

**ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «ІНСТИТУТ ПЕДІАТРІЇ, АКУШЕРСТВА
І ГІНЕКОЛОГІЇ ІМЕНІ АКАДЕМІКА О. М. ЛУК'ЯНОВОЇ
НАМН УКРАЇНИ»**

ВОВК ВІКТОРІЯ МИКОЛАЇВНА

УДК 616-018.2-007.17-053.2-084:616.981.21

**ЕФЕКТИВНІСТЬ ПРОФІЛАКТИКИ ЗАХВОРЮВАНЬ, ЩО
ВИКЛИКАНІ STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE, У ДІТЕЙ З
НЕДИФЕРЕНЦІЙОВАНОЮ ДИСПЛАЗІЄЮ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ**

14.01.10 – педіатрія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Київ – 2019

Дисертація є рукопис.

Робота виконана в ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України» (м. Київ).

Науковий керівник доктор медичних наук **Ошлянська Олена Анатоліївна**, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України» (м. Київ), головний науковий співробітник відділення хвороб сполучної тканини.

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Чернишова Людмила Іванівна**, професор кафедри дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології НМАПО імені П.Л.Шупика МОЗ України (м. Київ).

доктор медичних наук, професор **Починок Тетяна Вікторівна**, професор кафедри педіатрії № 1 Національного медичного університету імені О.О.Богомольця МОЗ України (м. Київ).

Захист відбудеться « 23 » квітня 2019 р. о 13.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.553.01 Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» (04050, м. Київ, вул. Платона Майбороди, 8).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України» (04050, м. Київ, вул. Платона Майбороди, 8).

Автореферат розісланий « 21 » березня 2019 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої р:



Л. В. Квашніна

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність проблеми. Дослідження останніх років розширили уявлення щодо ролі недиференційованих дисплазій сполучної тканини (НДСТ) у розвитку численної кількості патології. Внаслідок екологічних змін у ХХІ столітті суттєво зросла частота їх реєстрації (Л.І. Омельченко і співавт., 2010; З.В. Нестеренко, 2010). Структурні аномалії внутрішніх органів при НДСТ сприяють порушенням їх моторики та змінам функціональних можливостей, що призводить до неадекватності репаративних механізмів і хронізації запальних процесів (Ю.В. Кондусова, 2009).

Оскільки фізіологічною складовою частиною сполучної тканини є імунна система, увагу науковців привертають її порушення у дітей з НДСТ. Дослідниками виявлені комплексні зміни імунної відповіді (А.А. Конюшевська, 2012; Н.І. Горобець, 2012), які призводять до розвитку хронічних запальних захворювань носоглотки, легень, шкіри (Н.Г. Кухарська, 2011; Т.Л. Процюк і співавт., 2011), запізнення дозрівання місцевого специфічного імунітету, котре сприяє більшій колонізації ротоглотки патогенними мікроорганізмами (Т.В. Починок, 2006; О.А. Ошлянська, 2007). Внаслідок цього підвищується ризик ускладненого перебігу та збільшення частоти гострих респіраторних захворювань (ГРЗ), серед причин яких важливу роль відіграють пневмококи.

Щорічно у світі реєструється 14,5 млн тяжких захворювань, обумовлених *S.pneumoniae* (J. Cohen et al., 2010), за даними ВООЗ від них щорічно помирають 1 млн. дітей до 5 р. (WHO Weekly epidemiological record, 2012), які ще не здатні синтезувати достатню кількість специфічних антитіл (Г.Н. Дранник, 2006). В Україні загальна поширеність назофарингеального носійства *S.pneumoniae* у дітей до 5 р. становить 53,8 % (Л.І. Чернишова, 2014). Тому, необхідність удосконалення профілактики патології, обумовленої *S.pneumoniae*, залишається актуальним. В наукових роботах обговорюється ефективність вакцинації проти пневмококу (С. Озторк, 2014), відмічається, що реальна ефективність щеплень менше очікуваної (Finnish Invasive Pneumococcal Disease, 2012). Причини цього остаточно не вивчені. Враховуючи, що діти з НДСТ становлять групу ризику розвитку рекурентних респіраторних захворювань, доцільна оцінка ефективності їх вакцинації в розрізі можливості подальшої регуляції імунної відповіді. Вирішенню цих питань присвячене наукове дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота є фрагментом бюджетної НДР «Дослідження ролі вітамін-Д залежних механізмів розвитку адаптаційних можливостей організму в критичні періоди дитинства та патогенезі хронічної соматичної патології у дітей» відділення хвороб сполучної тканини у дітей ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», яка виконувалась на підставі постанови Президії НАМН України від 10.12.2015 р. № 11/2, № державної реєстрації 01.16.U001202.

Мета дослідження: оцінити ефективність специфічної профілактики рекурентних респіраторних захворювань у дітей з НДСТ на підставі вивчення захворюваності і окремих механізмів місцевого імунітету.

Задачі дослідження:

1. Дослідити особливості анамнезу та чинники ризику розвитку змін у стані здоров'я дітей з клінічними проявами НДСТ. Проаналізувати захворюваність на

гостру респіраторну патологію у дітей з НДСТ та оцінити значущість факторів, що впливають на її частоту.

2. Вивчити особливості місцевого гуморального (загальний імуноглобулін (Ig) А, загальний IgG в змішаній слині), неспецифічного (С3-компонент комплементу), клітинного імунітету (за показниками експресії IgA, IgE, маркерів активації макрофагів в зішкрябах з піднебінних мигдаликів) та місцевого цитокінового статусу (інтерлейкін (ІЛ)-4, ІЛ-10, γ -інтерферон) у дітей з НДСТ та визначити взаємозв'язки між ними.

3. Оцінити клінічну ефективність профілактики рекурентних респіраторних захворювань у дітей з- та без НДСТ на моделі вакцинації проти *S.pneumoniae*.

4. Проаналізувати динаміку показників місцевого імунітету після вакцинації проти *S.pneumoniae* у дітей з- та без клінічних ознак НДСТ залежно від віку дитини та окремих анамнестичних факторів.

5. Обґрунтувати покази та шляхи удосконалення профілактики рекурентної респіраторної патології у дітей з НДСТ.

Об'єкт дослідження: захворюваність на ГРЗ та стан місцевого імунітету до та після щеплення проти *S.pneumoniae* у дітей з НДСТ.

Предмет дослідження: фактори ризику розвитку НДСТ, фактори ризику розвитку рекурентних респіраторних захворювань у дітей з НДСТ, показники місцевого гуморального, клітинного імунітету та цитокінового статусу.

Методи дослідження: клінічні, анамнестичні, катамнестичні, імунологічні, імуноцитохімічні, інструментальні та статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. З нових позицій автором оцінені фактори ризику формування симптомокомплексу НДСТ у дітей, вперше виявлено, що загрозливими чинниками розвитку НДСТ, крім обтяженого сімейного анамнезу, є шкідливі звички батьків, короткий термін грудного вигодовування та відсутність профілактичного призначення вітаміну D₃ дитині після 1 року.

Вперше розроблені прогностичні критерії та створена математична модель розвитку рекурентних респіраторних захворювань у дітей з НДСТ.

Вперше визначені особливості місцевого клітинного імунітету та локального цитокінового статусу у дітей з НДСТ, виявлена залежність розвитку рекурентних респіраторних захворювань від їх співвідношень з показниками місцевого гуморального імунітету.

Вперше оцінений стан місцевого імунітету після вакцинації проти *S.pneumoniae* у дітей з НДСТ, за коефіцієнтом ефективності (КЕ) та інфекційним індексом (ІІ) проаналізована клінічна ефективність вакцинації в залежності від наявності НДСТ та отримання профілактичних доз вітаміну D₃, виявлені провідні чинники її недостатньої ефективності у дітей з НДСТ.

Науково обґрунтована необхідність додаткової корекції неспецифічного місцевого імунітету у дітей з НДСТ як один із заходів профілактики рекурентних респіраторних захворювань.

Практичне значення отриманих результатів. Використання запропонованої математичної моделі з розрахунком загального ризику розвитку рекурентних захворювань у дітей дозволить відокремити групу дітей з НДСТ з підвищеним

ризиком повторних ГРЗ, яким необхідно проводити профілактичні заходи, в тому числі вакцинацію проти *S.pneumoniae*.

Виділені найбільш значущі щодо розвитку рекурентних захворювань показники місцевого імунітету у дітей з НДСТ (співвідношення IgG/IgA в слині та кластерів диференціювання (CD)68/CD16 на імунокомпетентних клітинах зішкрябів з піднебінних мигдаликів), які завдяки доступності і неінвазивності метода дослідження можуть бути рекомендовані в практику охорони здоров'я для його рутинної оцінки.

Результати проведеного дослідження місцевого імунітету обґрунтовують доцільність додаткової його корекції у дітей з НДСТ, що надасть змогу підвищити ефективність вакцинопрофілактики рекурентних респіраторних захворювань. Удосконалення системи профілактики сприятиме зменшенню частоти загальної захворюваності на ГРЗ у дітей з НДСТ та оптимізації соціалізації дитини, що матиме суттєву економічну перевагу.

