

doi : 10.52485/19986173_2022_4_27

УДК: 616 – 092.4 – 002.233.

Власова А.Н., Витковский Ю.А.

ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ ЧАСТЫХ ЭПИЗОДОВ БРОНХИАЛЬНОЙ ОБСТРУКЦИИ У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ БРОНХИТОМ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 672000, г. Чита, ул. Горького, 39а

Резюме. Острые респираторные инфекции остаются актуальной проблемой в практике врача педиатра. Выявлены связи между рекуррентными респираторными инфекциями и аллергическими заболеваниями. Примером такой связи может служить обструктивный синдром при остром бронхите. В статье рассмотрены предикторы развития острого бронхита с эпизодами обструкции у детей.

Цель исследования. Выявление предикторов развития эпизодов обструкции у детей с острым бронхитом.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 148 пациентов детского возраста. Дети были разделены на три группы: первая – дети с острым бронхитом, сопровождающимся редкими эпизодами обструкции. Во вторую группу вошли дети с острым бронхитом, переносившие три и более эпизода обструкции в год. В контрольную группу вошли относительно здоровые дети. Статистический анализ проведен с помощью пакета программ Statistica с использованием критериев: Манна-Уитни, коэффициента корреляции Спирмена. Для получения математической модели прогнозирования использовали регрессионный анализ.

Результаты и заключение. Выявлены предикторы развития частых эпизодов обструкции у детей при остром бронхите: высокий уровень IgE, низкие концентрации α -дефензинов 1-3, высокий показатель лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии в сыворотке крови, низкое содержание SP-D белка сурфактанта и высокий уровень Ca^{++} в конденсате выдыхаемого воздуха. На основании полученных результатов предложена модель прогнозирования оценки количества эпизодов обструкции у детей с острым бронхитом.

Ключевые слова: обструктивный синдром, острый бронхит, белок сурфактанта SP-D, IgE, α -дефензины 1-3, лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия.

Vlasova A.N., Vitkovsky Yu.A.

PREDICTORS FOR THE DEVELOPMENT OF FREQUENT EPISODES OF BRONCHIAL OBSTRUCTION IN CHILDREN WITH ACUTE BRONCHITIS

Chita State Medical Academy, 39a, Gorky's street, Chita, Russia, 672000

Abstract. Acute respiratory infections remain an urgent problem in the practice of a pediatrician. Relationships between recurrent respiratory infections and allergic diseases have been identified. An example of such a connection is the obstructive syndrome in acute bronchitis. The article discusses the predictors of the development of acute bronchitis with episodes of obstruction in children.

The aim of the research. Identification of predictors of the development of episodes of obstruction in children with acute bronchitis.

Materials and methods. The study involved 148 pediatric patients. The children were divided into three groups: the first - children with acute bronchitis, accompanied by rare episodes of obstruction. The second group included children with acute bronchitis who had three or more episodes of obstruction per year. The control group included relatively healthy children. Statistical analysis was carried out using the Statistica software package using the criteria: Mann - Whitney, Spearman's correlation coefficient. Regression analysis was used to obtain a mathematical forecasting model.

Results and conclusion. Predictors of the development of frequent episodes of obstruction in children with acute bronchitis were identified: a high level of IgE, low concentrations of α -defensins 1-3, a high rate of lymphocytic-platelet adhesion in blood serum, a low content of SP-D surfactant protein and a high level of Ca^{++} in the condensate exhaled air. Based on the results obtained, a model for predicting the number of episodes of obstruction in children with acute bronchitis was proposed.

Key words: obstructive syndrome, acute bronchitis, surfactant protein SP-D, IgE, α -defensins 1-3, lymphocytic-platelet adhesion.

Острый бронхит с синдромом обструкции – это патологическое состояние, сопровождающееся спазмом и отеком слизистой бронхов. Рецидивирующий острый бронхит с эпизодами обструкции на сегодняшний день является актуально значимой проблемой в педиатрии, поскольку отмечается в любом возрастном периоде, чаще у детей дошкольного и школьного возраста [1].

