

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

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

Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису

ВОВК ВІКТОРІЯ МИКОЛАЇВНА

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

ДИСЕРТАЦІЯ

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

14.01.10 – педіатрія

Медицина

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ (В.М. Вовк)

Науковий керівник: Ошлянська Олена Анатоліївна, доктор медичних
наук

Київ – 2019

АНОТАЦІЯ

Вовк В.М. Ефективність профілактики захворювань, що викликані *Streptococcus pneumoniae*, у дітей з недиференційованою дисплазією сполучної тканини.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10 «Педіатрія» (14.01.00 – Клінічна медицина). - 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 недиференційованою дисплазією сполучної тканини (НДСТ).

В основу формування груп була покладена наявність чи відсутність у дітей ознак НДСТ. До основної групи було включено 79 дітей віком від 1 до 10 років з ознаками НДСТ. Групу порівняння склали 59 дітей від 1 до 10 років без ознак НДСТ. Серед обох груп було виділено групи дітей з рекурентними респіраторними захворюваннями.

Для вивчення стану місцевого імунітету 53 дітям було проведено імуноферментне дослідження змішаної слини (26 дітей з ознаками НДСТ та 27 дітей без ознак НДСТ) з визначенням показників гуморального (за показниками загального імуноглобуліну (Ig)A, IgG імунітету, неспецифічного (С3-компонент комплементу), місцевого цитокінового статусу (інтерлейкін (ІЛ)-4, ІЛ-10, гама (γ)-інтерферон). Для оцінки місцевого клітинного імунітету було проведено імуноцитохімічне та морфологічне дослідження клітинних популяцій піднебінних мигдаликів 47 дітям (21 дитини з НДСТ, 26 дітей без ознак НДСТ) за показниками експресії IgA, IgE, маркерів активації макрофагів кластерів диференціювання (CD)68, CD16 в зішкрябах з піднебінних мигдаликів.

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 ($P=0,000$). 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.

Проведений аналіз анамнестичних факторів ризику формування симптомокомплексу НДСТ у дітей. З нових позицій автором оцінені несприятливі чинники ризику, серед яких загрозливими щодо розвитку проявів НДСТ були ускладнений перинатальний анамнез (31,98 % у дітей з НДСТ, 22,02 % у дітей без НДСТ), обтяжений сімейний анамнез (85,71 % та 14,29 % відповідно, ($p<0,05$), тютюнопаління батьків (93,33 % та 6,67 % відповідно, ($p<0,05$)), термін грудного вигодовування менше 6 міс. (44,3 % та 16,95 % відповідно, ($p<0,05$)) та відсутність профілактичного призначення вітаміну D₃ після 1 року (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).

Аналіз захворюваності дітей показав, що діти з НДСТ хворіли на гострі респіраторні захворювання (ГРЗ) в 1,45 разів частіше, ніж діти без клінічних ознак НДСТ. Найвища частота захворюваності спостережена в групі дітей 4-6 р., 37,50 % серед них становили діти з рекурентними ГРЗ ($P=0,010$).

На підставі аналізу розроблених прогностичних критеріїв, за методикою неоднорідної послідовної процедури Вальда-Генкіна, в процесі виконання роботи була створена математична модель прогнозування ризику розвитку рекурентних респіраторних захворювань у дітей. За отриманими результатами незалежними факторами підвищення захворюваності на ГРЗ у дитини, крім наявності клінічних ознак НДСТ, були алергічні захворювання [ризик помилки (P)=0,001, відношення шансів (OR)=3,44 (95 %, довірчий інтервал (ДІ):1,68-7,02)], коефіцієнт інформативності (KI)=1,8; виявлення в бактеріологічних дослідженнях мазків з носоглотки *Streptococcus pneumoniae*

[Pr=0,017, OR=3,39 (95 % ДІ: 1,12-1,23)] та/або *Staphylococcus 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 *Streptococcus 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.

Визначення прогностичних коефіцієнтів ризику, згідно створеній математичній моделі, показало, що у дітей з НДСТ ризик розвитку рекурентних ГРЗ був вірогідно ($p < 0,05$) вищий ($3,43 \pm 1,04$ балів), ніж у дітей без клінічних проявів НДСТ ($-2,65 \pm 1,22$ 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 ($-0,92 \pm 1,27$).

Серед усіх обстежених дітей до групи ризику рекурентних ГРЗ належало 35,5% дітей, серед яких діти з НДСТ становили 71,43% ($p < 0,05$).

Проведена оцінка показників місцевого імунітету у дітей з обох груп порівняння. За даними імуноферментного аналізу (ІФА) змішаної слини було виявлене зростання вмісту загального IgG в слині, яке залежало від віку дитини (IgG у дітей з НДСТ 1-3 р. дорівнював $39,54 \pm 50,74$ МО/мл, у дітей без НДСТ $81,72 \pm 36,04$ МО/мл; в 4-6 р. IgG становив $139,97 \pm 32,08$ МО/мл та $107,56 \pm 50,68$ МО/мл відповідно, в 7-10 р. вміст IgG відповідав $148,09 \pm 29,30$ МО/мл при НДСТ та $149,50 \pm 104,55$ МО/мл 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 ($16,79 \pm 8,50$ МО/мл до $18,25 \pm 10,02$ МО/мл у дітей 4-6 р. відповідно).

Вміст C3 компоненту комплементу в слині становив при наявності НДСТ у віковій групі дітей 1-3 р. $4,46 \pm 2,93$ мкг/мл та $6,19 \pm 3,2$ мкг/мл за її відсутності;

тоді як у дітей 4-6 р. вміст С3 компоненту комплементу в слині був меншим ($1,91 \pm 0,92$ мкг/мл) в випадках з клінічними ознаками НДСТ та дещо зростав (до $7,51 \pm 4,75$ мкг/мл) у дітей без проявів НДСТ; у дітей 7-10 р. спостерігалось зменшення показнику С3 в обох групах, але у дітей з НДСТ його рівень був більш високим ($2,15 \pm 0,78$ мкг/мл), ніж у дітей без НДСТ ($1,54 \pm 9,27$ мкг/мл).

Аналіз результатів дослідження 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. Показники вмісту γ -інтерферону у дітей з- та без НДСТ не мали суттєвих відмінностей.

При імуноцитохімічному дослідженні мазків зішкрябів зі слизової оболонки мигдаликів у дітей виявлено меншу виразність експресії маркерів різних клястерів диференціювання. Так, експресія CD68 на лімфоцитах, нейтрофілах і макрофагах мигдаликів у дітей з НДСТ становила в середньому $16,50 \pm 0,05$ балів, що було вірогідно ($p \leq 0,05$) менше, ніж у дітей без клінічних проявів НДСТ ($22,35 \pm 0,07$ бали). Також відмічене 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 експресії 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 показників стану місцевого імунітету свідчив про порушення міжклітинної взаємодії під час місцевої імунної відповіді у дітей з НДСТ, що сприяло підвищенню ризику розвитку більш частих ГРЗ. Виявлена залежність розвитку рекурентних респіраторних захворювань від їх співвідношень з показниками місцевого гуморального

імунітету, який може бути більш точно оцінений за співвідношенням CD68/CD16, IgG/IgA ($r \geq 0,05$).

Для оцінки ефективності специфічної профілактики респіраторних захворювань була проведена вакцинація кон'югованими вакцинами сертифікованими в Україні проти *Streptococcus pneumoniae* 58 дітям (29 дітей з НДСТ та 29 дітей без НДСТ).

Для визначення вкладу специфічної імунної відповіді у загальну захворюваність, у дітей з груп порівняння проаналізована захворюваність на гостру респіраторну патологію протягом року до та після вакцинопрофілактики. Проведений аналіз їх катамнезу, шляхом реєстрації випадків ГРЗ (гострих середніх та секреторних отитів, аденоїдитів, бронхітів, ринофарингітів) в обох групах спостереження до та після вакцинації. Він 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), проте навіть після вакцинопрофілактики зберігалась вірогідна різниця між загальною захворюваністю дітей з НДСТ та без неї, що свідчило про суттєвий вплив не лише специфічної імунної відповіді, але й неспецифічних чинників на сукупну захворюваність на ГРЗ, а також може опосередковано підтверджувати важливу роль *Streptococcus pneumoniae* в етіології бактеріальних ускладнень при ГРЗ.

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

КЕ, який характеризує питому вагу осіб з числа щеплених, захист котрих від інфекції забезпечила саме вакцинація даним препаратом, у дітей з НДСТ був меншим, ніж у дітей без НДСТ [69,8 % проти 82,85 % відповідно ($p \leq 0,05$)].

ІІ у групі дітей з НДСТ до вакцинації проти *Streptococcus 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 – $0,48 \pm 0,15$ ($p < 0,05$).

Оцінка імунологічних показників показала, що 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 *Streptococcus pneumoniae* не спостерігалось.

Додавання вітаміну D₃ під час проведення вакцинації проти *Streptococcus 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, вакцинопрофілактика від *Streptococcus pneumoniae* була ефективним методом профілактики ГРЗ.

Розроблена під час виконання роботи математична модель, яка дозволяє розрахувати загальний ризик розвитку рекурентних ГРЗ у дітей, може бути використана для відокремлення групи дітей з НДСТ, яким необхідно проводити

вакцинацію проти *Streptococcus pneumoniae*. Оскільки діти з НДСТ мають певний дисбаланс місцевого імунітету, окрім специфічної вакцинації проти *S.pneumoniae*, вони потребують додаткової корекції неспецифічного місцевого імунітету, що покращить якість життя дітей з НДСТ та упередить формування вторинної патології.

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

SUMMARY

Vovk V.M. The effectiveness of disease prevention caused by *Streptococcus pneumoniae* among children with undifferentiated connective tissue dysplasia.

The dissertation is submitted in fulfillment of the scientific degree of Candidate of Medical Science in specialty 14.01.10 «Pediatrics» (14.01.00 – Clinical Medicine), State Institution «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology by O.M. Lukjanova of NAMS of Ukraine», Kyiv, 2019.

The dissertation deals with one of the key challenges in pediatrics – increasing the effectiveness of specific vaccination against *Streptococcus pneumoniae* in children with undifferentiated connective tissue dysplasia (UCTD).

The test groups were formed based on the presence or absence of UCTD symptoms in children. The main group included 79 children aged from 1 to 10 years old with UCTD symptoms. The experimental group included 59 children aged from 1 to 10 years old without UCTD symptoms. A group of children with recurrent respiratory diseases was set apart from each of the groups.

In order to study the state of local immunity, the immune enzyme studies of mixed saliva were done for 53 children (26 children with UCTD and 27 children without UCTD) with identifying indicators of humoral (as medically indicated total immunoglobulin (Ig)A, IgG) immunity, non-specific (C3 component complement), local cytokine status (interleukin-4, interleukin-10, gamma(γ)-interferon). In order to

evaluate local cellular immunity, the immunocytochemical and morphological research of cell populations of palatine tonsils was done for 47 children (21 with UCTD and 26 without UCTD) upon indications of the expression IgA, IgE, microphage activation markers of clusters differentiation (CD)68, CD16 in the scrapings of palatine tonsils.

According to the data of the study, 57.25 % of the children showed the symptoms of UCTD. The following features were the most frequent ones: minor anomalies of the heart (75.95 %), flatfoot (65.82 %), chest distortion (30.38 %), limb distortion (31.65 %), rupture (20.25 %), joint hypermobility (17.7 %). It was discovered that 65.82 % of the examined children showed both locomotor system and viscera disorders, the proportion of children with clinical UCTD symptoms was growing with age ($Pr=0.000$). In general, the presentation of UCTD in the examined children went into a mild step (89.9 % children with UCTD). Most of them (56.34 %) were children of 4-6 years old

The anamnestic risk factors for developing the symptoms of UCTD in children were analyzed. New adverse risk factors were evaluated by the author at a new angle. The factors which predispose children to developing UCTD features include: positive perinatal anamnesis (31.98 % children with UCTD, 22.02 % without UCTD), positive heredity (85.71 % and 14.29 % respectively), ($p<0.05$), smoking parents (93.33 % and 6.67 % respectively, ($p<0.05$)), the period of breastfeeding for less than 6 months (44.3 % and 16.95 % respectively, ($p<0.05$)), and the lack of preventive prescription of vitamin D₃ after one year (65.79 % of children took vitamin D₃ till they were one year old, 46.77 % of children took vitamin D₃ at the age of one, two, and three years).

The analysis of incidence of illness in children showed that children with UCTD tend to have an upper respiratory infection (URI) 1.45 times as frequently as children without clinical symptoms of UCTD. The highest incidence is observed in the group of children aged 4-6 years, 37.50 % of which were children having recurrent URIs ($Pr=0.010$).

Following the Wald–Genkin non-uniform sequential procedure, using the

developed prognostic criteria, the investigator built a mathematical model of risk prediction of the development of recurrent respiratory infections in children. The results suggest that the independent factors of increase of the incidence rate of URI in children, except clinical symptoms of UCTD, were allergic diseases [risk of error (Pr)=0.001, Odds Ratio (OR)=3.44 (95 %, biennial interval (BI):1.68-7.02)], information coefficient (IC) =1.8; the detection of *Streptococcus pneumoniae* [Pr=0.017, OR=3.39 (95 % BI: 1.12-1.23)], and/or *Staphylococcus aureus* in nasal smears [Pr=0.000, OR=5.5 (95 % BI: 2.12-15.98)], IC =1.4 та IC =2.2 correspondently; positive heredity [Pr=0.034, OR=3.28 (95 % BI: 0.98-14.13)], IC =1.3; the lack of vaccination against *Streptococcus pneumoniae* [Pr=0.000, OR=3.48 (95 % BI: 1.70-7.11), IC =1.8; smoking parents [Pr=0.026, OR=4.92 (95 % BI: 1.04-46.34)], IC =1.4; social activity of the child [Pr=0.0001, OR=1.83 (95 % BI: 0.82-4.23)], IC=2.3; short-term breast feeding [Pr=0.010, OR=2.77 (95 % BI: 1.18-6.78)], IC=1.5.

According to the built mathematical model the predicted risk coefficient showed that the risk of developing recurrent URI was probably ($p<0.05$) higher (3.43 ± 1.04 points) for children with UCTD than for children without clinical symptoms of UCTD (-2.65 ± 1.22 points). In the test group with recurrent respiratory diseases, the predicted factor was also probably ($p<0.05$) higher (5.1 ± 1.18) for children with clinical features of UCTD, than for children without such features (-0.92 ± 1.27).

The study showed that 35.5 % of all the examined children belong to the recurrent URI risk group, 71.43% ($p<0.05$) out of them were children with UCTD.

An assessment of the indices of local immunity in children from both groups of comparison was conducted. According to the enzyme immunoassay (EIA) of mixed saliva, the increase in the total IgG content in saliva, which depended on the age of the child (IgG in children with UCTD 1-3 years was 39.54 ± 50.74 IU/ml, in children without STD 81.72 ± 36.04 IU/ml; in 4-6 g IgG was 139.97 ± 32.08 IU/ml and 107.56 ± 50.68 IU/ml, respectively, in 7-10 g of IgG corresponded to 148.09 ± 29.30 IU/ml at NDST and 149.50 ± 104.55 IU/ml without UCTD). In children with UCTD,

a tendency towards physiological growth with age and the content of total IgA in saliva (from 6.48 ± 5.79 IU/ml at the age of 1-3 g to 12.73 ± 1.92 IU/ml in children 7) was observed. -10 g), which did not reach the level of total IgA in children without UCTD (16.79 ± 8.50 IU/ml to 18.25 ± 10.02 IU/ml in children 4-6 g, respectively).

The content of C3 component complement in the saliva of 1-3-year old children with UCTD was 4.46 ± 2.93 μ g/ml, and 6.19 ± 3.2 μ g / ml in the saliva of 1-3-year old children without UCTD; whereas the C3 content of the complement component in the saliva of 4-6-year-old children was lower (1.91 ± 0.92 μ g/ml) in the cases of children with clinical signs of UCTD, and it slightly increased (to 7.51 ± 4.75 μ g/ml) in the saliva of 4-6-year-old children without UCTD features; both groups of children aged 7-10 years showed a decrease in the C3 index; however, in the saliva of children with UCTD, its level was higher (2.15 ± 0.78 μ g / ml) than in the saliva of children without UCTD (1.54 ± 9.27 μ g /ml).

The analysis of the results of cytokine in saliva of the examined children showed a higher content of interleukin (IL)-4 (0.5 ± 0.17 pg/ml versus 0.49 ± 0.19 pg/ml in 1-3-year-old children without UCTD) and IL-10 (19.59 ± 0.19 pg/ml versus 11.79 ± 4.11 pg/ml in 1-3-year-old children without UCTD) in young children with UCTD, and there was a slight increase of IL-10 in children aged 4-6 years (4.47 ± 3.92 pg/l versus 6.61 ± 5.58 pg/l in children without UCTD) just when children begin a more active social life that requires local immunity response. The indices of the γ -interferon content in children with and without UCTD did not have significant differences.