Впровадження результатів роботи в практику. Результати дослідження впроваджені в практику роботи дитячих поліклінік ТОВ «ДМЦ «Добробут» м. Києва; медичного центру №2 ТОВ «ІСІДА-IVF» м. Києва; ПП «Клініка Медіком» м. Києва; КНП ЦПМСД №1 Оболонського району, філія №3 м. Києва; Кіровоградської обласної клінічної лікарні, пульмонологічного відділення; МЦ «Васеда» м. Вишневе; Броварського міського центру первинної медико-санітарної допомоги, амбулаторія №2; Маріупольського територіального медичного об'єднання здоров'я дитини та жінки; ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України» м. Харків; КУ Сумської обласної дитячої клінічної лікарні, відділення кардіоревматології, м. Суми; педіатричного відділення Чернігівської обласної дитячої лікарні.

Особистий внесок здобувача. Здобувачем особисто сформульовано мету та завдання дослідження, розроблено його дизайн, проведено аналіз присвяченої проблемі літератури. Пошукачем вченого ступеня самостійно проведений клініко-статистичний аналіз медичної документації, відбір та клінічні спостереження дітей в умовах поліклініки, власноруч здійснений забір матеріалу для морфологічних, імуноцитохімічних, імуноферментних досліджень.

Автором особисто із застосуванням сучасних комп'ютерних програм, проведена статистична обробка та оцінка отриманих результатів, їх узагальнення, написані всі розділи роботи, сформульовані основні положення та висновки, розроблені практичні рекомендації, підготовлені матеріали для публікацій, акти впровадження, написаний деклараційний патент на корисну модель.

Апробація результатів дисертації. Основні ідеї та результати дослідження висвітлені у доповідях на всеукраїнських і міжнародних конференціях: науково-практичній конференції «Актуальні питання клінічної, соціальної педіатрії та дитячої неврології» (м. Київ, 17-18 березня 2016 р.), V Ювілейному міжнародному медичному конгресі «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України» (м. Київ, 19-21 квітня 2016 р.), XIII з'їзді педіатрів України «Актуальні проблеми педіатрії» (м. Київ, 11-13 жовтня 2016 р.), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання діагностики і лікування алергічних хвороб та аутоімунних станів у дітей» (м. Київ, 16-17 березня

2017 р.), на XI Національному медичному конгресі з міжнародною участю «Людина та ліки» (м. Київ, 28-29 березня 2018 р.), круглому столі «Застосування вітаміну Д в медицині дитинства» в межах Міжнародного медичного форуму «Інновації в медицині – здоров'я нації» та VIII міжнародного медичного конгресу «Впровадження сучасної медичної науки у практику охорони здоров'я» (м. Київ, 2019).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 8 друкованих наукових робіт, із них 6 статей у фахових журналах.

Обсяг і структура дисертації. Дисертацію викладено на 189 сторінках. Робота складається з переліку умовних скорочень, вступу, аналітичного огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку використаної літератури, що включає 255 джерел і займає 24 сторінки. Роботу ілюстровано 15 таблицями і 29 рисунками, з них 3 повністю займають площу 4 сторінок. Дисертація містить 3 додатки, які займають 4 сторінки.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Об'єкт та методи дослідження. Програма дослідження була розроблена, виходячи з поставленої мети та завдань із використанням системного підходу та комплексу досліджень, які проведені з урахуванням основних положень належної наукової практики і Гельсінської декларації з біоетики, прийнятою Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації (1964-2000 рр.). Дослідження виконувалося після одержання позитивного висновку біоетичної комісії ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» за умови отримання інформованої згоди від батьків обстежених дітей.

Відповідно до основних задач дослідження, робота розподілена на три етапи. На I етапі роботи проведений ретроспективний аналіз амбулаторних карток 138 дітей 1-10 р., які спостерігали в ТОВ «ДМЦ «Добробут» м. Києва у 2014-2018 рр. Для уточнення наявності НДСТ в обстежених дітей використовували скринінг-діагностику за Т. Мілковською-Дімітровою і А. Каркашевим з доповненням Т.І. Кадуриної. В подальшому діти розподілялись на дві групи порівняння: з клінічними проявами НДСТ (n=79) та без клінічних ознак НДСТ (n=59).

Аналізувались дані їх комплексного клінічного обстеження за участю педіатра, кардіолога, ортопеда, отоларинголога, офтальмолога та інших вузьких спеціалістів та дані їх лабораторного обстеження (загальний аналіз крові, сечі, біохімічне дослідження крові, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини та серця, ЕКГ, результати бактеріологічного дослідження мазків з мигдаликів та носової порожнини за загальноприйнятими методиками). Шляхом статистичної обробки даних клінічного обстеження, анамнезу та оцінки захворюваності на ГРЗ протягом останнього року серед груп дітей з- та без клінічних ознак НДСТ виділені підгрупи з рекурентними респіраторними захворюваннями та розроблена математична модель прогнозування їх розвитку.

На II етапі роботи проведено поглиблене дослідження стану місцевого гуморального імунітету та цитокінового статусу у 53 дітей (26 дітей з- та 27 дітей без клінічних проявів НДСТ): в змішаній слині визначали рівні загального IgA, IgG,

ІЛ-4, ІЛ-10, γ -інтерферону методом імуноферментного аналізу (ІФА) (ЗАТ «Вектор-Бест», Росія), компоненту комплементу С3 за кількісним твердофазовим конкурентним методом ІФА AssayMax (DIACLONE, Франція) в ТОВ «МЛ «Діла» м. Київ (ліцензія МОЗ України Серія МЗ №013358 від 23.02.2017р.). Слину збирали без попередньої стимуляції вранці натще. Діти з наявністю запальних уражень ротової порожнини та в періоді загострення тонзиліту виключались з даного фрагменту дослідження. Додатково у 47 дітей (21 дитина з- та 26 дітей без клінічних ознак НДСТ) для оцінки стану місцевого клітинного імунітету проведено імуноцитохімічне та морфологічне дослідження експресії IgA, IgE, CD68, CD16 на імунокомпетентних клітинах в мазках зішкрябів з піднебінних мигдаликів непрямим стрептавідин-пероксидазним методом у лабораторії патоморфології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені О.М.Лук'янової НАМН України». Експресія IgE та IgA оцінювалась на клітинах багатошарового плоского епітелію; експресія CD68 та CD16 – на клітинах лімфоїдного ряду, нейтрофілах, макрофагах, підрахунок проводили в 5-ти полях зору (мікроскоп «Olympus BX-51», Японія; збільшення 400). За статевим, віковим розподілом та даними анамнезу групи дітей, яким було проведено поглиблене імунологічне обстеження були зіставні між собою.

На III етапі дослідження 58 дітей (29 дітей з НДСТ, 29 дітей без НДСТ) з високим ризиком розвитку рекурентних ГРЗ були повністю вакциновані зареєстрованими в Україні кон'югованими вакцинами «Превенар-13» (Ваєт Фармачеутикалс, Велика Британія) або «Синфлорікс» (ГлаксоСмітКляйн, Бельгія). Щеплення проводилось в період відсутності ГРЗ та загострень хронічних захворювань при наявності письмової згоди батьків. Аналіз ефективності вакцинації проти *S.pneumoniae* проводився за оцінкою КЕ вакцинації (питома вага ефективно щеплених осіб), динамікою ІІ (співвідношення суми всіх випадків захворюваності протягом року до віку дитини) протягом останнього року до вакцинації та наступного року після вакцинації. Проаналізована ефективність вакцинації залежно від визначених на 1-му етапі роботи несприятливих факторів анамнезу (в т.ч. призначення профілактичних курсів (2000 МО протягом 2 міс.) препаратів вітаміну D₃ в рік вакцинації) та оцінені в динаміці значущі показники місцевого імунітету.

Статистична обробка отриманих результатів проведена шляхом створення бази даних за допомогою комп'ютерного пакету програм Microsoft Excel з використанням методів кореляційного, рангового кореляційного аналізу, багатовимірного статистичного аналізу. Для формування груп ризику використовувався факторний аналіз. Достовірність різниць середніх показників абсолютних і відносних величин оцінювали за t-критерієм Ст'юдента. Різницю між порівняльними величинами вважали достовірною при $p < 0,05$. Для виявлення прогностично значимих для розвитку симптомокомплексу НДСТ та рекурентних ГРЗ у дітей з НДСТ параметрів та їх кількісної оцінки проведений вірогідний аналіз Вальда з розрахунком показників відносного ризику [відношення шансів (OR) з 95 % довірчим інтервалом (ДІ), прогностичних коефіцієнтів (ПК) та коефіцієнтів інформативності (КІ)] для досліджуваних ознак.

Математична модель значення окремих факторів ризику в прогнозуванні розвитку рекурентних ГРЗ розроблена за даними багатфакторного регресійного та

лінійного дискримінантного аналізу, які реалізовані у пакеті статистичного аналізу SPSS v.13.00. Апробація прогностичної моделі і оцінка її прогностичної ефективності базувалась на визначенні її чутливості та специфічності.