Этиологией острого рецидивирующего бронхита выступают, как правило, вирусные или бактериальные патогены. У детей преобладающими вирусными агентами являются риновирусы [2].

В практике врача аллерголога под маской частых эпизодов острого обструктивного синдрома при бронхите может скрываться диагноз бронхиальной астмы, который может быть установлен пациенту при наличии 3-4 и более эпизодов обструкции за год [3].

Целью исследования явилось выявление предикторов развития эпизодов обструкции у детей с острым бронхитом.

Методы исследования. Исследование проведено согласно Хельсинской декларации Всемирной Медицинской Ассоциации 2000 г. и правилами клинической практики в Российской Федерации, утверждёнными Приказом минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266.

Сплошным одномоментным методом проведен анализ анамнестических и клинических данных у 148 детей, наблюдающихся в амбулаторно-поликлиническом звене. Для выявления предикторов частоты эпизодов острого обструктивного бронхита дети были разделены на 3 группы. В первую группу вошли дети с острым бронхитом, сопровождающимся редкими эпизодами обструкции до 2 раз в год ($n=53$). Во вторую группу вошли дети с острым бронхитом, переносившие 3 и более эпизода обструкции в год ($n=60$).

Критериями включения явились редкие (до 2 раз) и повторные эпизоды бронхообструкции (3 и более) на протяжении года, полученное информированное добровольное согласие родителей детей на участие в исследовании. Критерии исключения: наличие хронической и врожденной патологии, прием лекарственных препаратов, глистные инвазии, нежелание родителей участвовать в исследовании.

Контрольную группу составили 35 относительно здоровых детей.

Средний возраст всех детей составил 5 ± 2 года, дети всех групп были сопоставимы по полу и возрасту.

Для выявления основных предикторов частоты рецидивов острого обструктивного бронхита, были предложены некоторые молекулы иммунной защиты: IgA, IgG, IgM, IgE, α -дефензины 1-3, лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия (ЛТА) в сыворотке крови, белок сурфактанта SP-D и Ca^{++} в конденсате выдыхаемого воздуха (КВВ). В работе представлены значимые показатели. Забор крови и конденсата выдыхаемого воздуха осуществляли во время отсутствия рецидивов острого обструктивного бронхита.

Исследование IgA, IgG, IgM, IgE и α -дефензинов 1-3 проводилось с помощью набора ООО «Вектор-Бест». Оценку лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии проводили по методу Ю.А. Витковского (1999 г.), вели подсчет числа лимфоцитарно-тромбоцитарных агрегатов на 100 клеток [4, 5, 6].

Конденсат выдыхаемого воздуха собирали с помощью специального устройства, ребенок дышал через специальный ротовой мундштук стеклянной трубки, снабженный нижним клапаном. Уровень кальция оценивали фотометрическим методом, SP-D белок-иммуноферментным анализом.

Полученные результаты обрабатывались с помощью пакета программ Statistica версия 10.0. Проведён анализ вида распределения по методу Колмогорова-Смирнова. Данные представлены в виде $M \pm SD$ или $Me [Q1; Q3]$, оценка статистической значимости различий проводилась с использованием критерия Манна-Уитни. Для выявления взаимосвязей между показателями использовался метод корреляции Спирмена. Статистически значимыми считали различия при $p \leq 0,05$. Для построения прогноза частоты обструкций использовали уравнение регрессии.

Полученные результаты и их обсуждение. В ходе проведенного исследования выявлено, что у детей как первой, так у второй группы отмечались высокие значения IgE – 191,6 МЕ/мл и 135,5 МЕ/мл соответственно по сравнению с группой контроля (табл. 1).