The immunocytochemical study of smears from the mucous membrane of the tonsils in children revealed less expressiveness of the markers of different cluster differentiation. Thus, the expression of CD68 on lymphocytes, neutrophils and macrophages of tonsils in children with UCTD was an average of 16.50 ± 0.05 points, which was probably ($p \leq 0.05$) less than in children without clinical UCTD features (22.35 ± 0.07 points). Also, a decrease in the expression of CD16 in scabs of palatine tonsils in children with UCTD was noted (6.60 ± 0.03 points versus 10.04 ± 0.03 points in children without clinical UCTD features). The inhibition of nonspecific

local cellular immune responses (decreasing CD16 expression and CD68 expression on immunocompetent cells) in children with UCTD promotes colonization of the nasopharynx by pathogens, relaxation of presentation of antigens, and the formation of an adequate systemic immune response.

The correlation-regression analysis of the local immunity indices showed a violation of intercellular interaction during the local immune response in children with UCTD, which contributed to the increased risk of developing more frequent URIs. The dependence of the development of recurrent respiratory diseases on their correlations with the indices of local humoral immunity, which can be more precisely estimated by the ratio of CD68 / CD16, IgG / IgA ($r \geq 0.05$), was revealed.

To assess the effectiveness of specific preventive measures against respiratory diseases, 58 children (29 children with UCTD and 29 children without UCTD) were vaccinated against *Streptococcus pneumoniae* with a conjugate vaccine certified in Ukraine

In order to determine the contribution of a specific immune response to the overall incidence, the investigator analyzed the incidence of acute respiratory pathology in children from the test groups during the year before and after the vaccination. An analysis of their catamnesis was performed by recording cases of URI (acute and secretory otitis media, adenoiditis, bronchitis, rhinopharyngitis) in both experimental groups before and after the vaccination. The study revealed a significant decrease in the number of URIs during the next season (3.2 times in the group of children with clinical UCTD symptoms and 4.2 times in children without UCTD). However, even after the vaccination there was probable difference between the overall incidence in children with and without UCTD, which testified to the significant influence not only of a specific immune response, but also non-specific factors on the overall respiratory morbidity and can indirectly confirm the important role of *S.pneumoniae* in the etiology of bacterial complications of URI.

In the study, the state of local immunity after vaccination against *S.pneumoniae* in children with UCTD was evaluated for the first time. The clinical efficacy of the vaccine was analyzed by the effectiveness factor (EF) and contagious

index (CI). Considering both the presence of UCTD symptoms in children and the fact of receiving a preventive dose of vitamin D₃, the key factors leading to the lack of effectiveness of the vaccine in children with UCTD were identified.

The EF, represented by the vast majority of the vaccinated children whose protection was ensured by the vaccination with this particular vaccine, was lower in children with UCTD than in children without UCTD [69.8 % versus 82.85 % correspondently ($p \leq 0.05$)].

The CI was 1.35 ± 0.19 before the vaccination against *Streptococcus pneumoniae*, and 0.47 ± 0.08 after vaccination in the group of children with UCTD, whereas it was 1.63 ± 0.26 before the vaccination, and 0.48 ± 0.15 ($p < 0.05$) after the vaccination in children without clinical symptoms of UCTD.

The evaluation of immunological parameters showed that, after vaccination in all groups of children, there was a tendency to increase in the content of IL-4 in saliva (from 0.44 ± 0.04 pg/ml to 0.66 ± 0.05 pg/ml in children with UCTD and from 0.52 ± 0.07 pg/ml to 0.66 ± 0.04 pg/ml in children without UCTD). The amplification of the local immune response after the vaccination of children occurred in most cases due to an increase in IgA (up to 10.04 ± 1.21 IU/ml in children with UCTD and 16.97 ± 4.53 IU/ml in children without UCTD). The level of IgG in the saliva of children with UCTD after vaccination (131.73 ± 17.62 IU/ml) significantly exceeded its content in the saliva of children without UCTD (98.56 ± 15.47 IU/ml). There was no substantial change in the content of IL-10 in the saliva and the level of expression CD68, CD16 on the immune component cells in the scrapings of the palatine tonsils after children vaccinations against *S.pneumoniae*. Taking vitamin D₃ during the vaccination against *S.pneumoniae* brings along the tendency of growing of the content of IgG in the saliva of examined children with UCTD (up to 3.9 ± 1.05 g/l), whereas the content of IgG was decreasing in the saliva of children who did not take the vitamin D₃ (up to 4.11 ± 0.50 g/l). However, the change of indicators of IgA did not impact the level of IL in the saliva and the expression of costimulatory molecules on immune component cells of tonsils in examined children after vaccination in contrast to the group taking preventive vitamin D₃. The impact of the rest of the factors contributing to the

development of URIs in children (the attendance of general education institution, smoking parents, child's place of residence, child's nutrition) on the effectiveness of the vaccination was not observed. Consequently, the vaccination against *S.pneumoniae* was an effective prevention method against URIs.

The mathematical model developed in the course of the study allows for calculating the overall risk of recurrent URIs in children, and can be used to pinpoint the children with UCTD for vaccination against *Streptococcus pneumoniae*. Since children with UCTD have a certain imbalance of local immunity, in addition to the specific vaccination against *Streptococcus pneumoniae*, they require additional correction of nonspecific local immunity that improves the quality of life of the children with UCTD and prevents the formation of secondary pathology.

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

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).*

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	18
ВСТУП	20
РОЗДІЛ 1. АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ РОЗВИТКУ РЕКУРЕНТНИХ РЕСПІРАТОРНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ У ДІТЕЙ З НЕДИФЕРЕНЦІЙОВАНОЮ ДИСПЛАЗІЄЮ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ.....	28
1.1 Недиференційована дисплазія сполучної тканини як фактор ризиків підвищеної захворюваності в дитячому віці	28
1.2 Особливості епідеміології пневмококових інфекцій, чинники ризиків її розвитку та значення у формуванні загальної захворюваності дітей	35
1.3 Особливості імунної відповіді та шляхи зниження захворюваності у дітей з НДСТ	40
1.4 Особливості імунної відповіді організму дитини проти пневмококу, які сприяють розвитку пневмококових інфекцій ...	47
1.5 Провідні напрямки зниження захворюваності на пневмококові інфекції та можливості підвищення ефективності специфічного імунного захисту у дітей з НДСТ	53
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	59
РОЗДІЛ 3. СТАН ЗДОРОВ'Я ТА ЗАХОРЮВАНOSTІ НА ГОСТРУ РЕСПІРАТОРНУ ПАТОЛОГІЮ ДІТЕЙ З ДИСПЛАЗІЄЮ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ	72
3.1 Особливості анамнезу та чинники ризику розвитку змін у стані здоров'я дітей з дисплазією сполучної тканини	72
3.2 Аналіз захворюваності на гостру респіраторну патологію дітей з дисплазією сполучної тканини	88
3.3 Аналіз факторів, що впливають на частоту захворюваності на	

гостру респіраторну патологію	96
РОЗДІЛ 4. СТАН МІСЦЕВОЇ ІМУННОЇ ВІДПОВІДІ ТА ЦИТОКІНОВИЙ ПРОФІЛЬ У ДІТЕЙ З НЕДИФЕРЕНЦІЙОВАНОЮ ДИСПЛАЗІЄЮ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ	99
4.1 Особливості гуморального місцевого імунітету у дітей з недиференційованою дисплазією сполучної тканини	99
4.2 Деякі особливості місцевого клітинного імунітету у дітей з недиференційованою дисплазією сполучної тканини.....	110
4.3 Взаємозв'язки між показниками місцевого та клітинного імунітету.....	124
РОЗДІЛ 5. ШЛЯХИ ПІДВИЩЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ПРОФІЛАКТИКИ РЕКУРЕНТНИХ РЕСПІРАТОРНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ У ДІТЕЙ З НЕДИФЕРЕНЦІЙОВАНОЮ ДИСПЛАЗІЄЮ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ	128
5.1 Оцінка клінічної ефективності специфічної вакцинації проти Streptococcus pneumoniae дітей з НДСТ	128
5.2 Вплив додаткового призначення профілактичних доз вітаміну D ₃ на захворюваність та імунологічні показники дітей з НДСТ	136
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ	142
ВИСНОВКИ	156
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	159
ЛІТЕРАТУРНІ ДЖЕРЕЛА	162
ДОДАТОК 1	186
ДОДАТОК 2.....	188
ДОДАТОК 3.....	189

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АЗ	– алергічні захворювання
АТФ	– аденозинтрифосфат
Вітамін D ₃	– холекальциферол
ВООЗ	– Всесвітня Організація Охорони здоров'я
ГРЗ	– гострі респіраторні захворювання
ГРВІ	– гострі респіраторні вірусні захворювання
ДІ	– довірчий інтервал
ДСТ	– дисплазія сполучної тканини
ІІ	– інфекційний індекс
ІІ	– інтерлейкін
γ-інтерферон	– гамма-інтерферон
ІФА	– імуноферментний аналіз
КЕ	– коефіцієнт ефективності
КІ	– коефіцієнт інформативності
МКАТ	– моноклональні антитіла
НДСТ	– недиференційована дисплазія сполучної тканини
ОГ	– оптична густина
ПМК	– пролапс мітрального клапану
ПК	– прогностичний коефіцієнт
Σ ПК	– сума прогностичних коефіцієнтів
ПКВ-13	– полівалентна кон'югована вакцина-13
СТ	– сполучна тканина
ФНП-α	– фактор некрозу пухлин-α
ЦІК	– циркулюючі імунні комплекси
CD16, CD68	– кластери диференціювання лімфоцитів
Ig	– імуноглобулін А, Е, G
MBL	– манозозв'язуючий лектин

NK-клітини	– натуральні кілери
OR	– відношення шансів
p	– достовірність результатів дослідження
PAMP	– патоген-асоційовані молекулярні структури
POET	– Pneumococcal Otitis media Efficacy Trial
Pr	– ризик помилки
PRR	– відповідні рецептори (pattern recognition receptors)
sIgA	– секреторний імуноглобулін А
Th	– Т-лімфоцити-хелпери
TLR	– Toll-подібні рецептори
Treg	– регуляторні Т-лімофоцити
FinIP	– The Finnish Invasive Pneumococcal Disease Vaccine

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження (актуальність проблеми).

Дослідження останніх років сприяли розширенню наукових уявлень про роль недиференційованих дисплазій сполучної тканини (НДСТ) у розвитку численної кількості патологій. Останніми десятиліттями суттєво зросла частота їх реєстрації [1, 2, 3, 4]. На думку багатьох дослідників, структурні аномалії внутрішніх органів при НДСТ сприяють порушенням їх моторики та змінам функціональних можливостей, що в сукупності з особливостями кровопостачання призводять до неадекватності репаративних механізмів і хронізації запальних процесів в організмі [5, 6, 7]. НДСТ вважається частою причиною формування хронічної соматичної патології, проте значний внесок у її розвиток роблять рецидивні інфекції.

Оскільки фізіологічною складовою частиною сполучної тканини є імунна система, увагу науковців привертають її порушення на тлі НДСТ [8, 9]. Деякі дослідники вказують на певні комплексні зміни системної імунної відповіді в пацієнтів із вродженою патологією сполучної тканини, які призводять до розвитку хронічних запальних захворювань носоглотки, легень, шкіри [10]. Виявлено, що у дітей з клінічними ознаками НДСТ спостерігається пригнічення і місцевого імунітету із запізненням його дозрівання, котре призводить до більшої колонізації ротоглотки патогенними мікроорганізмами [8,11]. Внаслідок цього підвищується ризик ускладненого перебігу гострих респіраторних захворювань (ГРЗ), причиною яких можуть бути як віруси, так і бактерії, серед яких важливу роль відіграють пневмококи.

Щорічно у світі реєструється 14,5 млн. тяжких захворювань, обумовлених *Streptococcus pneumoniae* [12]. За даними експертів Всесвітньої Організації Охорони здоров'я (ВООЗ), від них щорічно помирають 1,6 млн. людей, серед яких 1 млн. - діти до 5 років [13, 14], організм яких ще не здатний синтезувати

достатню кількість специфічних антитіл [15]. Тому залишається актуальним питання удосконалення їх профілактики, провідним напрямком якої вважається щеплення. Згідно діючому наказу МОЗ України №947 (від 4.06.2018), вакцинація проти пневмококової інфекції входить до розділу рекомендованої за станом здоров'я [16].

В наукових роботах, що проводяться в світі, широко обговорюється ефективність вакцинопрофілактики проти пневмококу [Сердар Озтюрк, 2014], проте отримані дані свідчать, що реальна ефективність щеплень значно менше очікуваної [*Finnish Invasive Pneumococcal Disease (FinIP); The Lancet 2012*]. Причини цього також продовжують досліджуватися.

Для їх виявлення сьогодні вивчається роль численних механізмів неспецифічного захисту (бар'єрні функції слизових оболонок, гуморальні неспецифічні чинники місцевого захисту, функціонування системи комплементу, фагоцитарної активності імунокомпетентних клітин, тощо), які мають складну систему регуляції. За даними вітчизняних та закордонних дослідників, одним з провідних неспецифічних регулюючих механізмів є рівень в організмі дитини вітаміну D [17, 18, 19, 20].

Враховуючи, що діти з НДСТ становлять групу ризику розвитку рекурентних респіраторних захворювань, потребують удосконалення шляхи їх упередження. Тому, розглядаючи питання підготовки дітей з НДСТ до вакцинації, доцільна оцінка її ефективності в розрізі шляхів можливості регуляції імунної відповіді.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота була 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.

Завдання 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 IgA, 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 (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 *Streptococcus pneumoniae*.
4. Проаналізувати динаміку показників місцевого імунітету після вакцинації проти *Streptococcus 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 *Streptococcus 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.

Згідно поставленій меті і задачам дослідження, був розроблений дизайн дослідження з урахуванням основних положень GSP ICH і Гельсінської декларації з біоетики.

Він передбачав на I етапі ретроспективний аналіз амбулаторних карток (форма №112/0) 138 дітей віком 1-10 р., які спостерігали в ТОВ «ДМЦ «Добробут» м. Києва у 2014-2018 рр. В результаті аналізу їх комплексного клінічного, лабораторного та інструментального обстеження діти розподілені на дві групи: з клінічними проявами НДСТ (n=79) та без клінічних ознак НДСТ (n=59). Серед дітей з- та без клінічних ознак НДСТ виділені підгрупи з рекурентними респіраторними захворюваннями та розроблена математична модель прогнозування їх розвитку, шляхом статистичної обробки даних клінічного обстеження, анамнезу та оцінки захворюваності на ГРЗ протягом останнього року.

Згідно концепції дослідження, його II етап включав поглиблене імунологічне дослідження стану місцевого гуморального імунітету та цитокінового статусу у 53 дітей (26 дітей з- та 27 дітей без клінічних проявів НДСТ), що передбачав визначення в змішаній слині рівнів загального IgA, IgG, ІЛ-4, ІЛ-10, γ -інтерферону методом ІФА. 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 в мазках зішкрябів з піднебінних мигдаликів непрямим стрептавідин-пероксидазним методом.

На III етапі дослідження 58 дітей (29 дітей з НДСТ, 29 дітей без НДСТ) були повністю вакциновані зареєстрованими в Україні кон'югованими вакцинами «Превенар-13» (Ваєт Фармасеутикалс, Велика Британія) або «Синфлорікс» (ГлаксоСмітКляйн, Бельгія). Аналіз ефективності вакцинації проти *Streptococcus pneumoniae* проводився за оцінкою КЕ вакцинації (питома вага ефективно щеплених осіб), динамікою інфекційного індексу (II) (співвідношення суми всіх випадків захворюваності протягом року до віку дитини) протягом останнього року до вакцинації та 1 року після 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).

Статистична обробка отриманих результатів проведена шляхом створення бази даних за допомогою комп'ютерного пакету програм Microsoft Excel з використанням методів кореляційного, рангового кореляційного аналізу, багатовимірний статистичний аналіз. Для формування груп ризику використовувався факторний аналіз. Достовірність різниць середніх показників абсолютних і відносних величин оцінюваних параметрів 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 багатофакторного 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.

Наукова новизна отриманих результатів. З нових позицій автором оцінені фактори ризику формування симптомокомплексу НДСТ у дітей. Вперше виявлено, що загрозовими 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 проведено дослідження та визначені особливості місцевого клітинного імунітету та 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 *Streptococcus pneumoniae* у дітей з НДСТ, за KE проаналізована клінічна ефективність вакцинації дітей проти *Streptococcus pneumoniae* залежно від наявності НДСТ та отримання профілактичних доз вітаміну D₃, виявлені 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 *Streptococcus pneumoniae*.

Виділені найбільш значущі щодо розвитку рекурентних захворювань показники місцевого імунітету у дітей з НДСТ (співвідношення IgG/IgA в слині та CD68/CD16 в зішкрябах з піднебінних мигдаликів) є неінвазивним методом дослідження і 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 виконання соціальних функцій їх батьками, що матиме суттєву економічну перевагу.

Особистий внесок здобувача. Здобувачем особисто сформульовано мету

та завдання дослідження, розроблено дизайн його, проведено широкий аналіз присвяченої проблемі літератури, клініко-статистичний аналіз медичної документації, набрано матеріал для лабораторних досліджень.

Автором самостійно, із застосуванням сучасних комп'ютерних програм, проведено статистичну обробку та оцінку отриманих результатів, проведене їх узагальнення, написані всі розділи роботи. сформульовано основні положення та висновки, розроблені практичні рекомендації.