Результати дослідження та їх обговорення. За даними проведеного дослідження серед всіх 138 обстежених дітей ознаки НДСТ відмічені у 57,25 % дітей. Серед клінічних ознак НДСТ найчастішими були мікроаномалії серця (75,95 %), плоскостопість (65,82 %), аномалія форми жовчного міхура (45,57 %), деформація грудної клітини (30,38 %), кінцівок (31,65 %), кили (20,25 %), гіпермобільність суглобів (17,7 %). У 65,82 % обстежених спостерігалось поєднання деформацій опорно-рухового апарату зі змінами внутрішніх органів. Загалом, прояви НДСТ серед обстежених дітей вкладалися в легкий ступінь (89,9 % дітей з НДСТ). Найбільшу частку (56,34 %) серед них склали діти віком 4-6 р. Проте, кількість дітей з клінічними ознаками НДСТ зростала з віком ($P=0,000$). Це може пояснюватися особливостями звернення пацієнтів у зв'язку з розвитком диспластикоасоційованих патологій або несприятливим впливом на структуроутворюючі процеси в сполучній тканині чинників зовнішнього середовища. Оскільки причини формування симптомокомплексу НДСТ пов'язані не тільки з наявністю успадкованих генетичних дефектів, але й з появою спорадичних мутацій або порушеннями позаклітинного дозрівання компонентів сполучної тканини внаслідок впливу на організм вагітної або дитини чинників зовнішнього середовища, проаналізовані фактори, які могли сприяти розвитку клінічних проявів НДСТ в обстежених дітей.

Проведений ретроспективний аналіз не виявив залежності наявності симптомокомплексу НДСТ від місця проживання дитини (місто чи сільська місцевість), алергологічного анамнезу, соціальної активності дитини, кількості дітей в сім'ї, проте виявив низку значущих для розвитку НДСТ факторів. Частіше клінічні прояви НДСТ мали діти, в яких перинатальний анамнез був ускладнений внутрішньоутробними інфекціями, плацентарною дисфункцією або загрозою передчасних пологів (31,98 % у дітей з НДСТ, 22,02 % у дітей без НДСТ); в родині яких відмічались важкі хвороби серцево-судинної системи, патологія опорно-рухового апарату та захворювання, які потенційно обумовлені порушенням структури сполучної тканини (звичні кили, артроз, вроджений полікістоз яєчників, варикозна хвороба вен, птоз внутрішніх органів, міопія, астигматизм, тощо) (85,71 % та 14,29 % відповідно ($p<0,05$)); батьки яких палили тютюнові вироби (93,33 % та 6,67 % відповідно ($p<0,05$)); НДСТ частіше спостережена у дітей, які нетривало (менше 6 міс.) природно вигодовувались (44,3 % та 16,95 % відповідно ($p<0,05$)). Найбільш цікавим був спостережений розвиток фенокопій НДСТ у дітей, котрі отримували профілактичні дози вітаміну D₃ тільки до 1 р. (65,79 % випадків, серед дітей, які отримували до 1 р., 46,77 % серед дітей, які отримували на 1-му, 2-му та 3-му році життя) [$P=0,025$, $OR=2,19$ (95 % ДІ:1,04-4,62)]. Чим більше у дитини відмічалось зазначених факторів ризику розвитку НДСТ, тим вірогідніше у неї розвивались та раніше виявлялись симптоми дисплазії сполучної тканини (рис. 1).

Аналіз даних загальноклінічних досліджень (загального аналізу крові, сечі, біохімічного аналізу крові) не виявив відмінностей у групах порівняння, оскільки в

дослідження не включались діти з хронічними або гострими запальними захворюваннями.

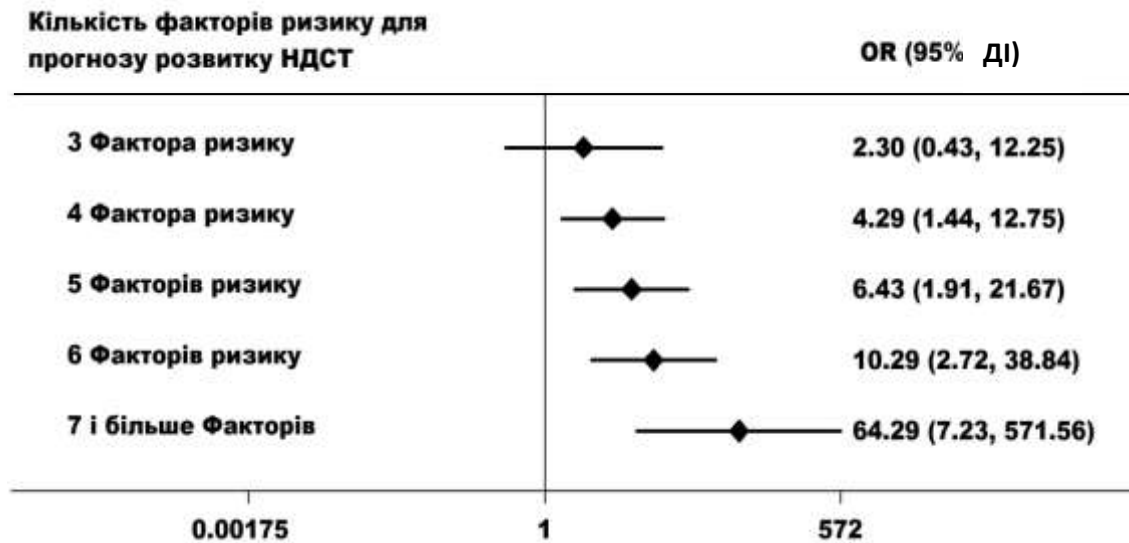


Рис. 1. Прогностична оцінка ризику формування НДСТ при наявності відповідної кількості факторів ризику

Під час клінічного огляду у 75,95 % дітей з НДСТ та у 42,37 % дітей без НДСТ спостерігалася фізіологічна гіперплазія мигдаликів та аденоїдів. Функціональні шуми серця зареєстровані у 75,95 % дітей з НДСТ та у 25,42 % дітей без НДСТ. Зміни електрокардіограми у групах порівняння (незначні метаболічні зміни міокарду, синусова браді- та тахіаритмія, порушення провідності) виявлені в більшості при НДСТ (40,51 %). Дисфункції біліарної системи та шлунково-кишкового тракту у дітей з НДСТ та без НДСТ були співставні у групах порівняння, крім схильності до закрепів, яка частіше (25,52 %) відзначався у дітей з НДСТ (16,95 % у дітей без НДСТ, $p < 0,1$). Виявлені зміни з боку кишківника обстежених дітей можуть бути пов'язані з порушенням евакуаторної функції кишківника, яка притаманна НДСТ.

Аналіз даних бактеріологічного дослідження мазків з носоглотки та мигдаликів показав, що у дітей з НДСТ загалом спостерігалась вірогідно ($p < 0,05$) більша частота (85 % проти 58 % у дітей без НДСТ) виявлення та більша кількість виявлених мікроорганізмів.

Аналіз захворюваності дітей на ГРЗ виявив, що загалом діти з НДСТ хворіли на ГРЗ $7,93 \pm 0,36$ разів на рік, що було вірогідно частіше ($p < 0,05$), ніж частота ГРЗ у дітей без клінічних ознак НДСТ ($5,49 \pm 0,35$ разів на рік), що ймовірно пояснюється бронхолегеневими змінами (опірна та дренажна функція дихальних шляхів) та/або змінами місцевої імунної відповіді слизових оболонок. Зазначене дозволяє розглядати наявність НДСТ як незалежний фактор формування рекурентної респіраторної патології [$Pr = 0,009$, $OR = 2,54$ (95 % ДІ: 1,26-5,11)].

Найвища частота захворюваності серед дітей з НДСТ спостерігалась у групі дітей 4-6 р. (37,5 % дітей з рекурентними респіраторними захворюваннями) ($Pr = 0,010$), що могло бути пов'язане зі зростанням соціальної активності дітей у цьому віці. Відмічалась дещо більша частота реєстрації ринофарингітів (60,4 %),

середніх та секреторних отитів (15,01 %) у дітей з НДСТ в порівнянні з дітьми без НДСТ (53,12 % та 13,19 % відповідно).

Проаналізовані анамнестичні чинники у дітей, які мали клінічні прояви НДСТ для визначення їх значущості у формуванні рекурентних респіраторних захворювань. В анамнезі дітей з рекурентними ГРЗ відмічена коротка тривалість грудного вигодовування (менше 6 міс. у 45,16 % дітей з НДСТ, 27,5 % – без НДСТ ($p < 0,1$)), виявлення в бактеріологічних дослідженнях мазків мигдаликів та носових ходів *S.pneumoniae* та/чи *S.aureus* (46,77 % дітей з рекурентними ГРЗ з ознаками НДСТ, 62,5 % у дітей без НДСТ), була відсутня вакцинація проти *S.pneumoniae* (у 74,19 % дітей з НДСТ, 85 % – без НДСТ), батьки палили тютюнові вироби (14,52 % у дітей з НДСТ, 5 % у дітей без НДСТ). Діти, які відвідували загальноосвітні заклади хворіли частіше (75,81 % за наявності НДСТ та 50 % за відсутності НДСТ), ніж діти, які перебували вдома (24,19 % та 50 % відповідно) ($p < 0,05$).

