

Т.В. Стоєва, д.м.н., професор, завідувач кафедри педіатрії № 2, Н.Л. Весілик, к.м.н., О.В. Тіткова, к.м.н., О.В. Решетіло, кафедра педіатрії № 2 Одеського національного медичного університету; Л.П. Радюк, Одеська міська дитяча лікарня ім. Б.Я. Резніка

Пневмонії, поєднані з БОС, у дітей: особливості перебігу та терапевтичні підходи

У сучасній пульмонологічній практиці перебіг респіраторного захворювання в дітей часто ускладнюється бронхообструктивним синдромом (БОС), що не лише зумовлює залучення додаткових патогенетичних механізмів, а й вимагає відповідної медикаментозної корекції.

Серед проблемних аспектів, які сьогодні активно обговорюються на сторінках медичної преси, поряд із дослідженням особливостей перебігу пневмонії залежно від етіологічних факторів, вікових характеристик і несприятливих медико-соціальних факторів [1, 2] окремо постають питання коморбідних станів і нозологій, які можуть модифікувати клінічну картину, спричинити затяжний або ускладнений перебіг захворювання [3].

Частоту поєднання пневмонії та БОС у дітей остаточно не з'ясовано. За даними Н.В. Банадиги та Т.В. Томашевської, в 48,3% дітей раннього віку позалікарняна пневмонія супроводжується БОС, що обтяжує перебіг захворювання, переважно за рахунок дихальної недостатності [4]. Е.І. Юліш і співавт. вказують, що в дітей раннього віку перебіг позалікарняної пневмонії в 48,5% випадків супроводжується БОС, при цьому 39% таких дітей мають обтяжений за atopією анамнез [5].

Розвиток бронхіальної обструкції в дитини з пневмонією може бути зумовлений певними преморбідними станами, якот: обтяжений алергологічний анамнез, спадкова схильність до atopії, недоношеність, білково-енергетична недостатність, гіперплазія тимуса, ранній дебют респіраторних захворювань (у віці від 6 до 12 міс) та ін.

Слід зазначити, що в пацієнтів молодшого віку механізми істинного бронхоспазму асоційовані з підвищеною чутливістю інтерорецепторів до холінергічних компонентів вегетативної нервової системи, а блокада β_2 -адренорецепторів при запальних процесах бронхолегеневої системи менш виражена, що знижує ефективність β_2 -агоністів короткої дії в терапії БОС.

Водночас запальна реакція при БОС у дітей із гострими респіраторними інфекціями ініціюється прозапальними цитокінами, які, своєю чергою, спричиняють вивільнення нейротрансмітерів, зокрема гістаміну, серотоніну.

Отже, спорідненість патофізіології atopічних захворювань і БОС наводить на думку, що поєднання запальних захворювань і гіперактивності дихальних шляхів у дітей з обтяженим алергологічним анамнезом можуть бути початковими ланками так званого atopічного маршруту. Утім, незважаючи на популярність гіпотези atopічного маршруту, механізми, які можуть лежати в основі його прогресування із залученням різних систем організму, поки що остаточно не з'ясовані.

Попри тривале і різноманітне вивчення патогенезу БОС дотепер немає загальноприйнятих уявлень про механізми його розвитку на фоні пневмонії, що ускладнює діагностичний процес, знижує ефективність лікувальних заходів і спонукає до пошуку оптимальних патогенетично спрямованих схем терапії.

Метою дослідження було вивчити клініко-патогенетичні особливості перебігу пневмонії, поєднаних із БОС, у дітей задля обґрунтування спрямованої терапевтичної корекції і визначення її ефективності.

Матеріали та методи

Проведено порівняльне контрольоване дослідження в паралельних групах, відібраних методом стратифікованої рандомізації за нозоформами. У дослідженні взяли участь 89 дітей із позалікарняною пневмонією, які перебували на лікуванні в пульмонологічному відділенні Одеської міської дитячої клінічної лікарні ім. Б.Я. Резніка. Усім дітям проведений стандартний комплекс клініко-лабораторного обстеження (ЗАК, ЗАС, біохімічне дослідження крові, рентгенологічне дослідження органів грудної клітки, мікроскопія мокротиння), а також додаткове обстеження (визначення індексу алергізації (ІА), вивчення показників зовнішнього дихання за допомогою спірометрії). Критеріями включення в дослідження були: вік дитини (>6 років), діагнована позалікарняна пневмонія. До когорти спостереження не включали дітей із вродженими, спадковими хворобами бронхолегеневої системи, що супроводжуються БОС. Пацієнти були розподілені на 2 групи: А – діти з неускладненою позалікарняною пневмонією (n=47); Б – діти, у яких позалікарняна пневмонія поєднувалася з БОС (n=42).

