($p < 0,01$). У отцов обследованных детей с персистенцией цитомегаловируса профессиональные вредности отмечались в 100% случаев, у отцов детей без персистенции - достоверно реже ($p < 0,001$), всего в 67,69%. У матерей детей, выделяющих возбудитель, осложнения в течении беременности наблюдались в 100% случаев, не выделяющих - в 80% ($p < 0,01$). При этом у матерей детей, которые выделяли возбудитель, чаще встречались тяжелые осложнения беременности: угроза прерывания беременности 33% случаев против 20%, гестозы 33% случаев против 20%, токсикозы 67% против 29% ($p < 0,001$). Частота искусственного вскармливания у больных с персистенцией вируса почти в 2 раза выше - 67%, чем у детей, не выделяющих его - 37% ($p < 0,01$). В городе проживали лишь 21% детей выделяющих возбудитель с мокротой, 79% из них проживали на селе ($p < 0,001$).

Для оценки значимости качественных факторов был проведен непараметрический анализ рисков по

следующим показателям: абсолютный риск, отражающий вероятность изучаемого события у лиц, экспонированных к данному фактору; относительный риск, характеризующий силу связи между событием и фактором; разность рисков, показывающая к какому абсолютному учащению события, приводит воздействие фактора; атрибутивная фракция, характеризующая долю событий, обусловленных данным фактором.

Полученные результаты показали высокое значение изученных факторов для персистенции цитомегаловируса при бронхиальной астме, наибольшее влияние оказывают сопутствующие аллергические заболевания и осложнения беременности, в первую очередь гестоз и токсикоз.

При выделении ДНК ЦМВ легкая степень встречалась в 3,7 раза реже ($p < 0,001$), средняя - в 1,9 раза и тяжелая - в 1,61 раза чаще, чем у детей, не выделяющих ДНК возбудителя. У детей, выделяющих ДНК ЦМВ с мокротой, приступы бронхиальной обструкции имели место в 3,1 раза чаще ($p < 0,001$), чем у не выделяющих ДНК возбудителя. У детей, не выделяющих ЦМВ, в 2 раза реже имели место приступы средней тяжести, в целом в 4,7 раз реже ($p < 0,001$) отмечались типичные приступы обструкции. Средний объем форсированного выдоха у детей, выделяющих ДНК инфекта, составил 73,09% от возрастной нормы, что достоверно ниже ($p < 0,05$), чем у детей без признаков персистенции вируса. Средняя пиковая скорость выдоха у них - 71,13%, что достоверно ниже ($p < 0,001$), чем у пациентов не выделяющих ДНК возбудителя. Средняя доза ингаляционных глюкокортикостероидов у детей с признаками персистенции вируса в бронхах составила 375 мг/сут., что достоверно выше ($p < 0,05$), чем у детей без признаков персистенции инфекта. Комбинированная терапия у таких детей применялась в 86,04% случаев, это почти в два раза, достоверно чаще ($p < 0,001$), чем у больных без признаков персистенции возбудителя.

Основа патогенетической связи атопического воспаления и персистенции внутриклеточных пневмотропных инфекций лежит в области иммунных взаимодействий. В связи с этим особый интерес представляют особенности иммунного статуса детей, страдающих бронхиальной астмой, с выделением цитомегаловируса в мокроте в сравнении с детьми с бронхиальной астмой без признаков персистенции цитомегаловируса.

Выводы

1. У больных с бронхиальной астмой отмечается частая встречаемость цитомегаловируса в бронхах, подтвержденная обнаружением ДНК в мокроте (39,8%), выявлением иммуноглобулинов класса М (3,6%) и в (52,8%) в сыворотке крови.

2. Выявлена совокупность анамнестических факторов, повышающих вероятность персистенции цитомегаловируса при бронхиальной астме, к которым относятся: более ранний возраст детей на момент диагностики бронхиальной астмы ($6,62 \pm 0,47$ и $8,71 \pm 0,54$ лет), отягощенность индивидуального (81,4% и 63,07%), наследственного (74,42% и 49,23%) атопического анамнеза, ранний возраст ($23,2 \pm 1,08$ и $28,7 \pm 1,34$ лет) и профессиональные вредности (100% и 67,69%) отца, осложнения течения беременности (100% и 80%), искусственное вскармливание (67,44%

и 36,92%), проживание в сельской местности (79,06% и 44,61%).