Проведений математичний аналіз показав, що підвищують вірогідність розвитку частих ГРЗ у дитини наявність алергічних захворювань (поліноз, інсектна алергія, атопічний дерматит, бронхіальна астма) [$Pr=0,001$, $OR=3,44$ (95 %, ДІ: 1,68-7,02)], $KI=1,8$; виявлення в бактеріологічних дослідженнях мазків з носоглотки *S.pneumoniae* [$Pr=0,017$, $OR=3,39$ (95 % ДІ: 1,12-1,23)] та/або *S.aureus* [$Pr=0,000$, $OR=5,5$ (95 % ДІ: 2,12-15,98)], $KI=1,4$ та $KI=2,2$ відповідно; ускладнений сімейний анамнез [$Pr=0,034$, $OR=3,28$ (95 % ДІ: 0,98-14,13)], $KI=1,3$; відсутність вакцинації від *S.pneumoniae* [$Pr=0,000$, $OR=3,48$ (95 % ДІ: 1,70-7,11)], $KI=1,8$; тютюнопаління батьків [$Pr=0,026$, $OR=4,92$ (95 % ДІ: 1,04-46,34)], $KI=1,4$; соціальна активність дитини [$Pr=0,0001$, $OR=1,83$ (95 % ДІ: 0,82-4,23)], $KI=2,3$; короткий термін грудного вигодовування [$Pr=0,010$, $OR=2,77$ (95 % ДІ: 1,18-6,78)], $KI=1,5$.

Отримані дані дозволили розробити прогностичну модель ризику розвитку рекурентних респіраторних захворювань у дітей з НДСТ (представлена у практичних рекомендаціях).

Серед усіх обстежених дітей до групи ризику рекурентних ГРЗ належало 35,5 % дітей, серед яких діти з НДСТ становили 71,43 % ($p < 0,05$). Використання розробленої математичної моделі прогнозування з урахуванням підтвердило, що збільшення кількості зазначених факторів ризику призводить до зростання частоти захворювань на ГРЗ та частки дітей з високою захворюваністю (більше 5 епізодів на рік). Найбільш несприятливим пороговим рівнем, який характеризує суттєве зростання частоти ГРЗ було виявлення у дитини водночас більше 6 факторів ризику (рис. 2).

У дітей з наявністю НДСТ ризик розвитку рекурентних ГРЗ становив $3,43 \pm 1,04$ балів, тоді як у дітей без клінічних ознак НДСТ він був вірогідно ($p < 0,05$) меншим ($-2,65 \pm 1,22$ балів). У групі обстежених з рекурентними респіраторними захворюваннями прогностичний коефіцієнт при наявності у дитини клінічних проявів НДСТ також був вірогідно ($p < 0,05$) більшим ($5,1 \pm 1,18$), ніж при їх відсутності ($-0,92 \pm 1,27$).

Для виявлення причин підвищеної захворюваності дітей з НДСТ проведений аналіз показників місцевого імунітету у дітей з НДСТ, який показав відмінність у групах спостереження вмісту окремих речовин в слині (табл. 1).

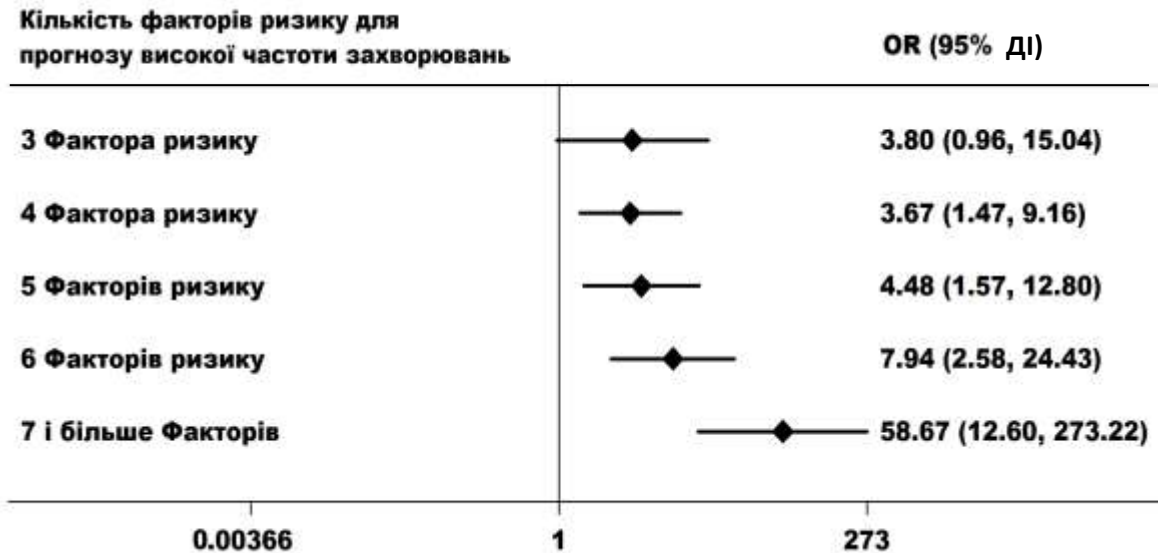


Рис. 2. Прогностична оцінка ризику високої частоти захворювань при наявності відповідної кількості факторів ризику.

В обстежених дітей з НДСТ відмічені більш низькі рівні ІЛ-4, ІЛ-10, компоненту комплементу С3, ІgА, та вірогідно більш високий вміст ІgG в слині.

Таблиця 1

Окремі показники місцевого гуморального імунітету та вміст провідних цитокінів в слині дітей з НДСТ

М±m

Показник	Значення показника в групі дітей	
	з НДСТ (n=26)	без НДСТ (n=27)
ІЛ-4, пг/мл	0,43±0,04*	0,58±0,06
ІЛ-10, пг/мл	7,21±2,25	9,82±2,66
ІgА, МО/мл	10,85±1,28	15,87±2,53
ІgG, МО/мл	132,43±17,67**	97,29±10,78
γ-інтерферон, пг/мл	5,00±0,01	4,77±0,23
С3-компонент системи комплементу, мкг/мл	2,34±0,53*	6,03±0,25
ІЛ-10/ІЛ-4	24,83±9,27	21,81±4,83
ІЛ-4/ІgА, пг/МО	0,53±0,01*	0,14±0,04
ІЛ-10/γ-інтерферон	1,44±0,45	2,09±0,41
ІЛ-10/(ІgА+ІgG), пг/МО	0,21±0,12	0,27±0,08
ІgG/ІgА	13,41±1,53*	6,02±2,14

Примітки: * – різниця вірогідна у порівнянні з дітьми без НДСТ (p<0,05); ** – різниця вірогідна у порівнянні з дітьми без НДСТ (p<0,1).

При аналізі стану місцевого імунітету в залежності від віку дитини було виявлене зростання вмісту загального ІgG в слині з віком дитини (ІgG у дітей з НДСТ 1-3 р. дорівнював 39,54±50,74 МО/мл, у дітей без НДСТ 81,72±36,04 МО/мл; в 4-6 р. ІgG в слині сягав 139,97±32,08 МО/мл та 107,56±50,68 МО/мл відповідно,

в 7-10 р. IgG слини відповідав $148,09 \pm 29,30$ МО/мл при наявності ознак НДСТ у дитини та $149,50 \pm 104,55$ МО/мл – у дітей без НДСТ). У дітей з НДСТ відмічена тенденція до фізіологічного зростання з віком і вмісту загального IgA в слині (від $6,48 \pm 5,79$ МО/мл у віці 1-3 р. до $12,73 \pm 1,92$ МО/мл у дітей 7-10 р.), який не досягав рівня загального IgA у дітей без НДСТ (від $16,79 \pm 8,50$ МО/мл до $18,25 \pm 10,02$ МО/мл у дітей 4-6 р. відповідно).

С3 компонент комплементу у віковій групі дітей 1-3 р. становив при наявності НДСТ $4,46 \pm 2,93$ мкг/мл та $6,19 \pm 3,2$ мкг/мл за її відсутності; тоді як у дітей 4-6 р. С3 був меншим ($1,91 \pm 0,92$ мкг/мл) в випадках з клінічними ознаками НДСТ та дещо зростав $7,51 \pm 4,75$ мкг/мл у дітей без проявів НДСТ; у дітей 7-10 р. спостерігалось зменшення показнику в обох групах, але у дітей з НДСТ $2,15 \pm 0,78$ мкг/мл був більш високим ніж у дітей без НДСТ $1,54 \pm 9,27$ мкг/мл.

Показники вмісту γ -інтерферону в слині дітей різного віку з- та без НДСТ не мали суттєвих відмінностей. Аналіз результатів дослідження інших цитокінів в слині обстежених дітей свідчив про більш високий вміст ІЛ-4 ($0,5 \pm 0,17$ пг/мл проти $0,49 \pm 0,19$ пг/л у дітей без НДСТ у 1-3 р.) та ІЛ-10 ($19,59 \pm 0,19$ пг/мл проти $11,79 \pm 4,11$ пг/мл у дітей без НДСТ 1-3 р.) у дітей з НДСТ молодшого віку та недостатнє зростання ІЛ-10 у дітей 4-6 р. ($4,47 \pm 3,92$ пг/л проти $6,61 \pm 5,58$ пг/л у дітей без НДСТ), саме тоді, коли діти починають більш активне соціальне життя, яке потребує напруження місцевого імунітету.