У дослідженні застосовувалися клінічні та функціональні методи. Статистичний аналіз отриманих даних здійснювався з використанням пакетів програм Statistica 7.0, MedCalc і Microsoft

Excel 2016 з інтеграцією AtteStat 13.1. Для оцінки значимості симптомів і лабораторних показників у дітей різних груп спостереження був використаний метод Feature Selection and Variable Filtering модуля інтелектуального аналізу даних (Data mining). Дослідження взаємозв'язку між парами дискретних якісних ознак виконувалося з використанням аналізу парних таблиць спряженості. Також із метою оцінки значимості відмінності між середніми в групах порівняння застосовувався дисперсійний аналіз. Для визначення найефективнішої статистичної моделі терапії був використаний ROC (Receiver Operator Characteristic) аналіз.

Результати й обговорення

Середній вік пацієнтів, хворих на пневмонію, дорівнював 8,17 року (95% ДІ 7,87-8,46). При розподіленні за статтю в загальній когорті дослідження кількість дівчаток становила 33,71% (95% ДІ 0,24-0,44), хлопчиків – 66,29% (95% ДІ 0,55-0,75).

У групі А середній вік хворих був 8,17 року (95% ДІ 7,81-8,52), серед них дівчаток було 19 (40,43%; 95% ДІ 0,27-0,54), хлопчиків – 28 (59,57%; 95% ДІ 0,45-0,72). У групі Б середній вік хворих дорівнював 8,18 року (95% ДІ 7,67-8,68), з них хлопчиків було 31 (52,54%; 95% ДІ 0,40-0,65), дівчаток – 11 (36,67%; 95% ДІ 0,22-0,55). У хлопчиків БОС на тлі пневмонії зустрічався удвічі частіше, ніж у дівчаток (відношення шансів (ВШ) 1,912; 95% ДІ 0,78-4,71).

При вивченні особливостей пневмонії, яка поєднується з БОС, було встановлено, що тяжкий перебіг захворювання зустрічався у 26,97% випадків (95% ДІ 0,19-0,37). Привертає увагу той факт, що в дітей групи Б достеменно частіше реєструвався тяжкий перебіг пневмонії – 54,76% випадків (95% ДІ 0,39-0,69), натомість у групі А лише у 2,13% учасників (95% ДІ 0,01-0,12) мала місце тяжка форма захворювання.

З огляду на роль atopічних реакцій на розвиток гіперактивності бронхів було вивчено особливості алергологічного анамнезу, досліджено відносний рівень еозинофілів у крові та визначено ІА, а також досліджено вміст лейкоцитів й еозинофілів у мокротинні. Наявність алергічних захворювань в анамнезі в групі Б відзначалася в 57,14% дітей (95% ДІ 0,42-0,70), що суттєво відрізнялося від групи А. У структурі алергопатології переважав atopічний дерматит (у 22,54% дітей), кропив'янка реєструвалася в 3,60% учасників, алергічний риніт – у 17,74%, алергічний кон'юнктивіт – у 6,86%; задокументовані епізоди БОС в анамнезі виявлено в 6,4% дітей.

Розрахунок ВШ довів залежність між поєднаним перебігом пневмонії з БОС та алергічними захворюваннями в анамнезі (ВШ 19,56; 95% ДІ 5,23-73,18).

За результатами загального аналізу крові середній вміст еозинофілів у дітей групи А становив 2,61%, в учасників групи Б – 4,02%. У зв'язку з отриманими даними щодо значимості алергічних проявів був обрахований лейкоцитарний ІА в пацієнтів обох груп. Обчислення ІА (співвідношення еозинофілів до решти клітин білої крові; у нормі показник становить 0,79-1,08) проводили за формулою:

$$IA = (Li + 10 \times (E + 1)) / MM + P + C + Mo + B,$$

де Li – лімфоцити, E – еозинофіли, MM – метамієлоцити, P – паличкоядерні, C – сегментоядерні, Mo – моноцити, B – базофіли.