3. У пациентов, выделяющих фрагменты ДНК цитомегаловируса с мокротой, отмечается более тяжелое течение бронхиальной астмы: в 2 раза чаще встречается тяжелая (20,93%) и среднетяжелая (65,11%) формы заболевания, в 4 раза реже легкое течение (13,95%); учащение приступов обструкции в 3,1 раза (4,7 в нед.), их утяжеление (в 5 раз реже эквиваленты приступов - 13,95%), в 4 раза чаще среднетяжелые приступы (55,81%), тяжелые (4,65%); снижение ОФВ1 до 73,1% (79,2%), ПОС до 71,1% (83,5%).

4. У детей с бронхиальной астмой, выделяющих фрагменты ДНК цитомегаловируса с мокротой, для достижения контроля над заболеванием необходим больший объем базисной терапии (увеличение средней дозы глюкокортикостероидов до 378 мг/сут. против 129 мг/сут., более частое применение комбинированной терапии - в 86,04% против 47,69%).

5. У детей с бронхиальной астмой, выделяющих фрагменты ДНК цитомегаловируса с мокротой, отмечено угнетение клеточного иммунитета (снижение абсолютного количества всех типов лимфоцитов: СО3+ до 2064, СО4+ до 1068, СО8+ до 759,6, СО19+ до 548,4; более выраженное для натуральных киллеров - СО16+ до 210,8), вызванное иммунологическим взаимодействием атопического процесса и персистенции вируса, ведущим к их взаимно усилению. Выявлена обратная корреляционная связь между выделенным ДНК ЦМВ в мокроте и абсолютным числом естественных киллеров.

6. У больных с бронхиальной астмой при выделении ДНК цитомегаловируса в мокроте выявлено изменение гуморального звена иммунитета (повышение общего в 1,5 раза до 2,47 г/л), что косвенно свидетельствует о персистенции инфекта в слизистых оболочках, в том числе бронхов.

7. У пациентов, выделяющих фрагменты ДНК цитомегаловируса с мокротой под влиянием возбудителя, отмечается компенсаторные изменения фагоцитарного звена иммунитета в сравнении с больными без признаков персистенции инфекта (повышение спонтанного фагоцитарного числа в 2,1 раза (8,71), отсутствие достоверных различий в стимулированном числе, снижение резерва по фагоцитарному числу; резкое нарастание в 5,3 раза (до 51,3) фагоцитарной активности нейтрофилов) на фоне падения числа натуральных киллеров.

8. Оценка эффективности терапии "иммуноглобулином человека нормальным", с подтвержденным высоким титром антител к цитомегаловирусу, у детей с бронхиальной астмой, выделявших фрагменты ДНК цитомегаловируса, показала клиническое улучшение. В виде роста доли легкой бронхиальной астмы с 11% до 50%, снижение среднетяжелой и тяжелой формы с 67% до 40% и с 22% до 11% соответственно, средней дозы глюкокортикостероидов с 420 до 194 мг/сут., доли больных с комбинированной терапией с 90% до 50%. У данной группы больных с приближением иммунологических показателей, не выделяющих цитомегаловирус с мокротой.

В виде увеличения числа Т-лимфоцитов с 1903 до 2170, натуральных киллеров с 252 до 309. Снижение уровня с 3,18 до 1 г/л, спонтанной функциональной активности нейтрофилов с 50 до 41 и рост её резерва.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Доклад о состоянии здоровья детей в Российской Федерации (по итогам всероссийской диспансеризации 2002 года). /М. Медицина, 2013. - 96 с. 4.
2. Захрауи С. Некоторые внутриклеточные патогены и бронхиальная астма у детей: //Автореферат Дис.... канд. мед. наук / Российский государственный медицинский университет (РГМУ). - Защищена 2010.03.27. 5.
3. Кузьменко Л.Г., Соколов А.Л., Капустин И.В. и др. Инфицированность детей с бронхиальной астмой цитомегаловирусом и возбудителями микоплазмоза, пневмоцистоза, хламидиоза / Педиатрия. - 2009. - № 1. - С. 15-20.
4. Кузьменко Л.Г. Значение внутриклеточных патогенов в формировании хронических бронхолегочных заболеваний // Детские инфекции. - 2003. - № 1. - С. 54-57.
5. Ласица О.И. Охотникова Е.Н. Роль атипичной микрофлоры в патогенезе бронхиальной астмы у детей //Украинский пульмонологический журнал. - 2014. - № 1. - С. 16-20
6. Научно-практическая программа "Бронхиальная астма у детей: диагностика лечение профилактика". - /М Медицина., 2008. - 46 с.
7. Щуркова Г.В., Почивалов А.В. Инфицированность детей с бронхиальной астмой цитомегаловирусом и возбудителем микоплазмоза: //Материалы 12-го национального конгресса по болезням органов дыхания. - М., 2012. - С. 111.

Поступила 03.03. 2019