Проведений кореляційний аналіз виявив взаємозв'язок між захворюваністю дітей на ГРЗ та основними показниками місцевого гуморального імунітету. Збільшення частоти епізодів респіраторних захворювань у дітей без НДСТ було обумовлене зменшенням вмісту ІЛ-10 ($r=-0,59$), С3-компоненту комплементу ($r=-0,55$), загального IgA ($r=-0,63$) в слині, ІЛ-10/ІЛ-4 ($r=-0,56$), ІЛ-10/ γ -інтерферон ($r=-0,55$), та збільшенням співвідношення IgG/IgA ($r=0,53$). Проте у дітей з НДСТ ці кореляційні показники не були значущими (з ІЛ-10 $r=0,07$; з С3 $r=-0,11$; з IgA $r=0,26$; з ІЛ-10/ІЛ-4 $r=0,05$; з ІЛ-10/ γ -інтерферон $r=0,07$; з IgG/IgA $r=-0,1$), це свідчило, що у дітей з НДСТ на загальну захворюваність впливали не лише показники імунної відповіді, але й інші чинники: порушення дренажної функції респіраторних органів, м'язова слабкість, метаболічні зміни, тощо.

Вивчення співдружньо функціонуючих показників місцевої клітинної імунної відповіді у дітей з НДСТ показало, що експресія IgA на клітинах багатошарового плоского епітелію піднебінних мигдаликів у них була помірною ($1,25 \pm 0,22$ балів) і вірогідно ($p \leq 0,05$) меншою, ніж за відсутності НДСТ ($2,20 \pm 0,30$ балів). Найменша експресія ($1,2 \pm 0,21$ балів) була виявлена у дітей молодшого віку з НДСТ. Але аналіз показників експресії IgE показав, що у дітей з НДСТ вона була вірогідно ($p \leq 0,05$) сильніше ($2,02 \pm 0,18$ балів), ніж у дітей без НДСТ ($0,36 \pm 0,05$ бали). У дітей з НДСТ виявлено пряму залежність ступеню експресії IgE на клітинах багатошарового плоского епітелію мигдаликів від рівня IgG ($r=0,66$) в змішаній слині, чого не спостерігалось у групі дітей без клінічних проявів НДСТ. Можливо припустити, що зменшення протиінфекційної відповіді у дітей з НДСТ сприяє розвитку сенсibiliзації організму природними інфекційними антигенами та алергенами, збільшує ризик розвитку алергічної патології, клінічні прояви якої хибно трактуються в таких випадках як рекурентні інфекційні захворювання.

Зміни ступеню експресії костимуляторних молекул IgA та IgE на імунокомпетентних клітинах слизових оболонок дітей з НДСТ призводить до недостатнього синтезу специфічних імуноглобулінів, що може сприяти послабленню елімінації патогенів з крипт мигдаликів та хронізації запальних процесів в носоглотці. Виявлене зростання експресії IgA в зішкрябах на піднебінних мигдаликах при більшій захворюваності дітей на ГРЗ ($r=0,56$).

Ранговий кореляційний аналіз довів наявність щільних зв'язків між рівнем експресії IgA на імунокомпетентних клітинах мигдаликів та вмістом IgG в слині ($r=0,50$), його зворотній зв'язок із співвідношенням ІЛ-10/(IgA+IgG в г/л) ($r=-0,86$), ІЛ-10/ІЛ-4 ($r=-0,53$), ІЛ-10/IFN- γ ($r=-0,83$), вмістом ІЛ-4 ($r=-0,84$) та ІЛ-10 в слині ($r=-0,83$), що підтверджує компенсаторну роль ІЛ-10 та ІЛ-4 в імунній відповіді: надмірна продукція ІЛ-10 та ІЛ-4 за принципом негативного зворотного зв'язку здатна обмежувати активацію В-лімфоцитів, продукцію імуноглобулінів та їх взаємодію з рецепторами, що необхідно для припинення запального процесу.

Підвищення вмісту компоненту комплементу С3 в слині також призводить до зменшення експресії IgA на імунокомпетентних клітинах мигдаликів ($r=-0,61$) у дітей з НДСТ, що відображає іншу важливу роль механізмів неспецифічного імунного захисту: зростання опсонізації і фагоцитозу патогенів має здатність компенсувати недостатню ефективність специфічної місцевої імунної відповіді.

Проведені імуноцитохімічні дослідження мазків зішкрябів з піднебінних мигдаликів виявили більшу виразність експресії CD68 на імунокомпетентних клітинах мигдаликів у дітей без НДСТ, яка відмічалась на лімфоцитах, нейтрофілах і макрофагах і становила в середньому $22,35 \pm 0,07$ бали, що було вірогідно ($p \leq 0,05$) більше, ніж у дітей з клінічними проявами НДСТ ($16,50 \pm 0,05$ балів). Оскільки костимуляторна молекула CD68 є маркером фагоцитуючих клітин, зниження рівня її експресії на імунокомпетентних клітинах у дітей з клінічними ознаками НДСТ може побічно свідчити про зниження їх фагоцитарних властивостей, послаблення здатності до виведення патогенів, що сприяє пригніченню резистентності дітей з НДСТ до ГРЗ. Відмічене і зниження рівня експресії CD16 в зішкрябах піднебінних мигдаликів у дітей з НДСТ ($6,60 \pm 0,03$ бали проти $10,04 \pm 0,03$ балів у дітей без клінічних ознак НДСТ). Пригнічення неспецифічної місцевої клітинної імунної відповіді (зменшення ступеню експресії CD16 та CD68 на імунокомпетентних клітинах) у дітей з НДСТ сприяє колонізації носоглотки патогенами, послабленню презентації антигенів та формуванню адекватної системної імунної відповіді.

Проведений кореляційно-регресійний аналіз виявив пряму залежність частоти ГРЗ від експресії CD68 у дітей з НДСТ ($r=0,43$) та без НДСТ ($r=0,58$), але протилежні тенденції спостерігались при аналізі виразності експресії CD16 у дітей з- ($r=0,86$) та без НДСТ ($r=-0,43$). Таким чином, визначення співвідношення CD68/CD16 (рис. 3), яке щільно корелювало із частотою захворюваності на ГРЗ у дітей з НДСТ ($r=0,87$), є більш показним для повсякденної клінічної практики.

Значення макрофагальної активації для посилення гуморальної імунної відповіді при НДСТ підтверджувалося кореляційними зв'язками між рівнем експресії CD68 та вмістом ІЛ-4 ($r=0,50$), співвідношеннями ІЛ-4/IgA ($r=0,63$), IgG/IgA ($r=0,58$). Активація нейтрофілів сприяла посиленню гуморального імунітету: коефіцієнт кореляції між рівнем експресії CD16 та вмістом IgG в слині

обстежених дітей сягав 0,57, між виразністю експресії CD16 та співвідношенням IgG/IgA ($r=0,51$). З іншого боку, прорив місцевого захисту і посилення системної гуморальної імунної відповіді пригнічувало активацію макрофагів мигдаликів (зворотній зв'язок між IgA та експресією CD-68 ($r=-0,62$) у дітей з НДСТ), і нейтрофілів (зворотній зв'язок між співвідношенням ІЛ-10/ІЛ-4 та експресією CD16 ($r=-0,50$) у дітей без НДСТ).

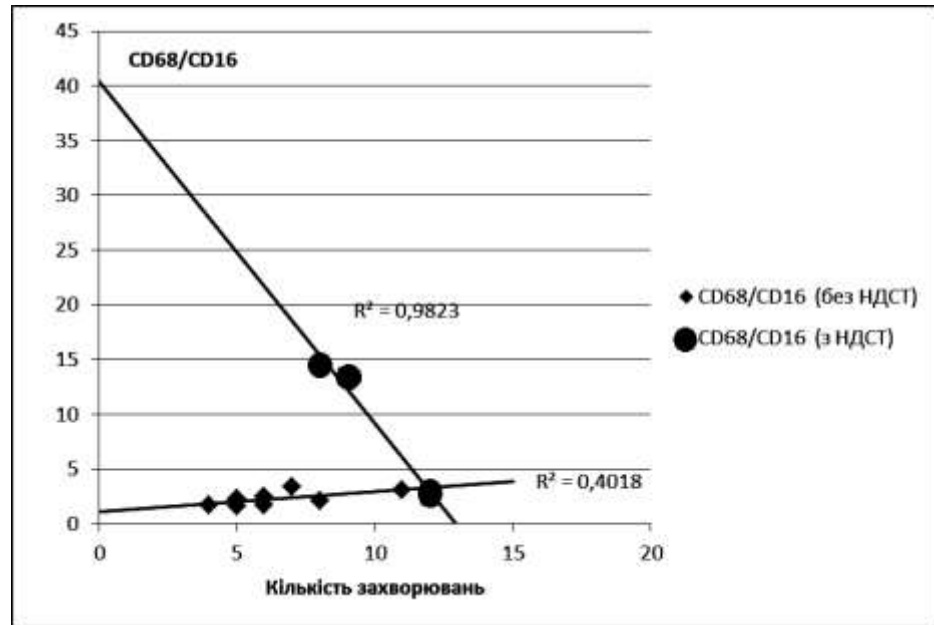


Рис. 3. Співвідношення CD68/CD16 у дітей з- та без НДСТ в залежності від кількості епізодів гострих респіраторних захворювань за рік

Проведений ранговий кореляційний аналіз у групі дітей без НДСТ виявив прямий зв'язок між рівнем експресії CD16 та вмістом компонента комплексу-С3 ($r=0,52$), загального IgA ($r=0,52$), співвідношеннями ІЛ-10/ІЛ-4 ($r=0,50$), ІЛ-10/ γ -інтерферон ($r=0,53$), та обернено-пропорційний зв'язок між рівнем експресії CD68 та ІЛ-10 ($r=-0,85$), вмістом загального IgA в слині ($r=-0,50$), співвідношеннями ІЛ-10/(IgA+IgG) ($r=-0,51$), ІЛ-10/IFN- γ ($r=-0,88$). Даних закономірностей не виявлено у дітей з клінічними ознаками НДСТ, що свідчило про порушення процесів міжклітинної взаємодії при НДСТ.