Середнє значення ІА у дітей групи А становило 1,278, натомість у групі Б цей показник дорівнював 2,07 (p<0,05).

У ході проведення мікроскопії мокротиння встановлено, що в групі А середня кількість лейкоцитів у полі зору складала 57,68 (95% ДІ 51,89-63,46), а в групі Б – 54,18 (95% ДІ 49,43-58,92), тобто значимої різниці не виявлено. Середня кількість еозинофілів у мокротинні в групі А становила 1,89 (p<0,01; 95% ДІ 1,44-2,34), тоді як у групі Б – 8,48 (p<0,01; 95% ДІ 7,96-8,98). Дані дисперсійного аналізу підтверджували отримані результати. Встановлено також взаємозв'язок між ступенем тяжкості перебігу пневмонії та рівнем еозинофілів у мокротинні. Так, при тяжкому перебігу захворювання спостерігався значно вищий рівень еозинофілів у мокротинні, ніж при пневмонії середньої тяжкості (рис. 1).

При визначенні особливостей етіологічного фактора було з'ясовано, що в дітей групи А виділено переважно стрептококову флору (*Streptococcus pneumoniae*). У групі Б отримали такі



Т.В. Стоєва



О.В. Тіткова



Н.Л. Весілик



О.В. Решетіло



Л.П. Радюк

результати: *Streptococcus pyogenes* (у 36±2,02% дітей), *Streptococcus agalactiae* (20±5,83%), *Streptococcus pneumoniae* (16±5,35%), *Staphylococcus aureus* (4±2,86%), *Pseudomonas aeruginosa* (4±2,86%); у 20±5,84% випадків йшлося про змішану флору.

При дослідженні функції зовнішнього дихання у пацієнтів обох груп відмічалися рестриктивні зміни, а обструктивні ознаки реєструвалися тільки за наявних клінічних ознак БОС. У пацієнтів групи А середнє значення форсованої життєвої ємності легень (ФЖЄЛ) дорівнювало 70,19% (95% ДІ 67,64-72,74), у групі Б – 70,24% (95% ДІ 68,74-71,73). У групі А середнє значення об'єму форсованого видиху за 1-шу секунду (ОФВ₁) становило 84,09% (95% ДІ 83,15-85,01), у групі Б – 66,90% (95% ДІ 64,82-68,98; p<0,05).

У ході аналізу була встановлена залежність ступеня тяжкості перебігу захворювання від змін показників спірометрії. Тяжкий перебіг супроводжувався нижчими рівнями ОФВ₁, що підтверджувалося результатами дисперсійного аналізу (One-way ANOVA). Відносний ризик тяжкого перебігу пневмонії в групі Б склав 2,098 (95% ДІ 0,991-4,444).

Для оцінки значимості окремих клінічних симптомів і лабораторних показників у дітей різних груп спостереження був використаний метод Feature Selection and Variable Filtering. Найбільш значимими предикторами тяжкого перебігу захворювання були зниження показників ОФВ₁ ($\chi^2=38,9859$; p=0,0000019), наявність підвищеної кількості еозинофілів у мокротинні ($\chi^2=33,1732$; p=0,0000245), клінічні ознаки БОС ($\chi^2=31,1996$; p=0,000000023), високий ІА ($\chi^2=20,0148$; p=0,0055376).

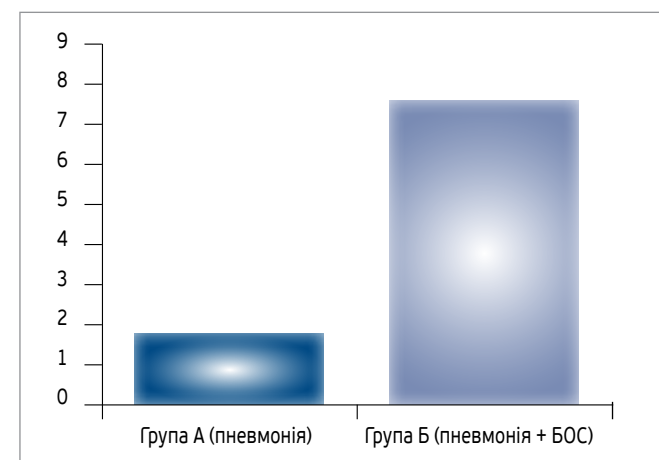


Рис. 1. Середня кількість еозинофілів у мокротинні в досліджуваних групах

З урахуванням отриманих даних щодо значимості алергічних проявів вважали доцільним проведення відповідної патогенетичної корекції із включенням до комплексу лікування препарату ПульмоЛОР® (MoviHealth, Швейцарія). Препарат ПульмоЛОР® – це фіксована комбінація амброксолу гідрохлориду та лоратадину з перевіреним профілем безпеки та сумісності.