Таблица 1

Оценка некоторых показателей иммунной защиты у детей с острым бронхитом с синдромом обструкции, Ме [Q1; Q3]

Показатель	Острый бронхит с синдромом обструкции		Контрольная группа, n=35	p*
	1 группа, редкие эпизоды обструкции, n=18	2 группа, частые эпизоды обструкции, n=20		
IgE, МЕ/мл	191,6 [13,7; 910,0]	135,5 [11,0; 1309,0]	7 [5,0; 58,3]	p ₂₋₃ = 0,09 p ₂₋₄ = 0,001 p ₃₋₄ = 0,001
α-дефензины 1-3, пг/мл	203,4 [7,8; 454,0]	72,8 [7,8; 256,0]	175 [113; 821]	p ₂₋₃ = 0,001 p ₂₋₄ = 0,07 p ₃₋₄ = 0,02
SP-D в КВВ, нг/мл	94,5 [30,5; 116,1]	46,4 [30,5; 116,1]	955 [724; 1459]	p ₂₋₃ = 0,01 p ₂₋₄ = 0,001 p ₃₋₄ = 0,001
Ca ⁺⁺ в КВВ, ммоль/л	1,5 [1,0; 2,0]	1,5 [1,0; 2,0]	0,6 [0,1; 1,0]	p ₂₋₃ = 1,0 p ₂₋₄ = 0,04 p ₃₋₄ = 0,04
ЛТА, %	17,4±1,4 [14,6; 19,3]	22±4 [18; 31]	14,0±1,4 [11,5; 18,9]	p ₂₋₃ = 0,04 p ₂₋₄ = 0,8 p ₃₋₄ = 0,04

Примечание: КВВ – конденсат выдыхаемого воздуха, p – различия между группами, критерий Манна-Уитни

Высокий показатель IgE свидетельствует о реакции гиперчувствительности 1-го типа в обеих группах детей, но особенно она выражена в первой группе. Постоянно повышенный сывороточный IgE отмечается у детей при частых рецидивах вирусных инфекций, в особенности склонных к аллергическим заболеваниям [7]. При первом контакте с вирусным патогеном В-лимфоциты вырабатывают специфические антитела IgE. При рецидивах вирусной инфекции концентрация IgE в сыворотке крови возрастает на фоне продукции IL4, IL13. Формирование комплекса антиген-IgE способствуют развитию реакции гиперчувствительности 1-го типа: иммунный комплекс антиген-IgE связывается с FcIgE рецепторами на тучных клетках с последующим высвобождением медиаторов аллергии таких, как гистамин, PgD2 и ряд других. Данные медиаторы способствуют развитию сенсibilизации к дополнительным антигенам (аллергенам) и дальнейшее развитие патологического процесса [8].

У пациентов, перенесших острый бронхит с частыми эпизодами обструкции, отмечалось снижение α-дефензинов 1-3 до 72,8 пг/мл в сыворотке крови по сравнению с другими группами (табл. 1).

Доказано, что α-дефензины 1-3 обладают не только антимикробной активностью в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, грибов, паразитов, но и вирусов, участвуют в купировании воспалительного процесса при развитии острых респираторных вирусных инфекциях, снижая их активность [9]. Продукция дефензинов в сыворотке крови повышается при развитии как острых, так и хронических заболеваний дыхательной системы. Однако в нашем исследовании мы получили низкие концентрации α-дефензинов 1-3 у детей с частыми эпизодами острого обструктивного бронхита, что может

свидетельствовать о снижении и истощении местной неспецифической иммунной защиты в связи с повторной респираторной инфекцией.

Выявлена низкая концентрация белка сурфактанта SP-D в двух исследуемых группах, однако во второй группе данный показатель отмечался в пределах 46,4 нг/мл (табл. 1). Также отмечен высокий уровень кальция в конденсате выдыхаемого воздуха до 1,5 ммоль/л в первой и второй группах.

Основной функцией SP-D белка сурфактанта является формирование барьерного мукозного иммунитета, а также его участие в воспалительных реакциях, защите от разных видов патогенов вирусного и бактериального происхождения [10]. На фоне переносимых частых респираторных инфекций, количество SP-D белка понижается. С уменьшением концентрации SP-D белка сурфактанта снижается хемотаксис и увеличивается риск развития оксидантного стресса в дыхательной системе, образованием свободных радикалов, что приводит к нарушению местной резистентности, повышению риска восприимчивости к инфекционным агентам.