Для оцінки ефективності профілактики респіраторних захворювань проведена вакцинація проти *S.pneumoniae* дітей з високим ризиком рекурентних ГРЗ і проаналізована захворюваність на гостру респіраторну патологію протягом року до та після вакцинопрофілактики. Порівняльний аналіз зареєстрованих випадків ГРЗ (гострих середніх та секреторних отитів, аденоїдитів, бронхітів, ринофарингітів) в обох групах спостереження до- та після вакцинації показав достовірне зменшення кількості ГРЗ протягом наступного сезону (у 3,2 рази в групі дітей з клінічними ознаками НДСТ та у 4,2 рази у групі дітей без НДСТ), що опосередковано підтверджувало роль *S.pneumoniae* в етіології ГРЗ та їх ускладнень. Проте, навіть після вакцинопрофілактики, зберігалась вірогідна ($p<0,05$) різниця між загальною захворюваністю дітей з НДСТ (спостережене зниження кількості епізодів ГРЗ з $8,69\pm 0,30$ до $2,65\pm 0,11$ на рік) та без неї (з $6,27\pm 0,27$ до $1,48\pm 0,08$ на рік), що

свідчило про суттєвий вплив не лише специфічної імунної відповіді, але й неспецифічних чинників на сукупну захворюваність дітей на ГРЗ. І у групі дітей з НДСТ до вакцинації проти *S.pneumoniae* становив $1,35 \pm 0,19$, після вакцинації – $0,47 \pm 0,08$, тоді як у дітей без клінічних проявів НДСТ до вакцинації він дорівнював $1,63 \pm 0,26$, а після вакцинації – $0,48 \pm 0,15$ ($p < 0,05$). Загальна захворюваність на ГРЗ у дітей з НДСТ знижувалась у 1,3 рази в випадках, які супроводжувались призначенням вітаміну D₃, у порівнянні з дітьми з НДСТ, котрим він не призначався, у дітей без клінічних ознак НДСТ не залежала від його профілактичного призначення. У дітей, які приймали вітамін D₃, перебіг ГРЗ був менш тривалим та спостерігалася менша частота бактеріальних ускладнень.

Загальний КЕ вакцинації у дітей з НДСТ був меншим, ніж у дітей без НДСТ (69,8 % проти 82,85 %).

За даними бактеріологічних досліджень посівів із носоглотки *S.pneumoniae* після вакцинації виявлявся у 20,01 % дітей з НДСТ та у 18,7 % дітей без НДСТ.

За результатами ІФА після вакцинації у всіх групах дітей відмічена тенденція до зростання вмісту ІЛ-4 в слині (з $0,44 \pm 0,04$ пг/мл до $0,66 \pm 0,05$ пг/мл у дітей з НДСТ та з $0,52 \pm 0,07$ пг/мл до $0,66 \pm 0,04$ пг/мл у дітей без НДСТ). Посилення місцевої імунної відповіді після вакцинації дітей відбувалось в більшості за рахунок підвищення ІgА (до $10,04 \pm 1,21$ МО/мл у дітей з НДСТ та до $16,97 \pm 4,53$ МО/мл у дітей без НДСТ). Рівень ІgG в слині дітей з НДСТ після вакцинації ($131,73 \pm 17,62$ МО/мл) суттєво перевищував його вміст у слині дітей без НДСТ ($98,56 \pm 15,47$ МО/мл). Суттєвих змін вмісту ІЛ-10 в слині та ступеню експресії CD68, CD16 на імунокомпетентних клітинах в зішкрябах з піднебінних мигдаликів після вакцинації дітей проти *S.pneumoniae* не спостерігалось. Додавання вітаміну D₃ під час проведення вакцинації проти *S.pneumoniae* сприяло тенденції до зростання вмісту ІgG в слині обстежених дітей з НДСТ (на $3,9 \pm 1,05$ г/л), тоді як у дітей, які не приймали вітамін D₃ його вміст зменшувався (на $4,11 \pm 0,50$ г/л), але зміни показників ІgА, рівні ІЛ в слині та виразність експресії коstimуляторних молекул на імунокомпетентних клітинах мигдаликів обстежених дітей після вакцинації на тлі курсу профілактичного прийому вітаміну D₃ суттєво не змінювались та вірогідно не відрізнялись в групах порівняння. Впливу решти несприятливих щодо рекурентних ГРЗ чинників зовнішнього середовища (відвідування загальноосвітніх закладів, тютюнопаління батьків, місця проживання дитини, харчування дитини) на ефективність вакцинації також не відмічено.

Таким чином, зміни у стані місцевого імунітету у дітей з НДСТ сприяють більш частому розвитку інфекційного синдрому у вигляді рекурентних ГРЗ. Вакцинація проти *S.pneumoniae* є ефективним методом зниження захворюваності дітей на ГРЗ, але у дітей з НДСТ і після її проведення зберігаються порушення неспецифічного місцевого імунітету, які потребують проведення додаткової корекції для підвищення ефективності вакцинопрофілактики.

ВИСНОВКИ

1. Частота виявлення дітей з клінічними ознаками НДСТ, за даними різних авторів, коливається в широких межах (13-70 %). Діти з НДСТ частіше хворіють на гостру та хронічну соматичну патологію, у них виявлені зміни імунної відповіді у

вигляді недостатності макрофагально-моноцитарної ланки імунітету, зниження активності Т-лімфоцитів, дисбалансу синтезу IgA, IgM, IgG, та запізнення дозрівання місцевого імунітету. Проте під час аналізу літератури не знайдено даних щодо частоти ГРЗ у дітей з НДСТ та особливостей перебігу вакцинального процесу.

2. За даними проведеного дослідження ознаки НДСТ виявлені у 57,25 % дітей, серед яких найчастішими були мікроаномалії серця (75,95 %), плоскостопість (65,82 %), деформація грудної клітини (30,38 %), кінцівок (31,65 %), кили (20,25 %), гіпермобільність суглобів (17,7 %). У 65,82 % обстежених спостерігалось поєднання деформацій опорно-рухового апарату зі змінами внутрішніх органів, частка дітей з клінічними ознаками НДСТ зростала з віком ($P=0,0$). Загрозливими чинниками формування клінічних проявів НДСТ були обтяжений перинатальний анамнез (внутрішньоутробні інфекції, плацентарна дисфункція, загроза передчасних пологів) ($P=0,021, OR=2,53$), обтяжений сімейний анамнез (захворювання серцево-судинної системи, захворювання опорно-рухового апарату, диспластико-асоційована патологія) ($P=0,04, OR=5,51$), тютюнопаління батьків ($P=0,003, OR=12,49$), тривалість грудного вигодовування менше 6 міс. ($P=0,001, OR=3,89$) та відсутність профілактичного призначення вітаміну D₃ після 1 р. ($P=0,025, OR=2,19$).

3. Діти з НДСТ хворіли на ГРЗ в 1,45 разів частіше, ніж діти без клінічних ознак НДСТ ($P=0,009, OR=2,54$). Найвища частота захворюваності ($P=0,010$) спостережена в групі дітей 4-6 р. (37,5 % мали рекурентні ГРЗ). Крім наявності НДСТ, незалежними факторами підвищення захворюваності на ГРЗ були ускладнений сімейний анамнез ($P=0,034, OR=3,28$), короткий термін грудного вигодовування ($P=0,010, OR=2,77$), тютюнопаління батьків ($P=0,026, OR=4,92$), соціальна активність дитини ($P=0,0001, OR=1,83$), наявність у дитини алергічних захворювань ($P=0,001, OR=3,44$), виявлення в бактеріологічних посівах з носоглотки *S.pneumoniae* ($P=0,017, OR=3,39$) та/або *S.aureus* ($P=0,000, OR=5,5$), відсутність попередньої вакцинації від *S.pneumoniae* ($P=0,000, OR=3,48$).

4. Прогностична оцінка ризиків розвитку повторних ГРЗ показала, що діти з НДСТ мають у 2,54 рази більший ризик високої захворюваності і складають 71,43 % серед дітей з підвищеним ризиком розвитку рекурентних респіраторних захворювань.