Продовження на стор. 4.

Продовження. Початок на стор. 3.

	AUC (площа під ROC-кривою)	Чутливість	95% ДІ
Динаміка ІА	0,710	0,0831	0,550-0,840
ОФВ ₁	0,531	0,0909	0,371-0,687
Еозинофіли в мокротинні	0,601	0,0997	0,438-0,749
Лейкоцити в мокротинні	0,526	0,0918	0,367-0,682
ФЖЄЛ	0,639	0,0916	0,477-0,782

Фармакологічна дія амброксолу гідрохлориду заснована на розрідженні бронхіального секрету шляхом розщеплення кислих мукополісахаридів і дезоксирибонуклеїнових кислот, активації руху війок миготливого епітелію, стимуляції циліарної активності та пов'язана з відновленням мукоциліарного транспорту. Амброксол має протизапальний ефект: зменшує продукцію прозапальних цитокінів (інтерлейкіну-1 і фактора некрозу пухлини). Важливою особливістю амброксолу є його здатність збільшувати вміст сурфактанту в легенях, блокуючи розпад і підсилюючи синтез і секрецію сурфактанту в альвеолярних пневмоцитах 2 типу. Амброксол чинить імуномодулюючу дію (захист імунітету слизових дихальних шляхів за рахунок підвищення продукції секреторного ІgА). При одночасному застосуванні з антибіотиками амброксол підсилює їх проникнення в бронхіальний секрет і слизову оболонку бронхів, підвищуючи ефективність антибактеріальної терапії і скорочуючи її тривалість. Лоратадин як селективний блокує периферичних Н₁-гістамінових рецепторів пролонгованої дії забезпечує протиалергічні властивості препарату, зменшує проникність капілярів, усуває набряк тканин, запобігає розвитку алергічних реакцій та полегшує їх перебіг. Лоратадин купірує спазм непосмугової мускулатури бронхів, зменшує чутливість бронхів до гістаміну й усуває сухий кашель алергічної етіології.

Відповідно до вікової категорії пацієнтів застосовували ПульмоЛОР® у формі суспензії, 5 мл якої містить 30 мг амброксолу гідрохлориду та 5 мг лоратадину. Задля оцінки ефективності діти були розподілені на дві групи: Б1 – пацієнти з позалікарняною пневмонією та БОС, яким поряд з антибактеріальною терапією для патогенетичної корекції призначався комплексний препарат ПульмоЛОР® (n=16) у стандартних вікових дозуваннях згідно з інструкцією для медичного застосування – по 2,5 мл 2 р/добу; Б2 – пацієнти з позалікарняною пневмонією та БОС, які отримували антибактеріальну та стандартну муколітичну терапію (амброксолу гідрохлорид) (n=26).

У всіх хворих у процесі лікування відмічалася позитивна динаміка клінічних симптомів. При цьому тривалість захворювання була меншою в групі Б1 – 10 днів проти 11 у групі Б2 (p<0,05; рис. 2).

За результатами порівняння ROC-кривих і площі під кривою найчутливішим показником ефективності проведеної терапії