Изучение ЛТА показало, что показатель был выше у пациентов с частыми эпизодами бронхообструкции и составил 22%, что превышает данный показатель у детей с редкими обструкциями в 1,2 раза (табл. 1). Повышение лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии указывает на продукцию провоспалительных цитокинов, поддерживающих иммунный ответ. Так ранее было установлено, что мощными индукторами ЛТА выступают IL-1 β и иммунный IL-2 [4, 5, 6, 11]. Усиление функции ЛТА способствует миграции лейкоцитов в очаг воспаления. В исследовании показано, что воспалительный процесс у детей с частыми эпизодами обструкции при остром бронхите протекает практически постоянно, что в свою очередь приводит к истощению иммунной системы у ребенка и развитию вторичного иммунодефицита.

На основании полученных данных, был проведен корреляционный анализ между предикторами развития частоты развития эпизодов обструкции и количеством эпизодов обструкции за год (табл. 2).

Таблица 2

Коэффициент корреляции Спирмена между количеством обструкций и некоторыми показателями иммунной защиты

Показатель	Корреляционная связь
IgE, МЕ/мл	$r = -0,1, p > 0,05$
α -дефензины 1-3, пг/мл	$r = 0,8, p = 0,0001$
SP-D, нг/мл	$r = -0,6, p = 0,002$
Ca ⁺⁺ , ммоль/л	$r = 0,5, p = 0,002$
ЛТА, %	$r = 0,6, p = 0,003$

Примечание: p – уровень значимости, при $p < 0,05$ связь значима

Нами выявлены умеренные прямые корреляционные связи ($p < 0,05$) между количеством обструкций за год и показателями: ЛТА, уровнем Ca⁺⁺ в конденсате выдыхаемого воздуха. Отмечена обратная умеренная корреляционная связь между количеством обструкций за год и содержанием SP-D белка сурфактанта в выдыхаемом воздухе. Сильная прямая зависимость обнаружена между количеством эпизодов обструкции и содержанием α -дефензинов 1-3.

Таким образом, мы можем говорить о влиянии данных показателей на частоту проявлений синдрома обструкции у детей с острым бронхитом.

С увеличением концентраций α - дефензинов 1-3 в сыворотке крови, Ca⁺⁺ в конденсате выдыхаемого воздуха и степени ЛТА, снижением белка сурфактанта SP-D в конденсате выдыхаемого воздуха растет количество эпизодов обструкции у детей с острым бронхитом.

Следующим этапом стал отбор показателей со значимым уровнем ($p < 0,05$) для построения прогностической модели с помощью множественного регрессионного метода по формуле регрессии $Y = a + b_1 x_1 + b_2 x_2 + b_3 x_3$.

При анализе прогностической модели коэффициент корреляции составил $R = 0,78679579$, что свидетельствует о линейной зависимости между показателями и

количеством эпизодов обструкции (таблица 3). Полученный коэффициент детерминации $R^2=0,61904762$ позволяет выявить соответствие эмпирическим данным при уровне значимости модели $p<0,05$.

Таблица 3

Основные показатели развития синдрома обструкции методом регрессионного анализа

I-III этапы регрессионного анализа						
	БЕТА	Ст.Ош.	В	Ст.Ош.	t(31)	p-знач.
Св.член			1,085313	0,399700	2,71532	0,010724
IgE	-0,103068	0,109843	-0,060524	0,064502	-0,93832	0,355333
Са в КВВ	-0,152474	0,124381	-0,104940	0,085605	-1,22586	0,229482
дефензины	0,005520	0,110932	0,003017	0,060634	0,04976	0,960634
SP-D в КВВ	-0,431059	0,118706	-0,230778	0,063552	-3,63132	0,001006
ЛТА	0,437152	0,120230	0,495684	0,136328	3,63595	0,000993
IV этап регрессионного анализа						
Св.член			0,864662	0,247681	3,49104	0,001321
SP-D в КВВ	-0,491541	0,108785	-0,263158	0,058240	-4,51848	0,000068
ЛТА	0,490691	0,108785	0,556391	0,123350	4,51066	0,000070

Исходя из полученных данных, нами предложена модель прогнозирования количества эпизодов обструкции за год: **частота обструкций = $0,864 - SP-D * (-0,263) + \text{показатель ЛТА} * 0,556$** .