Апробація результатів дисертації. Основні ідеї та результати дослідження висвітлені у доповідях на всеукраїнських і міжнародних конференціях, міжнародних медичних конгресах: 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.), за круглим столом «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, квітень 2019).

Впровадження результатів дослідження. Результати дослідження впроваджено 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.

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

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.

РОЗДІЛ 1

АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ РОЗВИТКУ РЕКУРЕНТНИХ РЕСПІРАТОРНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ У ДІТЕЙ З НЕДИФЕРЕНЦІЙОВАНОЮ ДИСПЛАЗІЄЮ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ

1.1 Недиференційована дисплазія сполучної тканини як фактор ризику підвищеної захворюваності в дитячому віці

НДСТ – це патологія сполучної тканини, що характеризується дефектами елементів волокнистих структур і основної речовини, які виникли в процесі розвитку сполучної тканини в ембріональному і постнатальному періодах, під впливом факторів зовнішнього середовища, обумовлені генетично, та зумовлюють порушення гомеостазу на тканинному, органному та організмовому рівні [21, 22].

Сполучна тканина займає майже 50-80 % маси тіла, саме тому вона відіграє особливу роль у функціонуванні організму і виконує 5 важливих функцій: біомеханічну, трофічну, бар'єрну, пластичну і морфогенетичну [5, 23, 24].

Структурними елементами сполучної тканини є фібробласти (кератобласти, остеобласти, хондробласти), одонтобласти, тучні клітини (лаброцити), макрофаги (гістіоцити) та екстрацелюлярний матрикс (еластин, волокна колагену та основна речовина). Основна функція фібробластів – це синтез протеогліканів та глікопротеїнів основної речовини, ретикулярних і еластичних волокон, колагену. Тучні клітини синтезують гістамін, серотонін, дофамін, гепарин, які в свою чергу приймають участь в метаболізмі колагену, Макрофаги – головні учасники фагоцитозу, виконують бар'єрну роль, приймають участь в запальних та імунних реакціях.

Немає жодного органу чи тканини, які б функціонували без участі компонентів сполучної тканини. Складність морфології та різноманітність функцій сполучної тканини визначають сукупність клінічних патологічних станів при порушенні її функції.

На сучасному етапі за допомогою молекулярно-генетичних досліджень визначено структуру і локалізацію генів, які відповідають за синтез різноманітних елементів сполучної тканини, їх нараховують близько 50 [25, 26]. Мутація даних генів призводить до дефектів синтезу структурних одиниць сполучної тканини, що веде до зниження її стабільності, стійкості, зниження функції та формуванню клінічних патологічних змін в організмі [27, 28, 29]. Порушення гомеостазу на тканинному, органному, організменному рівні проявляється різноманітними морфофункціональними порушеннями вісцеральних і локомоторних систем з проградієнтним перебігом. Зміни адаптивних можливостей організму на фоні абнормального стану сполучної тканини ведуть до формування різноманітних клінічних варіантів захворювань сполучної тканини [30, 31].

Сьогодні завдяки досягненням медичних наук спостерігається тенденція до накопичення окремих точкових мутацій в генофонді, що призводить до збільшення питомої ваги сполучної тканини серед усіх патологій [27, 32-37].

Оскільки розповсюдженість НДСТ досить велика, за даними різних досліджень становить 13-70 % в загальній популяції, в останні десятиліття спадкові порушення сполучної тканини стали актуальною медичною проблемою [1, 2, 3, 35, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44]. Наприклад, згідно даних Т. В. Фролова (2012), у 74-85 % дітей шкільного віку виявлено прояви НДСТ [45]. Виявлено, що у дітей старшої вікової групи, поширеність її ознак залежить від статі. Ознаки НДСТ спостерігаються у 20 % хлопчиків та у 43 % дівчаток [46]. Коли застосовуються більш жорсткі критерії в діагностиці, частота виявлення НДСТ суттєво знижується до 20 – 25 %, але значення і достовірність виявлених ознак підвищується [43].

Вивчаючи генеалогічні особливості в осіб з ознаками дизморфогенезу

сполучної тканини деякими авторами відмічено, що не зважаючи на відсутність повного збігу набору фенотипових проявів НДСТ у потомків, їх вираженість та кількість збільшується або не зменшується [48].

На думку ряду експертів, збільшення кількості аномалій сполучної тканини також може бути пов'язане із несприятливим багатofакторним впливом навколишнього середовища на плід під час вагітності та періоди активного росту дитини [1, 49]. Проте досі невідомим залишається саме підвищення частоти недиференційованих форм дисплазії при відсутності суттєвої динаміки з боку диференційованих форм сполучнотканинних фенотипів, частка яких не перевищує сотої долі відсотку [50].

Якщо окремі структурні аномалії в організмі не мають патофізіологічного значення, то накопичення їх кількості при НДСТ проявляється різноманітними вісцеральними локомоторними порушеннями із прогресивним перебігом [22, 51].

Згідно останніх даних, були виділені основні прояви НДСТ з боку органів і систем [1, 31, 33, 52-57]. Серед кісткових ознак НДСТ притаманні деформація грудної клітки, доліхостеномелія, арахнодактилія, викривлення хребта або спондилолітез, протрузія вертлужної западини, порушення зросту, аномалії розвитку зубного ряду, деформації черепа, плоскостопість та інші [2, 22, 34, 58, 59, 60, 61]. Особливості діагностики даних аномалій включають визначення масо-ростових коефіцієнтів, вираховування співвідношень кисть/зріст, стопа/зріст, розмах руки і зросту. Дані додаткових клінічних обстежень обов'язково включають рентгенологічне обстеження, оцінку метакарпального індексу. Гіпермобільність суглобів оцінюють за шкалою Бейтона [41, 62, 63, 64].

Патологія з боку м'язової системи при НДСТ проявляється гіпотонією, гіпотрофією, порушенням м'язової сили, діастазами прямих м'язів живота, вентральними грижами, тощо.

Шкірними проявами дисплазії сполучної тканини є тонка і в'яла шкіра, келоїдні рубці після травм, операцій, витончення підшкірного шару, вогнища

депігментації, гіпертрихоз та ін.

До внутрішньоорганних ознак НДСТ відносять різноманітні вісцеропатії. Так, асоційовані з НДСТ зміни з боку органів дихання включають синдром Віл'ямса-Кембела, бронхоектази, емфіземи, гіпоплазію легень, трахеобронхіальну дискінезію, полікістоз, гіповентиляційний синдром, спонтанний пневмоторакс [32, 53, 31, 33, 64]. До патогномонічних диспластичних проявів з боку серцево-судинної системи належать пролапси клапанів, хибні хорди, розширення кореня аорти та легеневої артерії, дистопія папілярних м'язів, ангіодисплазії, аневризми судин, варикозне розширення вен та інші. Певні зміни, притаманні НДСТ, призводять до уражень нервової системи: синдром вегетативної дисфункції, дефекти мови, гемікранія, вроджені мальформації судин головного мозку [22, 24, 28, 30, 31, 32, 53, 64, 65]. Диспластикоасоційованими ураженнями шлунково-кишкового тракту вважаються аномалії розвитку жовчного міхура, езофагіт, хронічний гастрит, що обумовлені гастроєзофагальним та/або дуоденогастральним рефлюксом, мегаколон, доліхосигма, вісцероптоз, дивертикули стравоходу і кишечника [50, 52, 53, 55, 66].

Також при НДСТ відмічаються зміни сечовидільної системи (нефроптоз, атонія чашково-мискової системи, подвоєння нирок та сечоводів, аномалії їх розвитку) і репродуктивної системи (опущення матки та піхви, варикоцеле, самовільні викидні та ін.).

Досить рано в дитячому віці розвиваються при НДСТ зміни органів зору, які потрібно враховувати інтерністам як діагностично-значущі: міопія, астигматизм, звихи кришталика, вроджена косоокість, епікантус, голубі склери, гіпер- або гіпотелоризм.

Часто педіатри не надають належної уваги і іншим невісцеральним проявам НДСТ: патології органів носоглотки (отосклероз, гіпертрофія носових та піднебінних мигдаликів, «готичне» піднебіння) та мінімальним змінам з боку системи крові (підвищена кровоточивість, гемоглобінопатії, тромбоцитопатії). Вище описана велика кількість органних порушень в їх різних сполученнях

формує індивідуальний симптомокомплекс у кожної дитини з НДСТ, що призводить до важкості його сприйняття лікарями та труднощях у формулюванні спільного діагнозу.

На сьогоднішній день не існує єдиних критеріїв діагностики НДСТ та єдиної їх класифікації, як немає і єдиного підходу до реабілітації таких пацієнтів [33, 68].

Так, наприклад, по різному визначають поріг стигматизації. Деякі автори вважають порогом стигматизації не менше 3-х зовнішніх ознак дисплазії, інші - 4 ознаки, а деякі вважають граничним значенням наявність 5 і більше зовнішніх ознак дисплазії сполучної тканини [30, 31, 33, 53, 54, 59, 64]. В науковій літературі зустрічається спроба оцінки виявлених ознак в балах, або розподілення виявлених ознак по значущості на великі і малі, головні і другорядні [33, 52].

За допомогою різних класифікацій намагаються визначити ступінь важкості вираженості ДСТ для прогнозування перебігу, наявності ускладнень, уточнення обсягу корегуючих, лікувальних, реабілітаційних та профілактичних заходів [31, 32, 49, 64]. Однак більшість наукової спільноти схиляється до розділення ДСТ на диференційовану та недиференційовану [31, 32, 33, 53, 54, 59, 64, 67] і визнає доцільність діагностики окремих диспластичних синдромів і фенотипів [2, 49, 64, 68]. До диференційованих дисплазій включають захворювання сполучної тканини, які мають певний тип успадкування і чітко окреслений у критеріях діагнозу симптомокомплекс (синдром Марфана, Елерса-Данлоса та ін.). Недиференційована дисплазія сполучної тканини включає в себе різноманітні варіанти набору аномалій сполучної тканини без чіткої симптоматики [40, 56, 61, 64]. Загальноприйнято визначати 4 провідних фенотипа НДСТ: марфаноподібний (MASS-подібний), елерсоподібний та змішаний [49]. В багатьох лікарських спеціальностях виділено тільки нозологічні форми, що є лише окремими проявами спадкової слабкості сполучної тканини з боку відповідного органу чи системи. Структурні дефекти різних компонентів сполучної тканини, обумовлюючи зниження її стабільності,

міцності, ведуть до вторинних функціональних порушень в певних органах і системах [49, 67, 69, 70].

Так, порушення формування еластичного каркасу легень веде до формування спонтанного пневмотораксу, утворення емфізематозних бул. Дефекти хрящового і сполучнотканинного каркасу трахеї і бронхів призводять до розвитку трахеобронхіальної дисплазії, трахеобронхомаліяції, виникненню бронхоектазів [71]. Деформація грудної клітки, а саме зменшення стерно-вертебрального простору, призводить до здавлення легень, зниження їх об'єму та вентиляційної функції, що в свою чергу призводить до порушень кровообігу в малому крузі кровообігу, гіпоксії і включення компенсаторних механізмів [72]. Порушення евакуації бронхіального секрету на фоні кісткових і хрящових деформацій грудної клітини обумовлює часте бактеріальне інфікування, що веде до затяжних і ускладнених перебігів пневмоній, бронхітів, трахеїтів у дітей з НДСТ [72, 73, 74].

В основі патологічних змін з боку серцево-судинної системи лежить, так само як інших систем, неповноцінність позаклітинного матриксу, його колагенових структур. Диспластичні зміни серця включають в себе порушення конституціональні (поворот навкруги вертикальної і горизонтальної осі, «крапельне» та «підвішене» серце), деформації серця в результаті здавлення при кістково-вертебральній дисплазії грудної клітини, особливості будови серця і судин [75, 76, 77, 78]. Все це веде до кальцифікації, фіброзу стулок клапанів, порушення гемодинаміки, інфекційних ендокардитів, порушень ритму серця і провідності [79, 80]. Одним із факторів розвитку аритмічного синдрому вважають дефіцит магнію при ДСТ [63, 80].

З боку ЛОР-органів викривлення носової перетинки в хрящовому відділі, рихлість слизової оболонки ротоглотки та її сухість, гіпертрофія носових і піднебінних мигдаликів, поліпи слизової носа дають передумови до колонізації верхніх дихальних шляхів різними патогенними бактеріями, до затяжних перебігів захворювань та розвитку ускладнень при респіраторній патології [81].

Нейрогенні дисфункції сечового міхура, частіше по гіпорелекторному

типу, рефлюкси, гіпотонія верхніх сечових шляхів, нефроптоз ведуть до застою сечі, розвитку бактеріального інфікування, розвитку рецидивуючих захворювань у вигляді пієлонефритів, гломерулонефритів, ниркової недостатності [32].

Оскільки при НДСТ зустрічається велика кількість різноманітних патологій, діти з НДСТ звертаються до лікарів в 6 разів частіше, ніж діти без НДСТ [31]. Причому найчастішою з причин звернення до педіатрів дітей з НДСТ є часта захворюваність на гостру інфекційну патологію [82, 83].

Респіраторна інфекційна захворюваність є однією з найбільш актуальних проблем сучасної педіатрії. Значний зріст інфекційної патології в останні десятиліття спричинило погіршення екології, широке неконтрольоване використання антибіотиків, еволюція мікроорганізмів. У дітей з НДСТ порушення дренажної функції бронхів і строми альвеол на фоні морфологічних змін бронхолегеневого дерева, трахеобронхіальна дискінезія, синдром імунологічної недостатності сприяють розвитку рекурентних респіраторних захворювань та розвитку ускладнень під час їх перебігу. Діти з рекурентними респіраторними захворюваннями – це не нозологічна форма і не діагноз, а група диспансерного нагляду, в яку включені діти з більш високим ніж у однолітків рівнем захворюваності на ГРВІ [84].

Багато наукових робіт були присвячені саме вивченню питання особливостей протікання запальних захворювань легеневої системи у дітей з НДСТ (пневмоній, бронхітів тощо) [32, 34, 43, 81, 85, 86]. Всі вони ще раз підтверджують ускладнений та затяжний перебіг захворювань респіраторного тракту у дітей з дисплазією сполучної тканини.

Але на сьогоднішній день немає жодної роботи, проведеної в рамках дослідження вивчення саме пневмококової інфекції, як чинника розвитку пневмоній, менінгітів, отитів тощо, у дітей цієї групи, оскільки вона складає одну з найбільш чисельних груп ризику. Тому з вище перерахованого постає питання вивчення частоти та особливостей перебігу пневмококових захворювань у дітей з НДСТ.

1.2. Особливості епідеміології пневмококової інфекції, чинники ризику її розвитку та значення в формуванні загальної захворюваності дітей

Оскільки частою причиною запальних захворювань органів дихання у дітей з НДСТ є пневмококова інфекція, увагу дослідників привертають її клінічні особливості і шляхи захисту організму дитини від патогенних стрептококів.

Як відомо, пневмококові захворювання – це велика група захворювань, які викликаються збудником *Streptococcus pneumoniae*. З мікробіологічної точки зору, пневмокок – це збудник антропонозів з аерозольним шляхом передачі, що має властивість колонізувати верхні дихальні шляхи людини [5, 54 - 57]. Він представляє собою інкапсульований, овальної або сферичної форми кок розміром 0,5-1,25 мкм, розташований зазвичай попарно, іноді у вигляді ланцюжків. Серотипування пневмококів відбувається за К-антигеном. На сьогоднішній день виділяють 93 серотипи пневмококу, лише 20 з них вірулентні, 13 із них - викликають 70-75 % пневмококових захворювань [1, 46, 51, 58].

Пневмококова інфекція практично не розвивається без попередньої колонізації носоглотки збудником. Починається колонізація пневмококом з перших днів життя, максимальний пік назофарингеального носійства припадає на 2-3-й рік дитини [87, 88]. Тривалість носійства пневмокока залежить від його серотипу, віку дитини, її імунного статусу, коморбідного фону [89, 90]. Діти до 5 років вважаються основним резервуаром для їх розповсюдження. В більшості випадків назофарингеальне носійство пневмококу не призводить до розвитку захворювань [91, 92, 93].

За даними ВООЗ за 2012 рік частота колонізації *Streptococcus pneumoniae* носоглотки коливається в розвинених країнах в межах від 27 % до 85 % у країнах, що розвиваються (G. Tzanakaki, 2007; G.J. Tyrrell et al., 2009; J.M.

Stancil, 2009; C. Soley, 2009; A. Kadioglu, 2008; ВООЗ, 2012) [13, 14, 94]. За даними Чернишової Л.І.(2014 р.) загальна поширеність назофарингеального носійства *Streptococcus pneumoniae* у дітей м. Києва 6 міс. - 5 р. сягає 53,8 % (у дітей, які не відвідують дитячі дошкільні заклади – 42,1 %, у дітей, що відвідують – 60,4 %) [95, 96].

Пневмококові захворювання розподіляють на дві групи: інвазивні та неінвазивні. До інвазивних захворювань відносять захворювання, при яких пневмокок виділяють в рідинах внутрішнього середовища (крові, лікворі, синовіальній, перикардіальній, плевральній рідині), до неінвазивних форм, коли пневмокок виділяється в секретах слизових (синусит, отит, аденоїди, тощо) [97, 98].