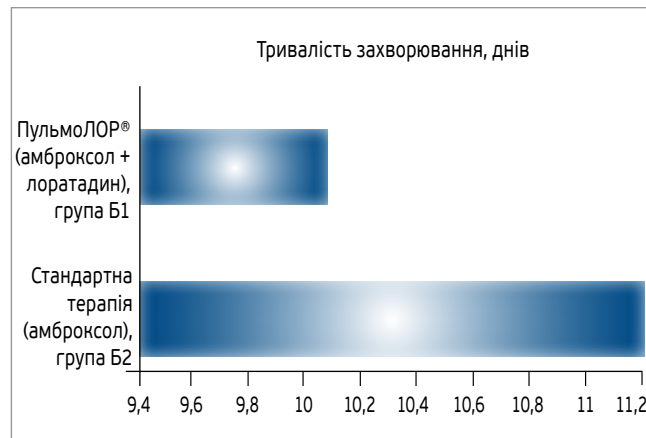


Рис. 2. Тривалість захворювання в дітей у різних групах терапії

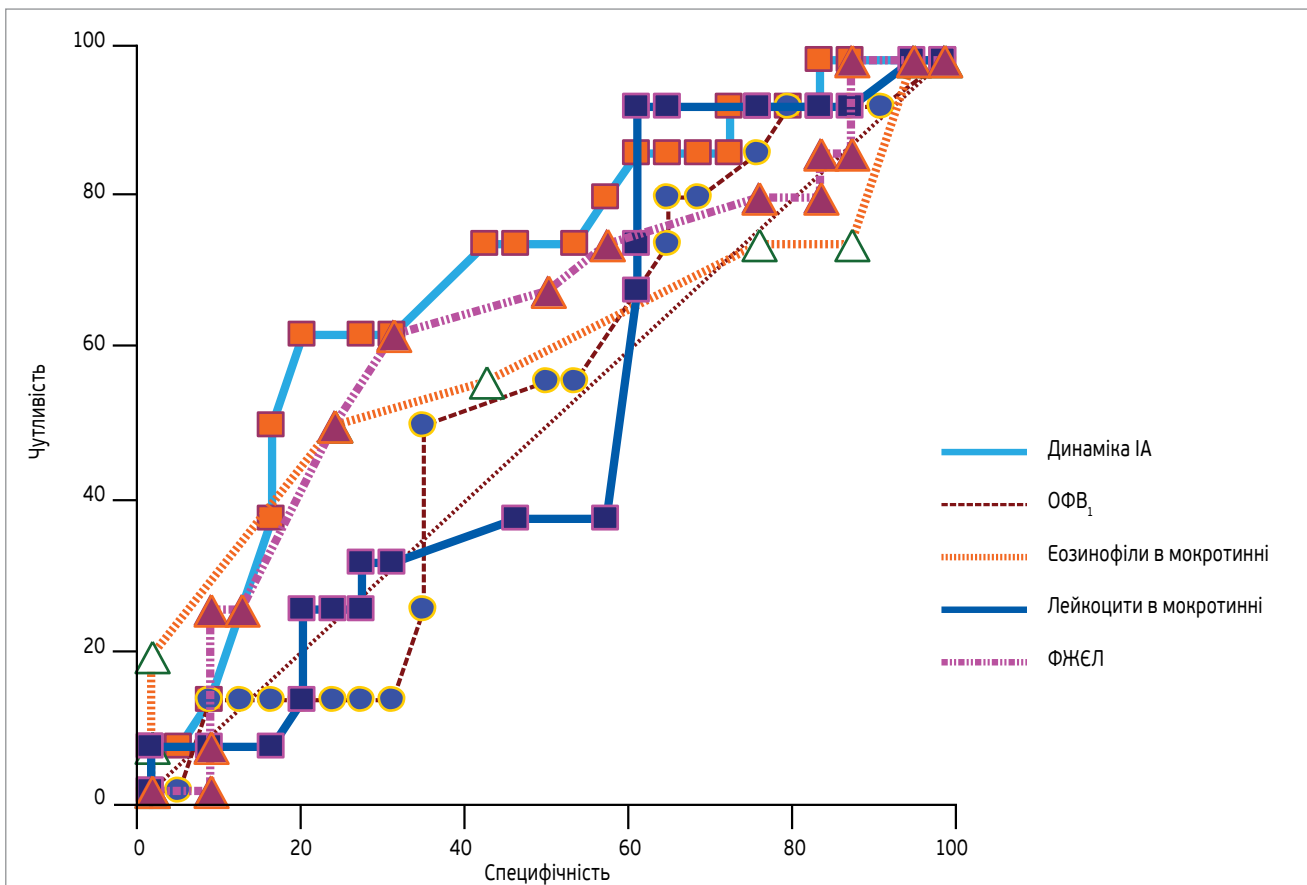


Рис. 3. Результати порівняння ROC-кривих і площі під кривою показників ефективності терапії (найбільш чутливий показник ефективності проведеної терапії в обох групах – ІА)