5. У дітей з НДСТ виявлене пригнічення місцевої гуморальної імунної відповіді: вміст компоненту комплементу C3 ($2,34\pm 0,53$ мкг/мл) був вірогідно ($p\leq 0,05$) меншим, ніж у дітей без НДСТ ($6,0\pm 0,25$ мкг/мл), відмічено більш низькі рівні ІЛ-4, ІЛ-10 та загального IgA, при зростанні рівня IgG в порівнянні з дітьми без НДСТ ($132,43\pm 17,67$ МО/мл проти $97,29\pm 10,78$ МО/мл у дітей без НДСТ) ($p\leq 0,1$). Зазначені зміни сприяли підвищенню захворюваності на ГРЗ у дітей з НДСТ. Найбільш показною щодо прогнозування зростання захворюваності була оцінка вмісту в слині ІЛ-10 ($r=-0,59$), C3-компоненту комплементу ($r=-0,55$), загального IgA ($r=-0,63$), співвідношень ІЛ10/ІЛ4 ($r=-0,56$), ІЛ10/ γ -інтерферону ($r=-0,55$) та IgG/IgA ($r=0,53$).

6. При імуноцитохімічному дослідженні мазків зішкрябків зі слизової оболонки мигдаликів у дітей з НДСТ виявлене зниження показників експресії IgA, CD16 та CD68 на клітинах лімфоїдного ряду, нейтрофілах, макрофагах та більш високі показники експресії IgE на клітинах багатошарового плоского епітелію, ніж у

дітей без НДСТ. Виявлена їх взаємозалежність з показниками гуморальної імунної відповіді [найбільш показними з яких були кореляції між виразністю експресії IgA з вмістом ІЛ-4 ($r=-0,84$) та ІЛ-10 ($r=-0,83$) в слині, співвідношенням ІЛ-10/(IgA+IgG) ($r=-0,86$), ступенем експресії IgA та співвідношенням ІЛ-10/IFN- γ ($r=-0,83$), ІЛ-4/IgA ($r=0,63$), IgE на клітинах багатошарового плоского епітелію мигдаликів та IgG ($r=0,66$) в слині]. Отримані результати свідчили про порушення міжклітинної взаємодії під час місцевої імунної відповіді у дітей з НДСТ, що сприяло підвищенню ризику розвитку більш частих ГРЗ, який може бути оцінений за співвідношенням CD68/CD16 ($r=0,87$).

7. Вакцинація проти *S.pneumoniae* дітей з НДСТ сприяла зменшенню захворюваності у 3,2 рази, без НДСТ – у 4,2 рази ($p<0,05$), але не призводила до істотних змін показників місцевого імунітету. КЕ вакцинації у дітей з НДСТ (69,8 %) був меншим, ніж у дітей без НДСТ (82,85 %). Тому діти з виявленим підвищеним ризиком розвитку рекурентних респіраторних захворювань потребують корекції стану місцевого неспецифічного імунітету, в особливості за умов наявності клінічних ознак НДСТ.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Для впровадження в практику охорони здоров'я рекомендується:

1. З метою зменшення захворюваності, частоти розвитку ускладнень та тривалості ГРЗ у дітей рекомендоване визначення ступеню ризику їх розвитку за розрахунком прогностичних коефіцієнтів (ПК) (табл. 2).

Таблиця 2

Прогнозування розвитку рекурентних респіраторних захворювань у дітей

№	Фактори ризику	Відповідь	ПК (бали)
1.	Наявність ознак НДСТ	так	1,8
		ні	-2,2
2.	Наявність алергічних захворювань	так	2,6
		ні	-2,8
3.	Виявлення в бактеріологічних дослідженнях носоглотки <i>S.pneumoniae</i>	так	4,4
		ні	-0,9
4.	Виявлення в бактеріологічних дослідженнях носоглотки <i>S.aureus</i>	так	5,4
		ні	-2,0
5.	Ускладнений перебіг вагітності	так	-1,4
		ні	0,6
6.	Ускладнення пологів	так	-0,3
		ні	0,1
7.	Профілактичні щеплення за індивідуальним графіком	так	1,6
		ні	-2,7
8.	Вакцинована від <i>S.pneumoniae</i>	так	-3,0
		ні	2,4
9.	Дитина отримувала вітамін D тільки на 1-му році життя	так	0,8
		ні	-0,9

№	Фактори ризику	Відповідь	ПК (бали)
10.	Наявність шкідливих звичок у батьків	так	6,3
		ні	-0,6
11.	Грудне вигодовування тривало менше 6 міс.	так	3,1
		ні	-1,3
12.	В сімейному анамнезі є захворювання серцево-судинної системи, опорно-рухового апарату, диспластико-асоційована патологія (кили, варикозна хвороба вен, ураження хребта, птоз внутрішніх органів, міопія, астигматизм, тощо)	так	4,5
		ні	-0,7
13.	Відвідує дитячий заклад	так	3,3
		ні	-3,5
	Всього (ΣПК) балів	

Примітка. Загальна сума підраховується за формулою $\Sigma\text{ПК}=\text{ПК}1+\text{ПК}2+\dots+\text{ПК}13$, з урахуванням наявності (+) чи відсутності (-) зазначеного фактора у дитини.

Якщо отримана сума прогностичних коефіцієнтів менше (-12), то ризик розвитку у дитини рекурентних респіраторних захворювань відсутній. Якщо сума прогностичних коефіцієнтів від (-12) до (-4), то ризик низький. Якщо сума прогностичних коефіцієнтів від (-4) до (+4), то інформації для визначення належності дитини до групи ризику розвитку рекурентних ГРЗ недостатньо. Якщо сума прогностичних коефіцієнтів від (+4) до (+12), то ризик розвитку рекурентних ГРЗ підвищений, якщо більше (+12) – високий.

2. Дітям з підвищеним ризиком розвитку рекурентних респіраторних захворювань [ΣПК від (+4) до (+12)] доцільно додатково рекомендувати визначення ІЛ-4, ІЛ-10, ІgА, ІgG в слині, експресію CD16 та CD68 на імунокомпетентних клітинах піднебінних мигдаликів та обчислювати співвідношення ІЛ-4/ІЛ-10 та ІgG/ІgА, ІЛ-10/(ІgА+ ІgG), CD68/CD16 для уточнення стану місцевого імунітету.

3. Дітям з підвищеним [ΣПК від (+4) до (+12)] та високим [ΣПК більше (+12)] ризиком розвитку рекурентних респіраторних захворювань доцільно рекомендувати проведення додаткового щеплення проти *S.pneumoniae*.

4. Дітям з НДСТ з підвищеним ризиком розвитку рекурентних респіраторних захворювань [ΣПК від (+4) до (+12)] з виявленням змін у показниках місцевого імунітету (зменшенням вмісту ІЛ-10, С3-компоненту комплементу, загального ІgА в слині нижче референтних значень, коефіцієнтів ІЛ-10/ІЛ-4<16,9; ІЛ-10/γ-інтерферон<1,68; співвідношення CD68/CD16<0,22 та збільшенням співвідношення ІgG/ІgА>8,16) та дітям з високим ризиком [ΣПК більше (+12)] рекомендується розглянути поряд з вакцинопрофілактикою проведення додаткової корекції місцевого імунітету.

5. Для усунення умов для розвитку фенокопій НДСТ та зменшення ризику формування рекурентних респіраторних захворювань на тлі НДСТ всім дітям показане призначення профілактичних курсів вітаміну D₃ протягом перших років життя, своєчасне проведення профілактичних щеплень, санація хронічних вогнищ інфекції.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Ошлянська ОА, Вовк ВМ. Особливості захворюваності на гостру респіраторну патологію у дітей з недиференційованою дисплазією сполучної тканини. Перинатология и педиатрия. 2017;1(69):115-120. *(Особистий внесок – збір і узагальнення матеріалу, підготовка матеріалу до друку).*
2. Ошлянська ОА, Задорожна ТД, Пустовалова ОІ, Вовк ВМ. Деякі особливості місцевого клітинного імунітету у дітей з недиференційованою дисплазією сполучної тканини. Современная педиатрия. 2017;5(85):26-31. *(Особистий внесок – набір та аналіз матеріалу, підготовка статті до друку).*
3. Ошлянська ОА, Вовк ВМ. Особливості гуморального місцевого імунітету у дітей з недиференційованою дисплазією сполучної тканини. Перинатология и педиатрия. 2017;4(72):89-94. *(Особистий внесок – набір матеріалу, обробка статистичних даних, підготовка матеріалу до друку).*
4. Ошлянська ОА, Вовк ВМ. Особливості функціонування місцевого імунітету у дітей з недиференційованою дисплазією сполучної тканини. Український медичний часопис. 2018;2:2(124):23-26. *(Особистий внесок – збір матеріалу, обробка статистичних даних, наукова інтерпретація, підготовка матеріалу до друку).*
5. Ошлянська ОА, Вовк ВМ. Вплив вітаміну D3 на частоту гострих респіраторних захворювань у дітей з недиференційованою дисплазією сполучної тканини. Перинатология и педиатрия. 2018;2 (74):83-88. *(Особистий внесок – збір матеріалу, обробка статистичних даних, підготовка матеріалу до друку).*
6. Ошлянська ОА, Вовк ВМ. Что нужно делать, если у ребёнка болят ножки. Здоров'я України. 2017;3(42):5. *(Особистий внесок – збір та аналіз матеріалу, оформлення статті до друку).*
7. Ошлянська ОА, Вовк ВМ. Особливості імунної відповіді та імуноопосередкована патологія у дітей з дисплазією сполучної тканини. V Ювілейний міжнародний медичний конгрес «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України» (19-21 квітня. 2016; м. Київ). Тези конгресу. М. Київ. 2016. С. 88. *(Особистий внесок – збір матеріалу, статистична обробка матеріалу, аналіз одержаних результатів).*
8. Ошлянська ОА, Муквіч ОМ, Лавренчук ОВ, Вовк ВМ. Особливості захворюваності дітей з дисплазією сполучної тканини. XIII з'їзд педіатрів України «Актуальні проблеми педіатрії» (11-13 жовтня. 2016; м. Київ). Тези з'їзду. М. Київ. 2016. С. 82. *(Особистий внесок – аналіз та узагальнення результатів досліджень).*