Особливу небезпеку викликають інвазивні форми пневмококової інфекції (окультна бактеріємія, менінгіти, пневмонії, отити та ін.) [12, 99, 100].

Загалом, згідно оцінки Глобального альянсу з вакцинації та імунізації, щорічно у світі реєструється 14,5 млн. випадків тяжких пневмококових захворювань. Згідно оцінки експертів ВООЗ, кожен рік у світі помирають від пневмонії, менінгіту чи сепсису близько 1 млн. дітей віком до 5 р. [12]. Доведено, що пневмококова інфекція в цій віковій групі є причиною більше 826 тисяч летальних випадків на рік [13, 14].

Самою важкою серед інвазивних захворювань є бактеріємія.

Найбільш частими серед важких пневмококових інфекцій є інфекційні менінгіти. Пневмококові менінгіти серед дітей молодше 2-х років склали в середньому 8,7 - 48,7 випадка на 100 тис. дитячого населення [101, 102]. Серед дітей до 5 років, за даними статистики МОЗ у 2013 році в Україні, майже кожний 10-й випадок бактеріального менінгіту призводить до смерті [88, 103]. У дітей м. Києва пневмококи займали друге місце (35,3 %) серед ідентифікованих бактеріальних менінгітів [88, 103].

Проведений метааналіз показав, що менінгіти пневмококової етіології більш часто (34,7 % випадків серед 18 тис. хворих на бактеріальні менінгіти) призводили до ускладнень, таких як, втрата слуху, рухові порушення,

порушення поведінки та розлади в когнітивній сфері [97, 99, 100]. Летальність при даній формі пневмококової інфекції в розвинених країнах сягає 3 - 19 % [102, 104]. Після перенесеного пневмококового менінгіту у кожної шостої дитини виникала затримка психічного розвитку, у кожної сьомої – епілепсія, у кожної четвертої - глухота [97, 105].

Найчастішою інвазивною пневмококовою патологією є пневмонія. У дітей до 5 років у 30 % випадків її викликає *Streptococcus pneumoniae* [12]. Пневмонія зайняла перше місце серед причин смертності дітей до 5 років у світі (18 %) за даними ВООЗ [12], в Україні - третє (12 %) [93]. Достовірних даних стосовно етіології позалікарняних пневмоній в нашій країні немає. Особливості клінічного перебігу пневмококової пневмонії виділити важко. Вважається, що пневмококова пневмонія частіше є крупозною [106, 107, 108, 109].

Зрідка, у імунокомпроментованих осіб, можуть відмічатися септичні пневмококові артрити, целюліт, первинний перитоніт, ендокардити тощо [105]. Тріада У.Ослера (пневмококовий менінгіт, пневмококова пневмонія, пневмококовий ендокардит), яка була описана ще 100 років тому, сьогодні майже не зустрічається.

Середній отит за частотою реєстрації займає провідне місце серед неінвазивних пневмококових захворювань в Україні. Близько 83 % дітей переносять хоча б один його епізод в перші три роки життя [110, 111]. У 2013 році, за даними центру статистики МОЗ в Україні, зареєстровані більше 217 тисяч гострих середніх отитів, серед них 80 % отитів викликаються пневмококом або гемофільною паличкою [88, 103]. Гострий середній отит супроводжується дисфункцією та запаленням слухових труб, сприяючи потраплянню вірусів і бактерій із носоглотки в барабанну порожнину.

Серед збудників гострого бактеріального риносинуситу пневмококи складають 35 – 42 % [103]. Дану патологію можна запідозрити, коли при ГРВІ відмічається двофазний перебіг з погіршенням стану на 5-7-й день захворювання, приєднуються гнійні виділення з носової порожнини.

Некапсульовані штами пневмококу можуть викликати гнійний двобічний

кон'юнктивіт [105].

Вже багато років науковцями досліджуються чинники, які сприяють розвитку важкої пневмококової інфекції у дітей.

Доведено, що більш висока захворюваність на патологію, викликану *Streptococcus pneumoniae*, відмічається у дітей молодшого віку, що пов'язано з неімунногенністю у них полісахаридних антигенів капсули пневмококу. Молодший вік (від 6 міс. до 2 років) асоційований і з розвитком ускладнень та летальних випадків при пневмококовій інфекції [112]. Це обумовлено тим, що в перші місяці життя дитини в крові ще присутні материнські антитіла, їх рівень стає критично низьким в піврічному віці. Формування типоспецифічного імунітету після першого контакту з пневмококом попереджає повторну колонізацію пневмококами даного серотипу. Останнім часом показана можливість формування під час носійства пневмокока і видоспецифічного імунітету [101].

Соціально - економічні фактори мають значний вплив на захворюваність на пневмококову патологію. Так забруднення навколишнього середовища, вживання алкоголю та паління батьків, нераціональне харчування дітей сприяють колонізації і посилюють ризик інвазії пневмококу [113-117]. Це обумовлене тим, що пневмококи є факультативними анаеробами, ріст яких прискорюється при підвищеному вмісті вуглекислого газу, вони добре виживають в висушеному мокротинні [118].

В деяких наукових дослідженнях відмічено більш високу схильність до пневмококових інфекцій хлопчиків [119].

Вплив грудного вигодовування на частоту розвитку інвазивних пневмококових захворювань у дітей досить дискутабельний: якщо в американських дослідженнях показано вірогідно більшу частоту захворюваності на штучному вигодовуванні, то аналогічне дослідження у Фінляндії суттєвої різниці не виявило [113, 114].

Проте основну групу ризику розвитку пневмококових захворювань складають діти з порушеннями стану здоров'я [120- 126].

Підвищують ризик захворювань на пневмококові інфекції гематологічні захворювання (функціональна і анатомічна аспленія, гемолітичні анемії, онкологічні захворювання, нейтропенії та дисфункції нейтрофілів); імунодефіцитні стани (ВІЛ-інфекція, первинні і вторинні імунодефіцити, імуносупресивна терапія, новоутворення); хронічні захворювання печінки (цироз, хронічний гепатит, атрезія жовчовивідних шляхів); нирок (нефротичний синдром, хронічна ниркова недостатність); ендокринні захворювання; хронічні захворювання легень (бронхіальна астма, бронхоектатична хвороба, пневмофіброз, муковісцидоз та ін.); серцево-судинної системи (вроджені вади розвитку серця, застійна серцева недостатність, артеріальна гіпертензія, кардіопатії); оперативні втручання на органах слуху; неврологічна патологія; недоношеність.

Звертає увагу на себе той факт, що діти з НДСТ часто мають ряд перерахованих порушень не тільки з боку імунної системи, але й інших органів і систем. В літературі не зустрічаються роботи, які описували б перебіг пневмококової інфекції у дітей даної групи.

Таким чином аналіз даних літератури з цього питання показав, що структура та поширеність пневмококових захворювань у дітей в Україні вивчена не достатньо, їх поширеність у групі дітей з клінічними проявами НДСТ взагалі не вивчалась. Специфічна вакцинопрофілактика включена лише до рекомендованих вакцин, а не обов'язкових в національному календарі щеплень. Собівартість специфічної вакцини досить висока, що робить її недоступною для широкого використання. Це може бути обумовлено економічним станом в країні, відсутністю на лабораторному полі доступних методів обстеження, відсутністю реєстрації статистичних форм даних захворювань, відсутністю обізнаності серед населення. Тому ефективність вакцинопрофілактики пневмококових захворювань на території України у дітей взагалі не вивчалась.

Враховуючи все вище перераховане та щорічний зріст кількості респіраторних захворювань в Україні постає нагальним питання більш

детального наукового вивчення даної проблеми, пошук шляхів вирішення даного питання.

1.3 Особливості імунної відповіді та шляхи зниження захворюваності у дітей з НДСТ

Вивченню імунологічних особливостей у дітей з проявами дисплазії сполучної тканини було присвячено багато наукових праць, як у вітчизняній, так і зарубіжній медицині в останні роки.

Ступінь захисту від локальних вірусних інфекцій респіраторного тракту насамперед залежить від стану місцевого локального імунітету. Секреторний імуноглобулін А відноситься до маркерів так званого «місцевого імунітету», його рівень є показником фізіологічного стану організму і визначає ступінь відхилення природної резистентності організму від індивідуальної фізіологічної норми. Секреторний імуноглобулін А – основний компонент секретів (слізної рідини, слини, поту, слизової оболонки порожнини носа, кишечника і дихальних шляхів, секрету цервікального каналу та ін.). У всіх цих секретах, шляхом зв'язування, запобігає адгезії бактерій і вірусів до поверхні слизової оболонки. Секреторний IgA виступає медіатором нейтралізації вірусів, блокатором адгезії патогенів на поверхні епітелію слизових оболонок, а також стимулює фагоцитоз [127, 128]. Крім секреторного імуноглобуліну А (sIgA), в змішаній слині знаходиться IgG. Він, як і інші імуноглобуліни, відноситься до гуморальної ланки імунітету. Синтезуючись зрілими В-лімфоцитами, IgG складає до 75-80 % всіх імуноглобулінів сироватки крові. Приблизно чверть сироваткового IgG щоденно дифундує через капіляри в інтерстиціальний простір та інші секрети організму, а потім через лімфатичні судини повертається в кровотік. Це основні антитіла довготривалої вторинної імунної відповіді на більшість антигенів у людини. Вони приймають участь у нейтралізації бактеріальних токсинів, стимуляції фагоцитозу, клітинно-опосередкованої цитотоксичності, зв'язуванні комплекменту, проникають через

плаценту до плоду. Дефіцит IgG послаблює резистентність до різних інфекцій [127, 129].

Одними із основних клітин локальної імунної системи є мононуклеарні фагоцити, які представлені моноцитами периферичної крові і тканинними макрофагами (макрофаги сполучної тканини, печінки, альвеолярні макрофаги легень, лімфатичних вузлів, слизових оболонок) [130, 131, 132]. Дані клітини мають високу фагоцитарну здатність і бактерицидність, беруть участь у індукції гуморального та клітинного імунітету, мають вплив на розвиток імунних реакцій, а також є ефektорами цих реакцій (вони здатні знищувати чужорідні, злякисні та апоптозні клітини) [133-136]. Тому сучасна імунологія, завдяки новим імуноцитохімічним методам, має можливість постійно поновлювати знання відносно макрофагальних механізмів імунного статусу окремих органів і тканин [135, 136]. Маркер макрофагів CD68 відіграє роль в фагоцитарній активності тканинних макрофагів, експресується в макрофагах, моноцитах, нейтрофілах, базофілах і натуральних кілерах (NK-клітинах), а також в деяких В-клітинах периферичної крові. Дані антитіла зв'язуються з макрофагами і клітинами лінії мононуклеарних фагоцитів. CD16-лімфоцити – клітини-ефektори, які відповідають за протипухлинний, противірусний і трансплантаційний імунітет. NK-клітини – одна із популяцій лімфоцитів, які відрізняються від Т- і В-лімфоцитів за походженням, поверхневими рецепторами, функціональними властивостями і можливостями. Вони працюють на першому рівні захисту проти пухлин та інфекцій до включення в процес специфічних імунних механізмів. NK-клітини опосередковують цитотоксичні реакції без пресенсибілізації і без обмеження по експресії антигенів класів I або II головного комплексу гістосумісності на клітинах-мішенях, на відміну від інших цитотоксичних клітин. Основні властивості CD16-лімфоцитів – це здатність продукувати більшість цитокінів та висока цитотоксичність. Розвиток деяких онкологічних, аутоімунних захворювань, більш тяжке протікання вірусних інфекцій пов'язано зі зниженням кількості CD16-лімфоцитів (Е.В. Абакушева, Е.Г. Кузьмина).

Ряд наукових робіт показують роль імунних порушень у формуванні вторинних захворювань при вродженій патології сполучної тканини в організмі [35, 44]. В результаті були виявлені певні комплексні зміни з боку імунної системи у пацієнтів з НДСТ.

Так, зниження активності макрофагально-моноцитарної ланки імунітету веде до зниження активності Т-лімфоцитів, порушенню фагоцитозу, змін рівня IgA, IgM, IgG, порушенню утворення і циркуляції імунних комплексів. Зниження рівня sIgA і IgA в слині призводить до дисбалансу місцевого імунітету у дітей з НДСТ [67, 82, 147-140].

Опираючись на дані наукових досліджень В.М. Яковлевої, А.В. Глотова, З.В. Нестеренко, можна зробити висновок, що саме ці зміни призводять до розвитку хронічних запальних захворювань бронхолегеневої системи та шкіри при НДСТ. За даними Л.М. Абакумової, підтверджено зменшення вмісту CD3+CD4+-клітин при зростанні кількості CD3+CD8+-лімфоцитів (за методом розеткоутворення), підвищення фагоцитарної і цитотоксичної активності нейтрофілів, збільшення концентрації IgA та IgE в крові у дітей з НДСТ [141, 142]. Наукові роботи проведені в Україні, навпаки, показали певну недостатність фагоцитозу та місцевого імунітету у дітей з НДСТ. Це може бути обумовлено забором матеріалу для проведення дослідження у пацієнтів з інфекційним синдромом на фоні імунних порушень при НДСТ в різні періоди. Дане питання потребує подальшого вивчення [82, 137, 138].

Так, проведена науково-дослідна робота Кухарської Н.Г. (2011) показала, що зміни імунної системи у дітей з НДСТ мають вікові особливості і поглиблюються з віком. Зниження показників місцевого імунітету слизових оболонок верхніх дихальних шляхів (IgA та sIgA в слині), активності фагоцитозу, кисень-залежного метаболізму нейтрофілів спостерігалась у дітей 3-6 років з проявами НДСТ. При цьому не відмічалось порушень з боку клітинної та гуморальної ланок імунітету. Виражений дисбаланс показників клітинної ланки імунітету відмічено у дітей 7-12 років з проявами НДСТ. Результати дослідження показали у них зниження рівня лейкоцитів,

лімфоцитів, Т-лімфоцитів (CD3+-клітин), NK-клітин (CD16+, CD56+, CD3+-клітин), T_H-лімфоцитів (CD3+, CD4+-клітин) при незмінених показниках гуморального імунітету. Зміни місцевого локального імунітету слизових оболонок верхніх дихальних шляхів, активність фагоцитозу, кисень-залежного метаболізму нейтрофілів були більш виражені у дітей старшої вікової групи [8].

За даними досліджень Ошлянської О.А., виявлено зміни у функціонуванні всіх ланок імунної системи у дітей з дисплазією сполучної тканини (ДСТ). Гіперглобулінемія за рахунок імуноглобулінів класів G та A на фоні зменшення вмісту секреторного імуноглобуліну A, підвищений вміст в периферичній крові циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), циркуляція антитіл в діагностично-значущих титрах відмічено у чверті хворих. Показники клітинної ланки системи імунітету (збільшення відносного вмісту Т-лімфоцитів-хелперів в периферичній крові, збільшення відносного вмісту активованих та регуляторних Т-лімфоцитів, зменшення загального вмісту кілерних клітин, зменшення частки високодиференційованих В-лімфоцитів) були змінені у третини обстежених дітей з ДСТ. У третини дітей з ДСТ зміни клітинного і гуморального імунітету були обумовлені порушенням елімінаційних процесів в імунній системі, недостатнім процесом активації фагоцитарної активності у відповідь на запалення, зростанням експресії апоптотичних маркерів на Т-лімфоцитах [137, 139].

У дорослих з різними формами НДСТ імунологічні порушення відрізняються в залежності від її варіантів. Так, наукові дослідження показали, що у пацієнтів з ізольованим пролапсом мітрального клапану (ПМК) та при Марфано-подібному фенотипі дисплазії сполучної тканини спостерігалось зменшення показників тесту з нітро-синім тетразолієм. А підвищення показників даного тесту відмічалось у пацієнтів з ізольованим гіпермобільним синдромом. На думку авторів, дана закономірність більш характерна хворим з важкими вторинними ураженнями шлунково-кишкового тракту – наявністю виразкової хвороби. Вивчення клітинного імунітету показало його пригнічення на тлі зростання показників активації гуморального імунітету. Підвищений

рівень інтерлейкінів – маркерів гострого запалення (ІЛ-1 β , γ -інтерферону) та рівень цитокінів хронічного запалення (ІЛ-6, ІЛ-10, ростового фактору- β), зміни системи комплементу відмічалися тільки при наявності запального процесу в шлунково-кишковому тракті. При відсутності патології з боку шлунково-кишкового тракту дані зміни в імунній системі у пацієнтів з НДСТ не спостерігались [137]. Дана закономірність в цитокіновому статусі імунної системи простежувалася також у пацієнтів в період ремісії виразкового та запального процесу шлунку з- чи без наявності ознак НДСТ. Автором, проте, відмічено більш повільну динаміку нормалізації цих показників при наявності НДСТ у пацієнтів. Це може бути обумовлено незалежністю синтезу прозапальних цитокінів від морфологічних змін при НДСТ. Вивченню цитокінового профілю останнім часом почали приділяти увагу і при бронхітах, пневмоніях, хронічних бронхолегеневих патологіях. Доведено підвищення концентрації ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10 в індукованій мокроті у дітей з пневмофіброзом, що може бути прогностичним несприятливим фактором перебігу захворювання [137]. В результаті постає питання доцільності подальшого дослідження вмісту окремих цитокінів в крові у дітей з НДСТ в якості маркерів запального процесу при респіраторних захворюваннях, оскільки наукових робіт в даному напрямку не було проведено.