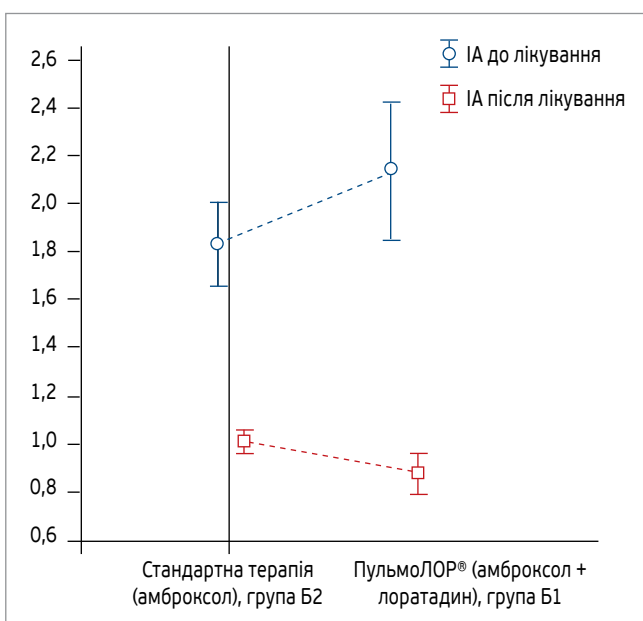


Рис. 4. Порівняльна характеристика динаміки показників ІА до та після лікування в дітей у різних групах терапії

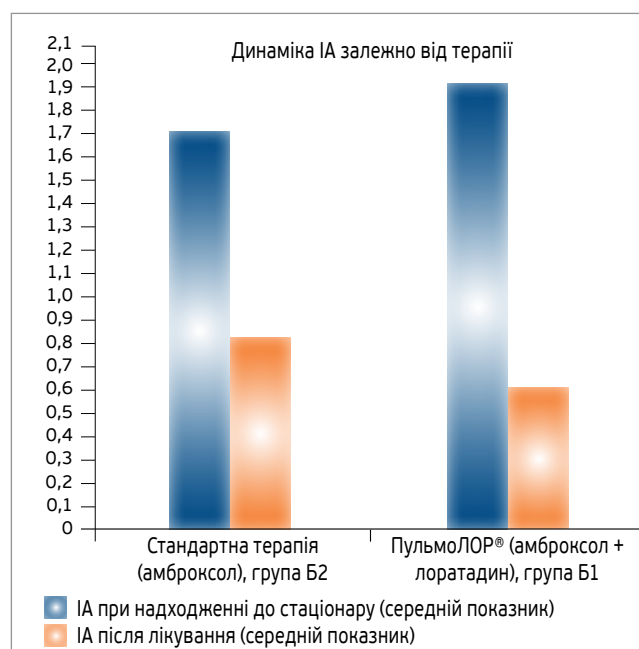


Рис. 5. Динаміка показників ІА в дітей у різних групах терапії

виявився ІА (табл., рис. 3). Ми дійшли висновку, що з-поміж усіх досліджуваних показників саме ІА, беручи до уваги його високу чутливість (80,8%) і специфічність (62,4%), може бути використаний для оцінки ефективності терапії пневмоній, що супроводжуються БОС.

Позитивна динаміка була відмічена за показником ІА залежно від отриманої терапії в різних досліджуваних групах до лікування та після: так, у пацієнтів групи Б2 середнє значення ІА при надходженні дорівнювало 1,90±0,66 (95% ДІ 1,55-1,92), після лікування – 1,00±0,19 (95% ДІ 0,90-1,10). Середнє значення ІА в групі Б1 при надходженні становило 2,20±0,62 (95% ДІ 1,90-2,50), після лікування – 0,90±0,15 (95% ДІ 0,80-0,99) (рис. 4, 5).

Ефективність терапії, аналіз та динаміка змін оцінювалися за результатами ROC-аналізу. Найефективнішу статистичну модель демонстрували результати в групі Б1, де показник AUC був вищий.