Оценивая риск реализации обструкций у детей с острым бронхитом по данной модели, мы предложили ввести качественную оценку прогноза количества эпизодов обструкции по следующим результатам, представленных в таблице 4.

Таблица 4

Качественная оценка прогноза количества эпизодов обструкции

Количество эпизодов обструкции	Суммарный коэффициент прогноза
Редкие эпизоды обструкции	$<0,8$
Частые эпизоды обструкции	$>0,8$

Исходя из клинической картины заболевания, большей части пациентов с частыми проявлениями обструкции выставляют диагноз бронхиальной астмы. Качественная оценка прогноза позволит предполагать количество эпизодов обструкций у детей с острым бронхитом за год, что в свою очередь немаловажно для лечения и профилактики осложнений данного заболевания, снижения частоты госпитализации в амбулаторной практике врача и своевременного выявления бронхиальной астмы.

Выводы:

- Основными предикторами развития частых эпизодов обструкции у детей с острым бронхитом явились повышенный уровень IgE, низкие концентрации α -дефензинов 1-3, высокий показатель лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии в сыворотке крови, низкое содержание SP-D белка сурфактанта и высокий уровень Ca^{++} в конденсате выдыхаемого воздуха.
- На основании полученных предикторов предложена модель прогноза выявления количества эпизодов обструкции у детей при острым бронхите.

Конфликт интересов. Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело финансовой поддержки.

Вклад авторов:

Власова А.Н. – 80% (сбор, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи, техническое редактирование, оформление библиографии).

Витковский Ю.А. – 20% (научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Список литературы:

1. Геппе Н.А., Колосова Н.Г. Бронхиальная обструкция у детей дошкольного возраста. Consilium Medicum. 2016. 18 (11). 25-29. DOI: 10.26442/2075-1753_2016.11.25-29.
2. Guo J., Zhu W., Wang H., Holt P.G., Zhang G., Liu C. Risk factors and prognosis of recurrent wheezing in Chinese young children: a prospective cohort study. Allergy, Asthma & Clinical Immunology. 2019. 15 (38). DOI: 10.1186/s13223-019-0351-4.
3. Казумян М.А., Василенок А.В., Теплякова Е.Д. Современный взгляд на проблему "дети с рекуррентными инфекциями" (часто болеющие дети) и их иммунный статус. Медицинский вестник Юга России. 2018. 9 (3). 37-43. DOI: 10.21886/2219-8075-2018-9-3-37-43.
4. Витковский Ю.А., Кузник Б.И., Солпов А.В. Феномен лимфоцитарно-тромбоцитарного розеткообразования. Иммунология. 1999. 35-37.
5. Солпова О.А., Аветисян М.А., Терешков П.П., Солпов А.В., Витковский Ю.А. Участие TCR $\alpha\beta$ - и $\gamma\delta$ - t лимфоцитов, р-селектина в формировании клеточно-тромбоцитарных коагрегатов. Забайкальский медицинский вестник. 2016. № 2. С. 71-79.
6. Богомягкова Е.Н., Солпов А.В., Терешков П.П., Трушина Н.Г., Витковский Ю.А. Возрастные изменения содержания $\alpha\beta$ -, $\gamma\delta$ -Т-лимфоцитов и их некоторых минорных субпопуляций у здоровых детей. Иммунология. 2021. 42, № 5. С.526-535. <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-4-526-535>.
7. Kamemura N., Tada H., Shimojo N., Morita Y., Kohno Y., Ichioka T., Suzuki K., Kubota K., Hiyoshi M., Kido H. Intrauterine sensitization of allergen-specific IgE analyzed by a highly sensitive new allergen microarray. J Allergy ClinImmunol 2012. 130. 113.
8. Bundhoo A., Pavoglio S., Rafti E., Dhongade A., Blumberg R.S., Matson A.P. Evidence that FcRn mediates the transplacental passage of maternal IgE in the form of IgG anti-IgE/IgE immune complexes. Clinical & Experimental Allergy. 2015. 45. 1085–1098.
9. Будихина А.С. Роль антимикробных пептидов в патологии заболеваний верхних дыхательных путей. Иммунология. 2017. 38(4). 234-238.
10. Watson A., Madsen J., Clark H.W. SP-A and SP-D: Dual Functioning Immune Molecules With Antiviral and Immunomodulatory Properties. Frontiers in Immunology. 2021. 11. 1-17. DOI: 10.3389/fimmu.2020.622598.
11. Власова А.Н., Витковский Ю.А. Лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия, содержание эозинофилов и IgE у детей с обструктивным бронхитом. Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2022. 83. 39-43. DOI: 10.36604/1998-5029-2022-83-39-43