Вчені Харківської школи в наукових дослідженнях продемонстрували пригніченість Т-клітинної та макрофагально-фагоцитарної ланки імунітету, підвищення вмісту ІЛ-1, утворення антитіл до колагену при артритах на тлі гіпермобільного синдрому у дітей [137].

Подібні зміни в імунній системі у жінок з НДСТ є фоновими для розвитку урогенітальних захворювань [137]. Ряд наукових робіт показали ускладнений перебіг інфекційних та алергічних хвороб на фоні змін в системі імунітету при НДСТ. У дітей, як і у дорослих, авторами були виявлені ендотеліальна дисфункція, підвищення рівня ІgE, ІgA та ЦІК, порушення агрегації клітин крові на фоні недостатності процесів фагоцитозу при НДСТ.

При НДСТ відмічено ряд порушень в системі гемостазу. Одними з частих

проявів є геморагічний синдром, тромбоцито-, гемоглобінопатії, вторинний синдром Віллебранда. Причини порушення гемостазу при сполучнотканинній дисплазії різноманітні. Стан колагену субендотелію судин визначає активність адгезії та агрегації тромбоцитів, синтезу фактора Віллебранта. Також встановлено генетичний зв'язок синтезу колагену з продукцією ряду факторів згортання [32, 59].

Особливу увагу привертає роль вітаміну D₃ та кальцію у формуванні імунологічного статусу дитини. Важливу роль вітаміну D₃ підтверджує факт наявності рецепторів до його гормональних форм в усіх імунокомпетентних клітинах [143, 144, 145]. 1,25(OH)₂ D₃ – найбільш активний метаболіт вітаміну D₃, регулює як специфічний так і неспецифічний імунітет. Вітамін D₃, підтримуючи підвищений рівень Ca²⁺, забезпечує активацію Т-клітин, пригнічує експресію рецепторів до трансферину на макрофагах, стимулює і пригнічує гіперчутливість уповільненого типу, пригнічує синтез CD23 клітин, впливає на активність і проліферацію Т-хелперів в залежності від концентрації ІЛ-1, оптимізує антигенпрезентуючу функцію, індукує синтез Ca-зв'язуючих білків, потенціює антипроліферативну активність у складі комбінованої протипухлинної терапії [146-148]. Вітамін D₃ є основним регулятором транспорту кальцію у слизовій оболонці кишківника, ниркових каналцях і кістках. Оскільки активація імунокомпетентних клітин є кальцій-залежною, то зниження його концентрації веде до імунологічних порушень, вторинної імуноної недостатності тощо [149].

За даними попередніх досліджень у пацієнтів з диспластичними змінами спостерігаються порушення колоїдно-хімічних процесів. Багато уваги було приділено вітчизняними вченими вивченню рівня вітаміну D та кальцію в організмі дитини та шляхам корекції, особливо у дітей з НДСТ [67, 150, 151]. Аналіз проведених досліджень у дітей з НДСТ показав вірогідне зниження концентрації даних показників у плазмі крові, що може свідчити про преморбідний фон для розвитку патологічних станів внаслідок гіпоелементозу [151]. Причиною гіпоелементозу у дітей даної групи може бути порушення

всмоктування даних елементів в кишківнику, підвищене їх виділення з сечею, надмірне використання організмом макро- та мікроелементів для функціонування сполучної тканини в стані субнормального синтезу. Вплив рівня вітаміну D та кальцію на рівень захворюваності на пневмококові захворювання не вивчався, але можна припустити, що формування протиінфекційного імунітету відбувається за стандартним механізмом, і так само залежить від рівня даних речовин. Тому постає актуальним питання вивчення ролі рівня вітаміну D та кальцію в організмі дітей з НДСТ, та їх впливу на формування специфічного та неспецифічного імунітету проти пневмококу у дітей даної групи.

Генетичні дослідження довели асоціацію порушення функції імунної системи при НДСТ з алельним поліморфізмом окремих генів головного комплексу гістосумісності. Відмічено підвищення частоти порушення імунних, в тому числі аутоімунних реакцій, на фоні генетичних аномалій у пацієнтів з- та без проявів НДСТ. В багатьох хромосомах (2, 5, 152] розташовані гени, які кодують синтез аномальних протеїнів при НДСТ [25, 26]. Дизімунні порушення виникають на фоні мультифокального ураження ДНК, найчастіше в локусах 5, 6, 8, 9, 11 та X-хромосом [5, 48]. Тому постає перспективним питання подальшого дослідження в даному напрямку, так як можливе формування зчеплених уражень з розвитком різних імунопатологічних синдромів у дітей з клінічними ознаками НДСТ.

Суперечливість змін імунологічних показників при НДСТ, відмічених в різних дослідженнях, може бути обумовлена спостереженням їх у хворих з різними імунопатологічними синдромами або проведенням обстеження в різні періоди перебігу патологічного процесу.

За даними Ягоди А.В., діти з клінічними проявами НДСТ вдвічі частіше хворіють на ГРЗ, та схильні до довготривалого перебігу, частіше мають ускладнення у вигляді отитів, бронхітів, аденоїдитів [44].

Проте роль імунних порушень при НДСТ на перебіг специфічної протиінфекційної відповіді ще не вивчалася. Припускається, що специфічна

імунна відповідь у дітей з НДСТ може бути не порушена, а частота захворювань пов'язана з рядом інших факторів (екологічні, соціальні, аліментарні тощо).

Як було зазначено вище, серед гострої бактеріальної інфекційної патології в дитячому віці значну роль відграють пневмококова, гемофільна, стрептококова та ін. [44]. Це обумовлене не лише їх значною розповсюдженістю, контагіозністю, але й підвищеним ризиком розвитку ускладнень (менінгіти, пневмонії, отити, синусити). Як було відмічено, багато досліджень присвячено вивченню її перебігу в групах ризику (імунодефіцитні стани, хворі на гемодіалізі, онкологічні) [153].

Проте залишається й досі невивченим, чи обумовлена захворюваність на пневмококову патологію порушеннями у специфічній імунній відповіді у дітей з НДСТ, чи викликана іншими причинами.

1.4 Особливості імунної відповіді організму дитини проти пневмококу, які сприяють розвитку пневмококових інфекцій

Провідними факторами вірулентності пневмококів є М-білок капсули (забезпечує здатність до адгезії та послаблює фагоцитоз); гемолізину, агресини, лейкоцитидини (пошкоджують клітини тканин); пептидаза (розщеплює секреторний імуноглобулін А); гіалуронідаза, наявність полісахаридної капсули [154]. Найбільш вивчені адгезивні властивості пневмококу при позалікарняній пневмонії [155].

Так, досліджені особливості адгезії пневмокока через спільний поверхневий антиген А, який експресується на поверхні всіх пневмококів і переносить іони магнію і цинку в цитоплазму бактерій (що необхідно для колонізації мікроорганізму на слизовій поверхні). Також поверхневий антиген А здатен порушувати процес синтезу комплементу і зв'язувати лактоферин [156, 157]. Інший з домінуючих факторів вірулентності пневмокока – пневмолізін – зв'язується з холестеринем на мембранах епітеліальних клітин,

що приводить до утворення в ній пор. Крім цієї прямої цитотоксичної дії, пневмолізін має властивості порушувати взаємозв'язок між клітинами, він стимулює синтез в організмі маннозв'язуючого лектину, лізоциму, кадєрину 17, рецепторів до інтерлейкіну 15, простагландину E, що має захисне значення [156]. Інвазію пневмокока в кров забезпечує його гіалуронідаза.

Як відомо, процеси фагоцитозу є першим і основним механізмом захисту при інфікуванні *Streptococcus pneumoniae* [158, 159]. Альвеолярні макрофаги знищують пневмококи активними азотовмісними метаболітами в фагосомі, фагоцитують апоптотичні нейтрофіли, продукують ІЛ-1 β [160], нейтрофільні гранулоцити – за рахунок дії супероксидного радикалу [161].

Протягом останнього десятиріччя з'являється все більше робіт, присвячених ключовій ролі імунної системи слизової оболонки в реалізації протиінфекційного захисту організму (Бережний В.В., Чернишова Л.І., 2006; Дранник Г.Н., 2006; 2010; Абатуров А.Е., 2007; 2011; Абатуров А.Е., Юлиш Е.И., 2007). Слизова оболонка верхніх дихальних шляхів є основним первинним місцем контакту із пневмококом. Порушення цієї первинної ланки імунного захисту спричиняє часту колонізацію даним збудником та його інвазію в організм.

Гуморальний неспецифічний місцевий імунітет слизової оболонки включає: бар'єрні білки-муцини, дефензини, кателицидини, лектини, лізоцим, лактоферин, інгібітори протеаз, цитокіни, імуноглобуліни; клітинна ланка – дендритні клітини, моноцити, макрофаги, інтраепітеліальні Т-лімфоцити, нейтрофільні гранулоцити, опасисті клітини, еозинофільні гранулоцити, натуральні кілери (Якобісяк М., 2004; Дранник Г.Н., 2010). Секрет, яким вкрита слизова оболонка дихальних шляхів, містить речовини, які виявляють антибактеріальну активність. Завдяки моториці війкового епітелію секрет постійно транспортується назовні, що забезпечує процес елімінації збудника та запобігає його фіксації [162-164]. Українськими вченими вивчався вміст дефензинів у ротоглотковому секреті у дітей, які часто хворіють на гострі респіраторні захворювання. Це пов'язано з тим, що дефензини чинять

бактерицидну (проти грампозитивних та грамнегативних бактерій), фунгіцидну та віроцидну дію [165, 166], відіграють ключову роль в організації взаємозв'язку неспецифічних механізмів захисту та адаптивної системи організму, сприяють репарації тканин [166]. Виявлено, що у дітей з хронічним компенсованим тонзилітом суттєво знижений вміст дефензинів в ротоглотковому секреті, особливо у дітей молодшого віку (4-7 років) [167].

Та, не дивлячись на актуальність досліджень в даному напрямку, на сьогоднішній день наукових робіт присвячених вивченню ролі місцевого неспецифічного гуморального імунітету в колонізації та інвазії пневмокока у дітей з- та без клінічних проявів НДСТ не проводилось.

В останні роки були отримані наукові дані про участь інтерферону I типу в патогенезі пневмококової інфекції шляхом регуляції епітеліального та ендотеліального бар'єрів [168].

Презентація антигенів пневмококу макрофагами лімфоцитам сприяє розвитку специфічної клітинної і гуморальної відповіді.

Першим кроком імунної реакції організму на пневмокок є розпізнавання його патоген-асоційованих молекулярних структур (pathogen associated molecular patterns, PAMP) відповідними рецепторами (pattern recognition receptors, PRR). Виділяють декілька сімейств рецепторів, які розпізнають PAMP пневмококу: Toll-подібні рецептори (TLR), NOD-подібні рецептори та ДНК-сенсори [169]. Взаємодія пневмококу з рецепторами призводить до збудження внутрішньоклітинного сигнального шляху, який стимулює експресію генів, що відповідають за синтез прозапальних цитокінів та ерадикацію патогена.

Розпізнавання PAMP *Streptococcus pneumoniae* залежить від нормального функціонування TLR [170]. Так, за даними попередніх досліджень, розвиток пневмококової пневмонії з високим ризиком ускладнень, спостерігався у дітей з генетично обумовленим дефіцитом компонентів TLR-асоційованих сигнальних шляхів та рецепторів до ІІ-1 [171]. Функція різних TLR в протиборстві пневмококу дещо відрізняється. Так, TLR2 розпізнає ліпопротеїни і пептидоглікани клітинної стінки пневмокока на поверхні епітеліоцитів та

моноцитів [172]. На ранніх стадіях колонізації *Streptococcus pneumoniae* його дефекти призводять до порушення контактів між епітеліоцитами слизової оболонки [172], під час пізньої стадії колонізації – послабленню ерадикації пневмококу завдяки зменшенню синтезу ІЛ-1 β , -6, -8 та недостатньої активності пневмолізинів [173, 174]. Активація TLR2 посилює і синтез антимікробних пептидів (β дефензину), що мають бактерицидні властивості, розпізнає пневмолізин і ендопептидазу О пневмокока [174].

Пневмолізин індукує апоптоз клітин і утворює пори в структурі цитоплазматичних мембран [175], пневмококова О пептидаза сприяє ухиленню *Streptococcus pneumoniae* від механізмів вродженого імунітету і бере участь в інвазії патогена за допомогою зв'язування з плазміногеном, фібронектином, С1q - компонентом комплекменту [171]. TLR9 розпізнає пневмококову дезоксирибонуклеїнову кислоту і індукує фагоцитарну активність тканинних макрофагів [172].

Сімейство NOD-рецепторів людини включає 22 внутрішньоклітинних протеїна, які беруть участь в розпізнаванні інфекційних агентів, однак, до теперішнього часу роль багатьох із них залишається невідомою [176, 177].

Основними регуляторами специфічних імунних реакцій в організмі людини є Т-лімфоцити-хелпери (Th): Th₁-, Th₂-, Th₁₇- та регуляторних (Treg) Т-лімфоцитів [178]. Експериментально доведено, що антипневмококовий захист на початку пневмококової інфекції залежить від наявності пневмокок-специфічних Т-клітин і не залежить від антитільної відповіді [178]. Деякі вчені схиляються до думки, що захист від колонізації пневмокока обумовлюється функціонуванням ІЛ-17А, який продукують CD4⁺Т-клітини [179]. Винайдено, що у дорослих, які хворіли на пневмококову пневмонію, вміст ІЛ-17 в крові підвищений, припускають, що саме останній бере участь в формуванні пулу клітин пам'яті [179]. Дослідники вважають, що Т-хелпери, які взаємодіють з ІЛ-17 (Th₁₇), мобілізують нейтрофіли у вогнище запалення, сприяють синтезу та секреції протипневмококових антитіл класу IgG, посилюють опсонізацію. Інше дослідження, проведене у дітей віком 5-7 рр., виявило зворотню залежність

ступеню пневмококової колонізації глотки від вмісту ІЛ-17 в сироватці крові [179].

Хоча роль Тreg-клітин при пневмококовій інфекції вивчена недостатньо, в деяких роботах відмічено значно підвищену кількість Тreg-клітин в аденоїдній тканині у дітей при носійстві пневмокока в ротоглотці [180].

В процесі формування специфічної імунної відповіді взаємодія між імунокомпетентними клітинами відбувається завдяки цитокінам.

Цитокіни сімейства інтерлейкінів – це основна група розчинних медіаторів, що беруть участь у процесі запалення.

Як було зазначене вище, *Streptococcus pneumoniae* видаляється з організму шляхом фагоцитозу, переважно, активованими макрофагами, кількість яких залежить від рівня ІЛ-1 β в крові [181]. Група ІЛ-1 продукується моноцитами периферичної крові та тканинними макрофагами. Вивільнений ІЛ-1 β зазвичай зв'язаний з мембранами активованих макрофагів. Під впливом ІЛ-1 β підсилюється продукція ІЛ-2, ІЛ-6, збільшується кількість нейтрофілів в периферичному руслі, посилюється проліферація Т-лімфоцитів [181]. З іншого боку, ІЛ-1 при пневмококовій інфекції локалізує інфекційний процес шляхом посилення процесів коагуляції [181]. Оскільки, у дітей з НДСТ рядом попередніх наукових досліджень було доведено зниження активності фагоцитозу, це може бути одним із провідних факторів, які сприяють колонізації та інвазії слизових оболонок *Streptococcus pneumoniae* [182].

Як було сказано вище, ІЛ-17 пргнічує колонізацію *Streptococcus pneumoniae* в респіраторному тракті [178] та бере активну участь у розвитку специфічної антитільної відповіді на *Streptococcus pneumoniae* [183].

Наукові дослідження показали, що під час пневмококової інфекції суттєво збільшується і синтез ІЛ-6. Недостатня його продукція в організмі дитини призводить до збільшення кількості смертельних випадків [184]. ІЛ-6 індукує синтез В-клітин, підвищує продукцію гострофазних білків, стимулює синтез лейкоцитами молекул адгезії, хемокінів, гепсидину, який є активним антимікробним агентом [185].

Інший важливий прозапальний цитокін – фактор некрозу пухлин- α (ФНП- α) пригнічує ріст колоній та дисемінацію *Streptococcus pneumoniae*, що відіграє важливу роль в упередженні бактеріємії [186].

На думку деяких авторів, ІЛ-10 при пневмококової інфекції попереджує розвиток деструктивних процесів в легеневій тканині [187].

Специфічна гуморальна відповідь при протипневмококовому захисті формується як Т-залежним, так і Т-незалежним шляхом. Серед субкласів імуноглобулінів, які формують специфічні антитіла, важливішу роль у протипневмококовому захисті відіграють IgG₂ [168, 188].