В основній групі (Б1) площа під кривою дорівнювала 0,679 (95% ДІ 0,405-0,884; чутливість 87,50%, специфічність 62,50%; p=0,0076). У контрольній групі (Б2) цей показник був на рівні 0,55 (95% ДІ 0,346-0,745; чутливість 100,00%, специфічність 0,0%; p=0,6770) (рис. 6). Найбільшу позитивну динаміку ІА спостерігали в групі Б1, де застосовувався препарат ПульмоЛОР® (MoviHealth), що доводить його виражену ефективність, підтвержену показниками AUC. Оцінка ефективності призначеної терапії в різних групах проводилася

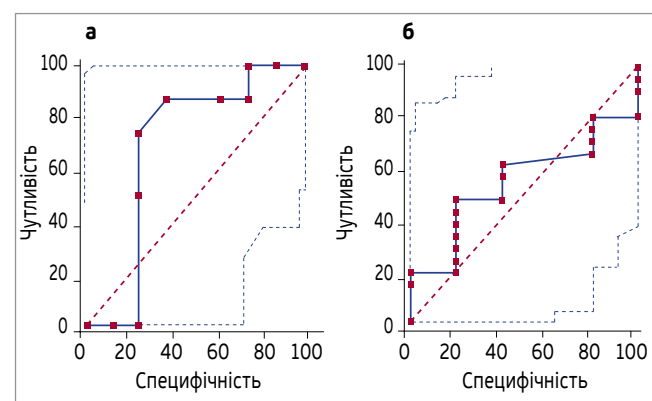


Рис. 6. Оцінка ефективності проведеної в дітей терапії: групи Б1 (ПульмоЛОР® – амброксол + лоратадин) за результатами ROC-аналізу ІА (а); групи Б2 (амброксол) за результатами ROC-аналізу ІА (б)

також методом підрахунку кількості хворих, яких треба було пролікувати (number needed to treat – NNT) для редукування аускультативних симптомів БОС (NNT 2,348; 95% ДІ 1,42-6,777). Цей метод також підтвердив, що більш ефективною статистичною моделлю є група Б1 (ПульмоЛОР®). Відношення ризиків щодо більш сприятливого перебігу пневмонії в поєднанні з БОС при лікуванні препаратом ПульмоЛОР® склали 2,5210 (95% ДІ 1,2525-5,0741; p=0,0096).

Слід окремо відзначити відсутність побічних, токсичних та алергічних реакцій при застосуванні лікарського засобу ПульмоЛОР® у всіх пацієнтів. Прихильність до терапії цим препаратом підвищується завдяки добрій переносимості та хорошим органолептичним властивостям. Усе вищевикладене дозволяє рекомендувати цей препарат для широкого застосування в схемах терапії позалікарняних пневмоній, які супроводжуються БОС.

Висновки

1. Поєднання пневмонії з БОС частіше зумовлює тяжкий перебіг захворювання (54,76%; 95% ДІ 0,39-0,69), частіше зустрічається в хлопчиків (ВШ 1,912; 95% ДІ 0,78-4,71) та в дітей з алергічною патологією (ВШ 19,56; 95% ДІ 5,23-73,18).
2. За результатами Feature Selection and Variable Filtering найбільш значимими предикторами тяжкого перебігу пневмонії були зниження показників ОФВ₁ ($\chi^2=38,9859$; p=0,0000019), наявність підвищеної кількості еозинофілів у мокротинні ($\chi^2=33,1732$; p=0,0000245), клінічні ознаки БОС ($\chi^2=31,1996$; p=0,00000023), високий ІА ($\chi^2=20,0148$; p=0,0055376).
3. Ефективність і доцільність застосування комбінованого препарату ПульмоЛОР® (MoviHealth, Швейцарія) у складі комплексної терапії пневмоній у дітей підтверджено результатами ROC-аналізу, зменшенням середньої тривалості захворювання, позитивною динамікою за показниками ІА, бронхіальною прохідністю.
4. Оцінка ефективності призначеної терапії в різних групах хворих проводилася також методом підрахунку кількості хворих, яких треба було пролікувати для редукування аускультативних симптомів БОС. Цей метод підтвердив, що більш ефективною статистичною моделлю є група Б1 (ПульмоЛОР®) (NNT 2,348; 95% ДІ 1,42-6,777).
5. Відношення ризиків більш сприятливого перебігу пневмонії в поєднанні з БОС при лікуванні препаратом ПульмоЛОР® становило 2,5210 (95% ДІ 1,2525-5,0741; p=0,0096).
6. ІА може бути використаний для оцінки ефективності терапії пневмоній, що супроводжуються БОС, завдяки його високій чутливості (80,8%) і специфічності (62,4%).

Список літератури знаходиться в редакції.