АНОТАЦІЯ

Вовк В. М. Ефективність профілактики захворювань, що викликані *Streptococcus pneumoniae*, у дітей з недиференційованою дисплазією сполучної тканини. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття вченого ступеню кандидата медичних наук за фахом 14.01.10 – «Педіатрія». – Державна установа «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», Київ, 2019.

Дисертацію присвячено актуальній задачі педіатрії – підвищенню ефективності специфічної вакцинації від *Streptococcus pneumoniae*, у дітей з НДСТ на підставі поглибленого вивчення неспецифічного місцевого імунітету.

Проведений аналіз анамнестичних, клінічних, інструментальних, лабораторних досліджень визначив фактори ризику розвитку НДСТ та рекурентних респіраторних захворювань у дітей з- та без клінічних ознак НДСТ.

На основі результатів проведених досліджень доведено зміни місцевого гуморального і клітинного імунітету у дітей з НДСТ. Виявлено менший вміст ІЛ-4, ІЛ-10, секреторного ІgА, компоненту комплементу та більший рівень ІgG у слині дітей з НДСТ. Імуноцитохімічне та морфологічне дослідження мазків зішкрябів зі слизової оболонки мигдаликів, у дітей з НДСТ виявило зниження показників експресії ІgА, маркерів макрофагів CD16 та CD68, високі показники експресії ІgЕ. Показними щодо прогнозування розвитку рекурентних ГРЗ у дітей є співвідношення коефіцієнтів ІЛ10/ІЛ4, ІЛ10/γ-інтерферон, ІgG/ІgА, CD68/CD16.

Проведена оцінка ефективності специфічної вакцинації проти *Streptococcus pneumoniae* у дітей з- та без клінічних ознак НДСТ показала, що вакцинопрофілактика від *Streptococcus pneumoniae* є одним із найбільш ефективних методів профілактики рекурентних респіраторних захворювань та розвитку ускладнень під час їх перебігу.

Обґрунтована доцільність корекції неспецифічного місцевого імунітету у дітей з НДСТ, як захід первинної профілактики рекурентних ГРЗ.

Ключові слова: діти, недиференційована дисплазія сполучної тканини, місцевий гуморальний імунітет, місцевий клітинний імунітет, інтерлейкіни, *Streptococcus pneumoniae*, вакцинація, ефективність.

АННОТАЦІЯ

Вовк В. Н. Эффективность профилактики заболеваний, которые вызваны *Streptococcus pneumoniae*, у детей с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. – Квалификационная научная работа на правах рукописи.

Диссертация на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.10 – «Педиатрия». Государственное учреждение «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика А. Н. Лукьяновой НАМН Украины», Киев, 2019.

Диссертация посвящена актуальной задаче педиатрии – повышению эффективности специфической вакцинации против *Streptococcus pneumoniae* у детей с НДСТ, на основании углублённого изучения неспецифического местного иммунитета.

Комплексно обследовано 138 детей в возрасте от 1 до 10 лет. Среди них признаки НДСТ выявлены у 57,25 % детей.

В диссертации изучены анамнестические факторы, которые могут влиять на развитие НДСТ. Данные ретроспективного анализа показали, что угрожающими факторами по развитию НДСТ у детей были: осложнённый перинатальный анамнез, курение родителей, грудное вскармливание продолжительностью не более 6 месяцев, отсутствие профилактического приёма препаратов витамина D₃ после первого года жизни.

Определены статистически значимые комбинации факторов риска развития рекурентных респіраторных заболеваний у детей и разработаны математические модели прогноза.

Обоснована целесообразность иммунологического обследования местного иммунитета у детей.

Иммуноферментный анализ смешанной слюны показал изменения как местного гуморального так и клеточного иммунитета у детей с НДСТ. Выявлены иммунологические особенности местного гуморального иммунитета детей с НДСТ: более низкие показатели ИЛ-4, ИЛ-10, секреторного IgA, компонента комплемента С3, чем у детей без НДСТ, тогда как уровень IgG – более высокий.

Иммуноцитохимическое и морфологическое исследование мазков соскобов из слизистой поверхности небных миндалин, у детей с НДСТ показало снижение показателей экспрессии IgA, маркеров макрофагов CD16 та CD68, высокие показатели экспрессии IgE.

Повышенная частота заболеваемости ОРЗ у детей в исследовании была взаимосвязана с изменениями показателей соотношений ИЛ10/ИЛ4, ИЛ10/γ-интерферон, IgG/IgA, CD68/CD16.

Проведенная оценка эффективности специфической вакцинации против *Streptococcus pneumoniae* у детей с- и без клинических признаков НДСТ показала, что вакцинопрофилактика против *Streptococcus pneumoniae* является одним из наиболее эффективных методов профилактики развития рекуррентных респираторных заболеваний у детей, но дети с НДСТ имеют более низкий коэффициент эффективности вакцинации (69,8 % против 82,85 % соответственно).

Обосновано целесообразность коррекции неспецифического местного иммунитета у детей с НДСТ, как один из первичных этапов профилактики рекуррентных респираторных заболеваний.

Ключевые слова: дети, недифференцированная дисплазия соединительной ткани, местный гуморальный иммунитет, местный клеточный иммунитет, интерлейкины, *Streptococcus pneumoniae*, вакцинация, эффективность.

ANNOTATION

Vovk V. M. The effectiveness of disease prevention caused by *Streptococcus pneumoniae* among children with undifferentiated connective tissue dysplasia. – Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Thesis for the degree of a candidate of medical sciences in specialty 14.01.10 – «Pediatric». – The State Establishment «Institute of Pediatrics, Obstetrics and gynecology named after academician O. M. Lukyanovoi NAMS of Ukraine», Kyiv, 2019.

The dissertation is devoted to the actual problem of pediatrics – to increase the effectiveness of specific vaccination against *Streptococcus pneumoniae*, at children with undifferentiated dysplasia connective tissue (UDCT) on the basis of in-depth study of nonspecific local immunity.

Conducted analysis of anamnestic, clinical, instrumental, laboratory research has identified the risk factors for the development of UDCT and recurrent respiratory diseases at children with and without clinical signs DCT.

Based on the results of the conducted studies, local changes have been proved humoral and cellular immunity at children with UDCT. Less content found IL-4, IL-10, secretory IgA, complement component and higher IgG levels in the saliva of children with UDCT. Immunocytochemical and morphological study of smears scaffolds from the

mucous membranes of the tonsils, showed a decrease IgA expression markers, macrophage markers CD16 and CD68, high expressions of IgE at children with UDCT. Indicative about forecasting development recurrent respiratory diseases at children is the ratio of coefficients IL10/IL4, IL10/ γ -interferon, IgG/IgA, CD68/CD16.

Conducted analysis of anamnestic, clinical, instrumental, laboratory research has identified the risk factors for the development of UDCT and recurrent respiratory diseases at children with and without clinical signs UDCT.

An evaluation of the effectiveness of specific vaccination against *Streptococcus pneumoniae* at children with and without clinical signs of UDCT showed, that the vaccine prophylaxis from *Streptococcus pneumoniae* is one of the most effective methods of prevention of recurrent respiratory diseases and the development of complications during their course.

The expediency of correction of nonspecific local immunity by children with UDCT as a measure of primary prevention of recurrent respiratory diseases.

Key words: children, undifferentiated connective tissue dysplasia, local humoral immunity, local cellular immunity, interleukins, *Streptococcus pneumoniae*, vaccination, effectiveness.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ГРЗ	– гострі респіраторні захворювання
ДІ	– довірчий інтервал
ІІ	– інфекційний індекс
ІІІ	– інтерлейкін
ІФА	– імуноферментний аналіз
КЕ	– коефіцієнт ефективності
КІ	– коефіцієнт інформативності
НДСТ	– недиференційована дисплазія сполучної тканини
ПК	– прогностичний коефіцієнт
Σ ПК	– сума прогностичних коефіцієнтів
CD	– кластери диференціювання
Ig	– імуноглобулін
OR	– відношення шансів
p	– достовірність результатів дослідження
Pr	– ризик помилки
γ -інтерферон	– гамма-інтерферон