Комплемент є одним із важливих факторів гуморального імунітету. До його складу входить до 20 взаємопов'язаних білків, їх позначають цифрами: С1, С2, С3 - С9. Він бере участь в лізисі мікробних клітин, в анафілаксії, фагоцитозі, хемотаксисі. Шляхи активації комплементу: класичний, альтернативний, лектиновий. Лектиновий шлях активації комплементу відбувається без участі антитіл, він ініціюється маннозов'язуючим білком сироватки крові, який взаємодіє з залишками маннози на поверхні мікробних клітин каталізуючи білок С4. Манозозв'язуючий лектин (MBL) є основним опсонізуючим білком респіраторного секрету. В результаті рекогніції N-ацетилглюкозаміна і маноз ліпополісахаридів зовнішньої мембрани бактерій, грибів і поверхневих глікопротеїнів вірусів MBL активує систему комплементу без участі антитіл, викликаючи осмоліз інфекційних агентів [189]. У дітей у віці від 6 до 18 місяців протеїн MBL відіграє особливу роль в захисті респіраторного тракту [189]. Синтез MBL відбувається переважно в печінці макрофагами. Вважається, що лектиновий шлях активації комплементу еволюційно більш зрілий від класичного, тому приймає участь в першій лінії захисту макроорганізму від інфекційних агентів. Доведено, що MBL взаємодіє як з грампозитивними, так і з грамнегативними бактеріями, вірусами, грибами. Компоненти комплементу С5а і С3а підсилюють хемотаксис лейкоцитів, продукцію активних радикалів кисню, прозапальних цитокінів, метаболітів арахідонової кислоти, індукують дегрануляцію базофілів, еозинофілів,

підвищують судинну проникність. Ген MBL знаходиться на хромосомі 10 і включає 4 екзони. В результаті розрізняють 7 гаплотипів: HYPA, LYQA, LYPA, LXPA, LYPB, LYQC та HYPD, що відрізняються між собою за різним плазменним рівнем MBL. Низький рівень та дефіцит MBL супроводжується високим ступенем ризику розвитку пневмоній, отитів, сепсису, схильністю до частих інфекцій респіраторного тракту, затяжному та ускладненому перебігу інфекційно-запальних захворювань. Також, при дефіциті MBL відмічається знижена резистентність до *Streptococcus pneumoniae* [189]. Накові роботи по вивченню системи комплементу не досліджували його активність у групі дітей з НДСТ, а також немає наукових робіт по вивченню рівня MBL у даної групи дітей. Лише теоретично можна припустити зниження його рівня і як наслідок схильність до більш частих епізодів респіраторних інфекцій у дітей з НДСТ.

Враховуючи все вище перераховане, можна зробити висновок, що більшість наукових досліджень імунітету при пневмококових інфекціях були проведені на тваринах та дорослих людях. Лише незначна кількість наукових робіт присвячена вивченню імунітету проти *Streptococcus pneumoniae* у дітей. Роль місцевого імунітету та його роль в колонізації та розвитку захворювань викликаних даним патогеном взагалі досліджена мало та потребує деталізації. Протипневмококовий захист у дітей з НДСТ раніше не вивчався.

1.5 Провідні напрямки зниження захворюваності на пневмококові інфекції та можливості підвищення ефективності специфічного імунного захисту у дітей з НДСТ

Попередніми дослідниками проводились спроби підвищення імунної відповіді у дітей з НДСТ. Перш за все намагалися вплинути прямо чи опосередковано на метаболізм сполучної тканини. Для цього використовували стимулятори колагеноутворення (вітамін С, склоподібне тіло, солкосеріл, L-карнітин) разом з вітамінами групи В і мікроелементними добавками, що містять мідь, цинк, магній. Друга група препаратів, що широко

впроваджувалась – це коректори синтезу і катаболізму глікозамногліканів (хондроїтинсульфат, глюкозамінсульфат, румалон). Також спробували використовувати стабілізатори мінерального обміну (вітаміни D₂, D₃, остеогенон, кальцимакс тощо) та коректори біоенергетичного стану організму (аденозинтрифосфат (АТФ), фосфаден, мілдронат, лецитин, есенціальні фосфоліпіди та коферменти).

З метою неспецифічної імуностимуляції використовувались адаптогени рослинного походження та бактеріальні лізати IgG₂ [190].

Специфічна імунопрофілактика за допомогою вакцин на сьогоднішній день є найбільш доведеною по ефективності в боротьбі з інфекційними захворюваннями [88]. Тому їй приділяється багато уваги, особливо у дітей з НДСТ, та наукових робіт присвячених даній темі на жаль немає.

Оскільки основним напрямком лікування пневмококових інфекцій є емпірична антибіотикотерапія, в останні роки постає нагальним питання росту антибіотикорезистентності до даного збудника. На сьогоднішній день антибіотикорезистентні штами все частіше зустрічаються у дітей. Це може бути пов'язано з широким застосуванням у дітей антимікробних препаратів, більш високим назофарингеальним носійством, більшою скупченістю дитячого населення [88].

Тому, не дивлячись на широкий арсенал антибактеріальних препаратів, позиція ВООЗ щодо попередження пневмококових інфекцій однозначна – це вакцинація [13, 14].

Розробка ефективних вакцин почалася ще в 1911 р. А.Райтом, який вперше створив цільноклітинну неживу пневмококову вакцину. Перша полісахаридна 14-валентна вакцина була розроблена в 1977 році, а в 1983 році її замінила 23-валентна вакцина. До складу такої полісахаридної вакцини входять полісахариди капсули 23 серотипів пневмококів (1, 2, 3, 4, 5, 6В, 7F, 8, 9N, 9V, 10А, 11А, 12F, 14, 15В, 17F, 18С, 19А, 19F, 20, 22F, 23F, 33F). До 90 % інвазивних пневмококових захворювань та чотири п'ятих випадків назофарингеального носійства викликається саме цими штамми [95, 191].

Недоліком полісахаридних вакцин є формування поствакцинальної імунної відповіді за Т-незалежним механізмом. Це приводить до синтезу специфічних антитіл лише у дітей віком старше 1 р., а до деяких серотипів (6А, 14, 19F і 23А) високий титр не досягається у дітей віком до 5 р. взагалі [199].

Після отримання першої дози протипневмококової вакцини відмічається висока імунна відповідь до одних штамів (3, 4, 8, 9N), середня відповідь до інших (1, 2, 7F, 18С, 19, 25), а до певних - низька (12, 14, 23, 6А, 6В).

Згідно досліджень останніх років, після вакцинації проти пневмококу полісахаридною вакциною відсутній ефект імунізації у дітей молодше 2-х років та у дітей деяких груп ризику, а вже через декілька років не відмічається ефекту і від бустерної дози ревакцинації [88].

Тому, на сьогоднішній день в світі віддається перевага кон'югованим вакцинам, які формують Т-залежний імунітет завдяки індукції проліферації протеїн-специфічних Т- та полісахарид-специфічних В-клітин пам'яті [192, 193]. Крім того, кон'юговані вакцини є водночас і носієм, і ад'ювантом, що сприяє сильній відповіді навіть у дітей перших місяців життя. Білками-носіями виступають різні протеїни: нетоксичний мутант дифтерійного токсину, правцевий протеїн, протеїн D *H.Influenzae*. До складу 7-валентної кон'югованої вакцини входить 7 полісахаридів серотипів пневмококів (4, 6В, 9V, 14, 18С, 19F і 23F), до 10-ти валентної кон'югованої вакцини – 10 полісахаридів серотипів пневмококів (1, 5, 6В, 7F, 9V, 14, 23F, 4, 18С, 19F), до 13-ти валентної кон'югованої вакцини – 13 полісахаридів серотипів пневмококів (1, 3, 4, 5, 6А, 6В, 7F, 9V, 14, 19А, 19F і 23F, 18С). На сьогоднішній день в Україні застосовують у дітей кон'юговані вакцини «Превенар-13» Ваєт Фармсеутикалс, Нью Лейн, Хавант, РО9 2NG, Велика Британія та «Синфлорікс» ГлаксоСмітКляйн Біолоджікалз С.А., Рю де л'Інстітю, 89 1330 м. Ріксенсарт, Бельгія.

У 2013 р. пневмококова вакцина застосовувалась вже у 103 країнах світу. Попередні дані застосування полівалентної кон'югованої вакцини-13(ПКВ-13) свідчать про значне зниження захворюваності на інвазивні та мукозальні

пневмококові інфекції і зниження назофарингіального носійства вакцинних серотипів пневмококів у дітей [193, 194]. Використання протипневмококової вакцини зменшило кількість інвазивних пневмококових захворювань на 93 % та кількість негоспітальних пневмоній у дітей до 5 років на 26 % (дослідження проведене в Латинській Америці 2011-2012 рр. COMPAS, яке включало близько 24000 дітей) [195]. Так, вакцинація ПКВ-10 попереджує 1 із 4 випадків негоспітальних пневмоній підтверджених рентгенологічно.

В рамках першого рандомізованого клінічного дослідження The Finnish Invasive Pneumococcal Disease Vaccine Trial (FinIP), в якому приймало участь 47369 дітей, було продемонстровано високу клінічну ефективність вакцинації в попередженні пневмококових захворювань у дітей до 2-х років. Було доведено високу клінічну ефективність при використанні як 3-х так і 4-х дозових схем вакцинації. Так, під час дослідження FinIP ефективність вакцини, щодо зменшення кількості госпітально діагностованих пневмоній склала 26,7 % за схемою вакцинації 3+1 для малюків і 29,3 % за схемою 2+1 для малюків [196].

У великому рандомізованому подвійному сліпому клінічному дослідженні (Pneumococcal Otitis media Efficacy Trial (POET) щодо вивчення ефективності вакцини проти гострого середнього отиту, що спричинений пневмококами, проведеному у Чехії та Словаччині, 4968 немовлят отримували 11-валентну досліджувану вакцину, до складу якої входило 11 серотипів пневмококу за календарем вакцинації 3, 4, 5 та 12 – 15 місяців, було встановлено ефективність щодо випадку гострого середнього отиту, спричиненого будь-яким серотипом пневмококу - 52,6 % [88, 95, 197]. Зростання частоти випадків гострого середнього отиту, викликаного іншими бактеріальними патогенами або серотипами пневмококу, що не входять до складу вакцини, у даному дослідженні не спостерігалось.

Останніми роками увагу вчених привертає ефективність вакцинації проти пневмококу у групах ризику розвитку інвазивних пневмококових захворювань, наприклад у ВІЛ-інфікованих пацієнтів [198]. Не дивлячись на те, що полісахаридна вакцина Т-незалежна, в ряді досліджень було продемонстровано

зв'язок імунної відповіді у ВІЛ-інфікованих з початковим рівнем CD4+ клітин. Так при зниженні CD4+ менше 200 клітин в мл відповідь на вакцинацію була субоптимальною [198]. Ефективність вакцинації була вищою при застосуванні пневмококових вакцин на фоні ретровірусної терапії [199].

У дітей, які перенесли спленектомію, імунна відповідь залежала від наявності імунодефіциту. Так при відсутності імунодефіциту ефективність складала 77 % [200].

У дітей з нефротичним синдромом і іншими хронічними захворюваннями нирок імунна відповідь на первинну вакцинацію була адекватною. В літературі зустрічаються дані про неефективність вакцинації у дітей з нефротичним синдромом, які мають мутацію генів *NPHS2*, *NPHS1* [201, 202].

Дослідження присвячені визначенню антитіл після введення полісахаридної вакцини проти пневмококу дітям з аутоімунними захворюваннями показали залежність імунної відповіді від проведеної терапії, активності процесу та загального рівня IgG [203, 204].

Наукових робіт, присвячених імуногенності вакцин у дітей з НДСТ в вітчизняній та зарубіжній літературі не знайдено.

Ефективність вакцинації у ряді вище перерахованих досліджень визначалась імунологічно (визначення специфічних антитіл до та після вакцинації, оцінка сероконверсії, визначення протективного імунітету, визначення коефіцієнту імунологічної ефективності), а також епідеміологічно (збір інформації про рівень захворюваності за часом, віковими групами, сезонності, циклічності, визначення коефіцієнту захищеності). Припускається, що отримання результатів ефективності вакцинації проти пневмококу кон'югованими вакцинами не рівних 100 %, пов'язано з тим, що при клінічній оцінці захворювань, не завжди було підтверджено бактеріологічно чи методом полімеразної ланцюгової реакції саме пневмококову інфекцію.

Переглянувши вітчизняну та зарубіжну наукову літературу, проаналізувавши дані наукових досліджень в даному напрямку, можна зробити висновок, що перебіг захворювань, імовірно викликаних пневмококом у дітей з

НДСТ, їх перебіг, частота ускладнень, не вивчався. Ефективність вакцинопрофілактики проти пневмококу не досліджувалась.

Основні принципи реабілітації дітей з НДСТ на сьогоднішній день включають в себе загартовування, лікувальну фізкультуру, нормалізацію білкового, енергетичного, вітаміно-мінерального обміну. Це підтверджується багаточисленними науковими роботами, але роль даних заходів реабілітації на колонізацію носоглотки пневмококом, розвиток інвазивних форм пневмококових захворювань, вплив поєднання специфічної вакцинопрофілактики та методів корекції мезенхімальної дисплазії не вивчався. Все вище перераховане ставить актуальною задачу наукових досліджень в даному напрямку.

Перелік публікацій

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.
2. Ошлянська ОА, Задорожна ТД, Пустовалова ОІ, Вовк ВМ. Деякі особливості місцевого клітинного імунітету у дітей недиференційованою дисплазією сполучної тканини. Современная педиатрия. 2017;5(85):26-31.
3. Ошлянська ОА, Вовк ВМ. Особливості гуморального місцевого імунітету у дітей недиференційованою дисплазією сполучної тканини. Перинатология и педиатрия. 2017;4(72):89-94.
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.
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.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ 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.). У ході роботи дотримувалися правил безпеки здоров'я досліджуваних та зберігали права пацієнта згідно конвенції прав людини та біомедицини (1997 р.), відповідно положенням ВООЗ, Міжнародної ради медичних наукових товариств, Міжнародного кодексу медичної етики (1983 р.), відповідних законів України. Обрані методики та об'єм дослідження відповідали вимогам Статуту Української асоціації з біоетики та нормам GLP (1992 р.), CLP (2002 р.), нормам ІСН, положенням з питань етики МОЗ України №66 від 13.02.2006 р. Роботу розглянуто комісією з біоетики ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. О.М. Лук'нової НАМН України», м. Київ (протокол №4 від 26.12.2014 р.). Порушень морально-етичних норм не виявлено.

Лабораторії, в яких проводилось дослідження, сертифіковані.

Для досягнення поставленої мети і вирішення завдань дослідження нами було обстежено 138 дітей віком від 1 до 10 років. Відбір дітей проводився згідно розроблених критеріїв включення та виключення.

Критерії включення в дослідження:

- діти обох статей від 1 до 10 років;
- наявність підписаної інформованої згоди батьків чи опікуна.

Критерії виключення з дослідження:

- відсутність інформованої згоди батьків чи опікунів дитини;
- тяжкий клінічний стан;
- психічні розлади, які унеможливають співпрацю (відсутність комплаєнсу);

- діти з уточненими формами диференційованої дисплазії сполучної тканини;
- діагностовані імунодефіцитні стани та метаболічні порушення;
- наявність у дитини інфекційних захворювань (туберкульоз, ВІЛ);
- злоякісні новоутворення;
- діти на імуносупресивній терапії.

Дизайн дослідження передбачав на I етапі (рис. 2.1) визначення частоти реєстрації ознак НДСТ у дітей за даними аналізу комплексних амбулаторних клінічних оглядів 138 дітей, проведених на клінічній базі ТОВ «ДМЦ «Добробут» за участю педіатра, кардіолога, ортопеда, отоларинголога, офтальмолога та інших спеціалістів. Роботу розпочинали після отримання згоди батьків на участь у дослідженні. Оцінка стану здоров'я дітей проводилась згідно розробленої картці спостереження дитини з використанням загальноприйнятих антропометричних, загальноклінічних, генеалогічних, статистичних методів. Для оцінки епідеміологічної ситуації щодо захворюваності на респіраторні захворювання та загальної захворюваності дітей з НДСТ проведено порівняльний аналіз отриманих даних та даних офіційної статистики МОЗ України та літературних джерел. Вивчення сімейного та індивідуального анамнезу проведене шляхом аналізу медичної документації та анкетування батьків з метою більш детального збору анамнезу.

Для діагностики НДСТ (на етапі клінічного спостереження) користувалися скринінг-діагностикою, запропонованою Т. Мілковською-Дімі트로вою і А. Каркашевим та доповненою Т. І. Кадуріною. При цьому виявляли головні клінічні прояви недиференційованої дисплазії сполучної тканини: патологію хребта (сколіоз, лордоз і т. д.), готичне піднебіння, патологію органів зору (міопія, астигматизм і т. д.), гіпермобільність суглобів, потоншення шкіри, аномалії вушних мушель, зубів, кили та інші мікроаномалії розвитку. Для вірогідності виявлених ознак звертали увагу на консультації вузьких профільних спеціалістів та результати допоміжних інструментальних методів обстеження (УЗД, ЄхоКГ і т. д.). Критичне число зовнішніх фенів

(фенотипових ознак), що дозволяє константувати НДСТ, коливається, за різними авторами, від 3 до 6. Але найбільшу значимість має якісний склад фенів. В нашому дослідженні ми відносили дітей у групу з клінічними проявами НДСТ, які мали не менше 3 ознак дисплазії сполучної тканини в різних системах організму дитини (не менше 2-3 систем) та носили поліорганний характер. Діти з верифікованими формами ДСТ з дослідження виключались (перш за все – діти з проявами синдрому Марфана за Гентськими критеріями за De Raere A. et al., 1996, та синдрому Елерса-Данлоса згідно Вільфраншської класифікації за Beighton P. et al., 1998) [2].