References:

1. Geppe N.A., Kolosova N.G. Bronchial obstruction in preschool children. Consilium Medicum. 2016.18 (11). 25-29. DOI: 10.26442/2075-1753_2016.11.25-29. in Russian.
2. GuoJ., ZhuW., WangH., Holt P.G., Zhang G., Liu C. Risk factors and prognosis of recurrent wheezing in Chinese young children: a prospective cohort study. Allergy, Asthma & Clinical Immunology. 2019. 15 (38). DOI: 10.1186/s13223-019-0351-4.
3. Kazumyan M.A., Vasilenok A.V., Teplyakova E.D. Modern view of the problem of "children with recurrent infections" (often ill children) and their immune status. Medical Bulletin of the South of Russia. 2018. 9 (3). 37-43. DOI: 10.21886/2219-8075-2018-9-3-37-43/ in Russian.
4. Vitkovskiy Yu.A., Kuznik B.I., Solpov A.V. Phenomenon of lymphocytic-platelet rosette formation. Immunologiya. 1999. 4. 35-37/ in Russian.

5. Solpova O.A., Avetisyan M.A. M.A., Tereshkov P.P., Solpov A.V., Vitkovskiy Yu.A. Participation of TCR $\alpha\beta$ - and $\gamma\delta$ - t lymphocytes, p-selectin expression in formation of cell-platelet coagregates. Zabaikal'skiy meditsinskiy vestnik. 2016. № 2. С. 71-79. in Russian.
6. Bogomyagkova E.N., Solpov A.V., Tereshkov P.P., Trushina N.G., Vitkovskiy Yu.A. Age-related changes in the content of $\alpha\beta$ -, $\gamma\delta$ -T-lymphocytes and some of their minor subpopulations in healthy children. Immunologiya. 2021. 42(5):526-535. <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-4-526-535>. in Russian
7. Kamemura N., Tada H., Shimojo N., Morita Y., Kohno Y., Ichioka T., Suzuki K., Kubota K., Hiyoshi M., Kido H. Intrauterine sensitization of allergen-specific IgE analyzed by a highly sensitive new allergen microarray. J Allergy ClinImmunol 2012. 130. 113.
8. Bundhoo A., Paveglia S., Rafti E., Dhongade A., Blumberg R.S., Matson A.P. Evidence that FcRn mediates the transplacental passage of maternal IgE in the form of IgG anti-IgE/IgE immune complexes. Clinical & Experimental Allergy. 2015. 45. 1085–1098.
9. Budikhina A.S. The role of antimicrobial peptides in the pathology of diseases of the upper respiratory tract. Immunology. 2017. 38(4). 234-238. in Russian.
10. Watson A., Madsen J., Clark H.W. SP-A and SP-D: Dual Functioning Immune Molecules With Antiviral and Immunomodulatory Properties. Frontiers in Immunology. 2021. 11. 1-17. DOI: 10.3389/fimmu.2020.622598.
11. Vlasova A.N., Vitkovsky Yu.A. Lymphocyte-platelet adhesion, eosinophil and IgE concentration in children with obstructive bronchitis. Bulletin Physiology and Pathology of Respiration. 2022. 83. 39-43. DOI: 10.36604/1998-5029-202283-39-43. in Russian.