Для виявлення структури соматичної патології проведений ретроспективний аналіз даних комплексного обстеження 138 дітей на базі поліклінічного відділення ТОВ «ДМЦ «Добробут». Вони були розподілені по підгрупах: 1-група – діти з клінічними ознаками НДСТ, 2-га група – без клінічних ознак НДСТ. Серед обох груп дітей були виділені групи дітей з рекурентними респіраторними захворюваннями.

До групи дітей з рекурентними респіраторними захворюваннями були включені діти в залежності від частоти ГРЗ та віку дитини (від 1 до 3 років – 6 і більше епізодів ГРЗ за рік, 4-5 років – 5 і більше епізодів ГРЗ за рік, 6 років і старше – 4 і більше епізодів ГРЗ за рік) [2]. В результаті аналізу даних, отриманих на I етапі дослідження виділена група дітей з клінічними ознаками підвищеного ризику розвитку імунологічних порушень.

Згідно концепції дослідження, його II етап включав аналіз даних поглибленого анамнестичного, клінічного, лабораторного та інструментального обстеження 138 дітей віком 1-10 років (79 дітей з НДСТ та 59 дітей без клінічних ознак НДСТ відповідного віку та статі, які склали групу порівняння). Для оцінки стану місцевого імунітету у 53 дітей проведено імуноферментне дослідження змішаної слини, у 47 дітей було проведено імуноцитохімічне та морфологічне дослідження мазків зішкрябів з піднебінних мигдаликів. Діти, які були включені в дослідження, на момент обстеження не отримували корекції імунітету та метаболічної терапії.

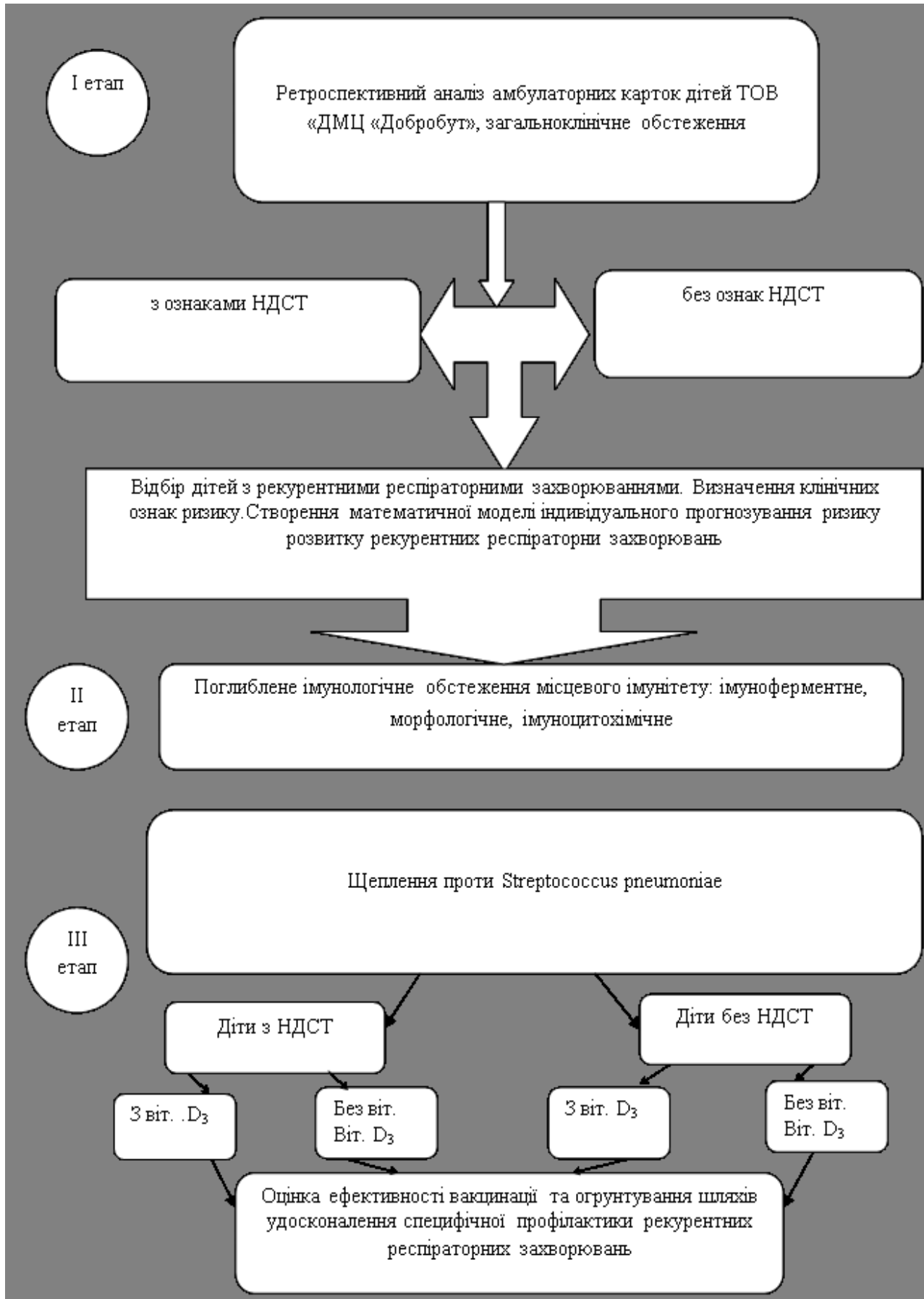


Рис. 2.1 Концептуальний дизайн дослідження

У дітей оцінювалися дані загальноклінічного обстеження за стандартами поліклінічного відділення, в комплекс якого входило функціональне дослідження опорно-рухового апарату, рентгенологічне обстеження, дослідження показників гемограми, визначення біохімічних показників сироватки крові, загальний аналіз сечі. Майже всім пацієнтам проводили ЕКГ, УЗД органів черевної порожнини та позачеревного простору, ехокардіографія.

Для визначення місцевого мікробіологічного пейзажу ротоглотки 64 дітям було проведено бактеріологічне дослідження з вивченням спектру мікрофлори в мазках із зіву та порожнини носа за загальноприйнятими методиками.

Для виявлення дітей, які входять в групу ризику по розвитку рекурентних респіраторних захворювань, тривалого та ускладненого їх перебігу, на основі виявлених несприятливих факторів ризику розроблено прогностичні критерії ризику розвитку даної патології. Прогностичні критерії розроблені за методикою неоднорідної послідовної процедури Вальда-Генкіна. До уваги бралися лише ознаки з інформативністю не менше 0,3, згідно рекомендацій Є.В. Гублера (1978). Отримані прогностичні коефіцієнти критеріїв факторів ризику розвитку рекурентних ГРЗ підсумовуються, і після досягнення граничних значень встановлюється належність дитини до групи ризику (додаток 1.). Методика застосовується наступним чином. Лікар разом з батьками під час прийому відмічає пункти зазначені в додатку 1. Потім сумує отримані зазначені прогностичні коефіцієнти. Якщо отримана сума прогностичних коефіцієнтів менше -12, то ризик розвитку у дитини рекурентних респіраторних захворювань з тривалим та ускладненим перебігом відсутній. Якщо сума прогностичних коефіцієнтів від -12 до -4, то ризик досить низький. Якщо зазначена сума прогностичних коефіцієнтів у межах -4 до +4, результат свідчить про недостатність інформації для визначення належності до групи ризику. Якщо отримана сума прогностичних коефіцієнтів в межах від +4 до +12, або більше +12, то ризик розвитку рекурентних ГРЗ з

ускладненим та тривалим перебігом відповідно підвищений або високий.

Додаткове поглиблене імунологічне та біохімічне обстеження дітей включало наступні параметри.

Частині обстежених дітей проводилося загальне імунологічне дослідження крові, яке включало оцінку окремих показників стану клітинного, гуморального імунітету та показників фагоцитарної ланки імунітету. Матеріалом для лабораторного дослідження була венозна кров, яку збирали голками разового використання вранці натще.

Враховуючи важливу роль у розвитку системної імунної відповіді стану місцевого імунітету, проводилася оцінка окремих показників гуморального та клітинного місцевого імунітету. У 53 дітей (26 дітей з НДСТ та 27 дітей без клінічних проявів НДСТ) в змішаній слині визначали рівні загального IgA, IgG, ІЛ-4, ІЛ-10, компоненту комплементу С3, гамма-інтерферону методом імуноферментного аналізу [205-207]. Слину збирали без попередньої стимуляції вранці натще. Діти з наявністю запальних уражень ротової порожнини та в періоді загострення тонзиліту виключались з даного фрагменту дослідження.

Принцип визначення загального IgG оснований на двохстадійному «сендвіч» варіанті твердофазного імуноферментного аналізу із застосуванням моноклональних антитіл(МКАТ) до IgG фірми ЗАТ «Вектор-Бест» (Росія).

Методика проведення: 100 мкл робочого розчину для розведення сироваток, 20 мкл калібровочних проб з відомою концентрацією IgG і контрольних сироваток в дублях, 20 мкл розведених аналізних зразків в дублях інкубується в лунках планшету з імобілізованими моноклональними антитілами до гамма-ланцюгів імуноглобулінів класу G людини протягом 20 хв, при 37°C, зі швидкістю 700 об/хв. Потім промиваються промивним розчином, 350 мкл, 5 разів. Після цього вноситься 100 мкл МКАТ-кон'югату і знову інкубується протягом 20 хв, при 37°C, зі швидкістю 700 об/хв. Знову промивається 5 разів 350 мкл промивного розчину. Далі додається 100 мкл тетрамітилбензидіну і інкубується 15 хв в темноті при температурі 18-25°C, внаслідок чого

виявляються імунні комплекси МКАТ- IgG-кон'югат. Потім вноситься 100 мкл стоп-реагенту і проводиться вимірювання оптичної густини (ОГ) при 450 нм, референсна довжина хвилі 620-655 нм. Концентрація IgG в аналізованих зразках вираховувалась за допомогою калібрувального графіку.

Визначення загального IgA проводилося твердофазним імуоферментним аналізом. Методика аналогічна як і для визначення імуоферментним методом загального IgG, але в даному випадку використовувалися моноклональні антитіла до альфа-ланцюгів імуноглобулінів класу А виробництва фірми ЗАТ «Вектор-Бест» (Росія).

Метод визначення ІЛ-4 оснований на трьохстадійному «сендвіч» варіанті твердофазного імуоферментного аналізу із застосуванням моноклональних антитіл до ІЛ-4 виробництва фірми ЗАТ «Вектор-Бест» (Росія).

Принцип методу: 100 мкл робочого розчину для розведення сироваток, 100 мкл калібровочних і контрольних зразків в дублях, 100 мкл розведених аналізних зразків в дублях інкубується в лунках планшету з імобілізованими моноклональними антитілами до ІЛ-4 людини протягом 120 хв, при 18-25°C, зі швидкістю 700 об/хв. Потім промиваються промивним розчином, 350 мкл, 5 разів. Після цього вноситься 100 мкл робочого розчину кон'югату №1 (антитіла до ІЛ-4 з біотином) і знову інкубується протягом 60 хв, при 18-25°C, зі швидкістю 700 об/хв. Знову промивається 5 разів 350 мкл промивного розчину. Далі додається 100 мкл робочого розчину кон'югату №2 (стрептавідин з пероксидазою хрена) та інкубується протягом 30 хв, при 18-25°C, зі швидкістю 700 об/хв. Знову промивається 5 разів 350 мкл промивного розчину. Потім додається 100 мкл тетрамітилбензидіну і інкубується 25 хв в темноті при температурі 18-25°C та після її закінчення вноситься 100 мкл стоп-реагенту та і проводиться вимірювання ОГ при 450 нм, референсна довжина хвилі 620-655 нм. Концентрація ІЛ-4 в аналізованих зразках вираховувалась за допомогою калібрувального графіку за інтенсивністю фарбування.

Метод визначення ІЛ-10 аналогічний визначенню ІЛ-4. Оснований також на трьохстадійному «сендвіч» варіанті твердофазного імуоферментного

аналізу із застосуванням моноклональних антитіл до ІЛ-10 виробництва фірми ЗАТ «Вектор-Бест» (Росія). В даному випадку специфічними реагентами були моноклональні антитіла до ІЛ-10, сорбовані на поверхні лунок розбірного полістирольного планшету та кон'югат поліклональних антитіл до ІЛ-10 з біотином, калібрувальні зразки з ІЛ-10. На першому етапі аналізу досліджували та контрольні зразки інкубувалися в лунках з іммобілізованими антитілами. ІЛ-10 зв'язується при інкубації з кон'югатом №1 (антитіла до ІЛ-10 з біотином). Потім отриманий кон'югат взаємодіє при інкубації з кон'югатом №2 (стрептавідін з пероксидазою хрена). Кількість зв'язаного кон'югата №2 визначають кольоровою реакцією з використанням субстрату пероксидази хрена-перекису водню і хромогену-тетраметилбензидіна. Інтенсивність жовтого забарвлення прямо пропорційна концентрації ІЛ-10 у зразках.

Метод визначення гамма-інтерферону. Оснований на трьохстадійному «сендвіч» варіанті твердофазного імуноферментного аналізу із застосуванням моно- і поліклональних антитіл до гамма-інтерферону виробництва фірми ЗАТ «Вектор-Бест» (Росія). Під час інкубації зв'язаний моноклональними антитілами гамма-інтерферон взаємодіє з біотининільованими поліклональними антитілами до гамма-інтерферону. Далі біотин у складі кон'югату №1 взаємодіє з стрептавідином, кон'югованим пероксидазою хрена. Як і в попередніх методиках, проводилось вимірювання ОГ і розрахунок концентрації за калібрувальним графіком.

Для визначення компоненту комплементу С3 використовували кількісний метод твердофазного конкурентного імуноферментного аналізу за методом AssayMax Complement C3 ELISA Kit реагентами виробництва компанії DIACLONE (Франція).

Схема проведення аналізу: 25 мкл стандарту чи зразка та 25 мкл біотинового кон'югату антитіл до компоненту комплементу С3 вноситься в 96-луночний мікропланшет. Потім проводиться інкубація протягом 2-х годин при кімнатній температурі. Після інкубування мікропланшет промивається 5 разів за допомогою буфера для промивки лунок та в кінці додається 50 мкл

кон'югату стрептавідин-пероксидази та інкубується знову 30 хвилин. Далі після проведення промивки лунок за стандартною методикою, вноситься в кожен лунку 50 мкл хромогенного субстрату і знову інкубується 20 хвилин або до отримання оптимального фарбування в лунках. Фарбування реакційної суміші зміниться від жовтого до блакитного після внесення 50 мкл стоп-розчину. Вимірювання ОГ проводиться при 450 нм, референсна довжина хвилі 620-655 нм. За допомогою калібрувальної кривої визначалась концентрація компоненту комплексу С3 у досліджуваних зразках.

Всі вищеперераховані імуноферментні аналізи проводилися в сертифікованій лабораторії «Діла» м. Київ.

Для оцінки стану місцевого клітинного імунітету у 47 дітей проведено імуноцитохімічне та морфологічне дослідження експресії антигенів до імуноглобуліну А, Е, CD68, CD16 в мазках зішкрябів з піднебінних мигдаликів [131-133]. Дане дослідження проводилося на базі лабораторії патоморфології, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені О.М. Лук'янової НАМН України». Враховуючи модифікацію методу його оцінки, наводимо детальну характеристику використаної методики.

Матеріалом для імуноцитохімічного дослідження слугували мазки зішкрябів з поверхні піднебінних мигдалин дітей віком від 2 до 6 років (47 досліджень). Піднебінні мигдалики є складовим елементом мукозального імунітету, чинять регулюючий вплив на розвиток і функціонування системного імунітету. Вони відповідають за заселення дихальних шляхів імунокомпетентними клітинами, являються основними продуцентами інтерферону, а також регуляторами імунної відповіді та продукції необхідної кількості sIgA (Быкова В.П., 1995; Хмельницькая Н.М., Власова В.В., Косенко В.А., 2000; Brandtzaeg P., 2003). Саме тому вони були обрані нами для вивчення стану місцевого клітинного імунітету у дітей досліджуваних груп.

Матеріал було розподілено на наступні групи:

1 група – діти з проявами НДСТ (21 дослідження);

2 група – діти без клінічних проявів НДСТ (26 досліджень).

Для дослідження було використано:

1. Імуноцитохімічні методи:

а) непрямий стрептавідин-пероксидазний метод виявлення антигенів до CD68 (маркер макрофагів);

б) непрямий стрептавідин-пероксидазний метод виявлення антигенів до імуноглобуліну Е (IgE);

в) непрямий стрептавідин-пероксидазний метод виявлення антигенів до імуноглобуліну А (IgA);

г) непрямий стрептавідин-пероксидазний метод виявлення антигенів до CD16 (натуральні кілери).

Протокол забарвлення: фіксація мазків після заморозки (-20С°) в ЗФА (забуферений формалін-ацетон), обробка скла в Hydrogen Peroxide Block на протязі 10 хв., промивка буфером, нанесення реагента Ultra Vblock і інкубування на протязі 5 хв. При кімнатній температурі, промити і нанести первинні антитіла фірми Thermo, інкубація в залежності від протоколу виробника, промити буфером, нанести Primary Antibody Amplifie rQuanto і інкубувати на протязі 10хв. При кімнатній температурі, промити буфером, нанести HRPPolymer Quanto і інкубувати на протязі 10 хв. При кімнатній температурі, промити буфером, додати 1 краплю (30мл) DAB Chromogen Quanto до 1 мл DAB Substrate Quanto, перемішати і нанести на скло, інкубація на протязі 5 хв. В залежності від потрібного забарвлення, промити дистильованою водою 4 рази.

2. Морфометричні методи.

Розповсюдженість та інтенсивність реакції оцінювали напівкількісним методом в балах, від 0 до 3 балів:

а) розповсюдженість:

1) 0 – немає забарвлення;

2) 1 – менше 10 % позитивно забарвлених клітин;

3) 2 – більше 10 % і менше 50 % позитивно забарвлених клітин;

4) 3 – гомогенне забарвлення більше 50 % клітин;

б) інтенсивності реакції:

- 1) 0 – немає видимого забарвлення;
- 2) 1 – слабке забарвлення;
- 3) 2 – помірне забарвлення;
- 4) 3 – виразне забарвлення.

Аналіз імуноцитохімічних досліджень експресії антигенів до IgE та IgA був проведений в клітинах багат шарового плоского епітелію; антигенів до CD68 та CD16 в клітинах лімфоїдного ряду, нейтрофілах, макрофагах. Підрахунок експресуючих клітин проводили в 5-ти полях зору при збільшенні 400, для кожного випадку вираховували середнє значення.

Результати дослідження обчислювались статистично. Дослідження препаратів в прохідному світлі проводили на дослідницькому мікроскопі «Olympus BX-51» (Японія).

Для виявлення взаємозв'язків між показникам стану системи імунітету і частотою розвитку респіраторних захворювань проведений кореляційний аналіз. Також був поведений ранговий кореляційний аналіз показників локального гуморального імунітету та показників місцевого клітинного імунітету з показниками можливих чинників їх порушень (перебіг вагітності, характер пологів, отримання профілактичних доз вітаміну D₃, соціальної активності та інше).

На III етапі частина обстежених дітей отримала в повному обсязі вакцинацію проти *Streptococcus pneumoniae* кон'югованими вакцинами «Превенар-13» Ваєт Фармасаутикалс, Нью Лейн, Хавант, PO9 2NG, Велика Британія та «Синфлорікс» ГлаксоСмітКляйн Біолоджікалз С.А., Рю де л'Інстітю, 89 1330 м. Ріксенсарт, Бельгія. Всі діти, що були щеплені, перед вакцинацією були оглянуті педіатром. Щеплення від *Streptococcus pneumoniae* проводилось лише у період відсутності ГРЗ та загострень хронічних захворювань у дітей з дотриманням схем вакцинації зазначених в інструкціях до використовуваних вакцин, які зареєстровані в Україні. Вакцинація проводилось лише за наявності письмової згоди батьків. Безпека вакцинації

оцінювалася за перебігом поствакцинального періоду.

Частина обстежених дітей поряд з вакцинацією проти *Streptococcus pneumoniae* отримувала препарати вітаміну D₃ у дозі 2000 МО на добу протягом 60 днів.

Ефективність вакцинації оцінювалася шляхом катamnестичного спостереження та реєстрації випадків респіраторних захворювань імовірно викликаних *Streptococcus pneumoniae*, а саме гострих отитів, аденоїдитів, позалікарняних пневмоній, риносинуситів, тощо, в обох групах спостереження протягом 1 року після щеплення даними вакцинами в співставленні з частотою даних захворювань за останній рік до вакцинації проти пневмококу.

Для оцінки якості специфічної профілактики застосовували інфекційний індекс (І), який вираховували як співвідношення суми всіх випадків захворюваності протягом року до віку дитини. В нормі він складає 0,2 – 0,3.

Для оцінки профілактичної ефективності вакцинації використовувався коефіцієнт ефективності (КЕ), який розраховувався за формулою:

$$KE = \frac{(\text{число захворювань до вакцинації} - \text{число захворювань після вакцинації}) \times 100}{\text{число захворювань до вакцинації}}$$

КЕ вважався високим, чим ближче він був до 100 %.

Протягом III етапу дослідження на підставі створеного загального реєстру клінічних і лабораторних даних проведений комплексний порівняльний аналіз особливостей вище зазначених показників у дітей з НДСТ та без клінічних проявів НДСТ в залежності від додаткового отримання дитиною препаратів вітаміну D₃. Також в динаміці оцінено найбільш значущі показники місцевого імунітету до вакцинації та після вакцинації проти *Streptococcus pneumoniae*.

Усі отримані цифрові дані опрацьовані статистично за допомогою комп'ютерного пакету програм Microsoft Excel з використанням методів кореляційного, рангового кореляційного аналізу, методів багатовимірного

статистичного аналізу. Для угруповання дітей в групи ризику використовувався факторний аналіз. Нерівномірність розподілу у порівнювальних сукупностях оцінювалась за ступенем дисперсії за допомогою критерію Фішера. Достовірність різниць середніх показників абсолютних і відносних величин оцінюваних параметрів оцінювали за t-критерієм Ст'юдента та частки відносних величин за критерієм згоди χ^2 . Різницю між порівняльними величинами вважали достовірною при $p < 0,05$ [217]. Аналіз прогностичної значимості окремих ознак як предикторів розвитку ГРЗ проводився на основі розрахунку показників відношення шансів (OR—odds ratio) з 95 % довірчим інтервалом. Позитивними вважалися результати при граничному рівні похибки першого роду (α) не вище 5 % – $p < 0,05$. Для оцінки і відбору прогностичних ознак використовували метод послідовної процедури Вальда (2009).

Розроблена математична модель значення окремих факторів ризику в прогнозуванні розвитку та перебігу ГРЗ за даними багатофакторного регресійного та лінійного дискримінантного аналізу, які реалізовані у пакеті статистичного аналізу SPSS v.13.00 [208, 209]. Останній був обраний у зв'язку з можливістю первинного розподілу дітей на дві групи – з відсутністю та наявністю ознак НДСТ.

Перелік публікацій

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.

РОЗДІЛ 3

СТАН ЗДОРОВ'Я ТА ЗАХВОРЮВАНІСТЬ НА ГОСТРУ РЕСПІРАТОРНУ ПАТОЛОГІЮ ДІТЕЙ З ДИСПЛАЗІЄЮ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ

3.1 Особливості анамнезу та чинники ризику розвитку змін у стані здоров'я дітей з дисплазією сполучної тканини

Як було зазначено, в рамках роботи загалом обстежено 138 дітей віком від 1 до 10 років (55,8 % хлопчиків та 44,2 % дівчинки).

Серед обстежених дітей діти з НДСТ склали 57,25 %, діти без НДСТ - 42,75 %. Згідно проведеного спостереження частота найбільш часто виявлених клінічних ознак ДСТ у дітей, відповідала провідним фенотиповим рисам симптомокомплексу, а їх співвідношення суттєво не відрізнялось від результатів інших попередніх досліджень [4, 5, 6]. Найбільш часті ознаки НДСТ серед усіх проявів НДСТ в обстежених дітей наведені в таблиці 3.1

Таблиця 3.1

Клінічні прояви НДСТ в обстежених дітей

абс.ч. (%)

Клінічна ознака	Кількість реєстрації ознаки в групах дітей		P (χ^2)
	з НДСТ (n=79)	без НДСТ (n=59)	
1	2	3	4
Деформація кінцівок	25 (31,65)	1 (1,7)	0.0001*
Дисплазія кульшових суглобів	3 (4,82)	0	-
Плоскостопість	52 (65,82)	12(20,3%)	0.0001*
Деформація грудної клітки	24 (30,38)	0	-
Ксероз шкіри, атрофічні зміни шкіри	5 (6,33)	0	-

Продовження табл. 3.1

1	2	3	4
Тубулопатія	3 (8,80)	1 (1,7)	0.466
Нейрогенний сечовий міхур	3 (3,80)	0	-
Астигматизм	10 (12,66)	0	-
Умбілікарні та пахові киї	16 (20,25)	0	-
Алопеція чи витончене волосся	1 (1,61)	0	-
Вроджені вади серця	3 (3,80)	0	-
Гіпермобільність суглобів	14(17,7)	0	-
Мікроаномалії серця (аномальні хорди, пролапс мітрального клапану)	60 (75,95)	15 (25,42)	0.0001*
Варикоцеле	7 (8,86)	0	-
Аномалії форми жовчного міхура	36 (45,57)	14 (23,73)	0.008*
Фімоз	10 (12,66)	0	-
Примітка. * - різниця за частотою виявлення клінічних проявів в різних групах за наявністю / відсутністю НДСТ статистично значима ($p < 0,05$).			

Як видно з таблиці, найчастішими ознаками сполучнотканинної дисплазії в обстежених дітей були мікроаномалії серця, плоскостопість, аномалії жовчного міхура, деформація грудної клітини, кінцівок, киї.

За нашими даними, у 52 (65,82 %) дітей з клінічними ознаками НДСТ спостерігалось поєднання деформацій опорно-рухового апарату з морфологічними змінами внутрішніх органів: серцево-судинної, біліарної та сечовивідної системи.

Загалом, прояви НДСТ серед обстежених дітей вкладалися в легкий ступінь за схемою скринінг-діагностики, запропонованою Т. Мілковською-Дімітровою і А. Каркашевим та доповненою Т.І. Кадуріною [3, 210].

Отримані результати свідчать про високу частоту реєстрації дітей з клінічними проявами НДСТ, що збігається з даними попередніх досліджень [4, 5]. Проте, частота реєстрації даної патології може коливатись в різних

дослідженнях, оскільки її діагностика синдромологічна і якість оцінки клінічних ознак сполучнотканинної дисплазії багато в чому залежить від обізнаності лікарів- спеціалістів. В нашому дослідженні вірогідність помилки незначна, оскільки проводилась в одному лікувальному закладі.

Розподіл за статтю показав, що серед дітей з НДСТ було 51 (66,23 %) хлопчиків та 28 (45,90 %) дівчинки. Серед обстежених дітей без НДСТ було 26 (33,77 %) хлопчиків і 33 (54,10%) дівчаток. Таким чином ризик виявлення ознак НДСТ згідно нашого дослідження у хлопчиків був в 2,31 рази вище ніж у дівчаток [ризик помилки (Pr) = 0,016, OR=2,31 (ДІ:1,09-4,89)].

Як відомо, число дефектів в генах, які кодують синтез сполучнотканинних елементів, вельми варіабельне в різних популяціях, оскільки вже виявлені 42 гени, які беруть участь у синтезі лише колагену [розділ 1] і описано понад 1300 мутацій в 23 із них. Оскільки НДСТ характеризується мутацією не одного гену, а нуклеотидним поліморфізмом, зв'язку розвитку ДСТ і статтю попередніми дослідниками не виявлено [211, 212]. Виявлення ознак ДСТ частіше у хлопчиків, згідно проведеного нами дослідження, може бути пов'язано з довільністю вибірки дітей та частішим зверненням в клініку хлопчиків для проходження скринінгових профілактичних оглядів для отримання дозволу для занять в спортивних секціях.

Таблиця 3.2

Розподіл дітей за віком

абс. ч. (%)

Оглянуті діти	Кількість дітей відповідної вікової групи		
	1-3 р.	4-6 р.	7-10 р.
З ознаками НДСТ	11 (34,39)	42 (58,33)	26 (76,47)
Без ознак НДСТ	21 (65,63)*	30 (41,67)	8 (25,53) *
Примітка. * - різниця вірогідна за частотою виявлення НДСТ в різних вікових групах статистично значима (p<0,05).			

Найбільшу вікову групу (табл. 3.2) серед дітей обох груп становили діти від 4 до 6 років. Причому частка дітей з проявами НДСТ закономірно зростала з віком ($P=0,000$), що узгоджується з даними попередніх дослідників [1]. Це може пояснюватися незрілістю сполучнотканинних структур, особливостями звернення пацієнтів та розвитком саме в цей час диспластикоасоційованих патологій.

Дослідження сімейного анамнезу дітей дозволило виявити у 21 дитини у родичів I та II ступенів споріднення часті алергічні захворювання, захворювання серцево-судинної системи, дегенеративні захворювання опорно-рухового апарату, захворювання, які можуть бути обумовлені порушенням утворення структури сполучної тканини (звичні кили, артроз, вроджений полікістоз яєчників, варикозна хвороба, ураження хребта, птоз внутрішніх органів), захворювання органів зору (міопія, астигматизм), цукровий діабет 2-го типу.

Проте, серед дітей з НДСТ обтяжений сімейний анамнез виявлений у 18 (85,71 %) дітей, а у дітей без НДСТ всього 3 (14,29 %) дитини в сімейному анамнезі мали патологію [$P=0,04$, $OR=5,51$ (95 % ДІ:1,47-30,42)].

Причому зазначені зміни частіше виявляються у ближчих родичів дітей з НДСТ у порівнянні з цими ж показниками у родичів другого ступеня споріднення.

Тобто ризик виявлення клінічних ознак НДСТ у дітей з обтяженим сімейним анамнезом у 5,51 рази вище, ніж у дітей, які мали здоровий сімейний анамнез, що підтверджує генетичну схильність до порушеного метаболізму сполучної тканини [213].

Оскільки розвиток НДСТ обумовлений не тільки генетичною детермінацією порушень синтезу та метаболізму сполучної тканини, був проведений аналіз індивідуальних анамнестичних чинників, котрі могли б впливати на розвиток НДСТ та захворюваність дітей, які відображені в табл. 3.3.

Таблиця 3.3

Провідні чинники анамнезу обстежених дітей

Фактор анамнезу	Частота виявлення фактору в групі дітей		P (χ^2)
	з НДСТ (n=79)	без НДСТ (n=59)	
Вагітність ускладнена внутрішньоутробними інфекціями	5 (6,33)	1 (1,69)	0,187
Вагітність ускладнена супутніми захворюваннями матері	9 (11,3)	5 (8,47)	0,575
Вагітність та пологи, ускладнені гіпоксією плоду (загроза переривання, передчасне відділення плаценти, цісарський розтин)	25 (31,65)	12 (20,33)	0,138
Передчасні пологи	2 (3,23)	0	-
Відсутність або короткий термін (менше 6 місяців) грудного вигодовування	35 (44,3)	10 (16,95)	0,001*
Профілактика гіповітамінозу вітаміну D ₃ тільки на перому році життя	50(63,29)	26 (44,07)	0,025*
Мешкання у великому місті	76 (96,20)	56 (94,92)	0,714
Раннє відвідування дошкільних закладів (до 3-х років)	51 (64,56)	25 (42,37)	0,010*
Кількість дітей в сім'ї (більше 1 дитини)	34 (43,04)	12 (20,34)	0,006*
Примітка. * - різниця за частотою виявлення окремих факторів анамнезу в групах дітей залежно від наявності НДСТ статистично значима (p<0,05).			

При аналізі анамнезу було виявлено обтяжений перинатальний анамнез у 21 (15,22 %) дітей. Рівень перинатальної патології за різними даними в

середньому складає до 30,39 % в популяції, що веде до різноманітних порушень у формуванні плоду та може призводити до малюкової смертності [214, 215]. Виявлений відсоток ускладнень перинатального анамнезу нижчий від середніх показників в популяції може бути пов'язаний з недостатньо наведеною інформацією при опитуванні батьків при відсутності у більшості дітей офіційних довідок з пологового будинку про перебіг вагітності та пологів або вибіркою дітей з більш забезпечених медичною допомогою верств населення.

Як видно з табл. 3.3 у матерів дітей з НДСТ значно частіше спостерігались ускладнення вагітності (внутрішньоутробні інфекції, супутні захворювання матері, загроза переривання вагітності, передчасне дозрівання плаценти, ранній токсикоз, що супроводжувалося гіпоксією плоду, аліментарною трофічною недостатністю).

Серед внутрішньоутробних інфекцій під час протікання вагітності у матерів дітей з НДСТ було виявлено уреоплазмоз у 3 (3,8 %) жінок, мікоплазмоз у 2 (2,53 %) жінок та хламідіоз у 1 (1,27 %) жінок. Як відомо, за сучасними даними, провідну роль у розвитку затримки росту плода, високого рівня перинатальної захворюваності, смертності, порушень нейропсихічного розвитку та адаптації дітей відіграє плацентарна дисфункція (до 40 % у структурі ускладнень вагітності) [216].

Під час ретроспективного аналізу амбулаторних карток дітей з НДСТ, було виявлено плацентарну дисфункцію у 11 (13,92 %) та передчасне дозрівання плаценти у 4 (5,06 %) матерів дітей під час протікання вагітності. У етіології мимовільного переривання вагітності велику роль відіграють гормональні порушення в організмі матері та анатомічні причини (істміко-цервікальна недостатність, вади розвитку матки, міоми та ін.).

Загроза раннього переривання вагітності, загроза пізнього самовільного аборту та загроза передчасних пологів відзначалась у 12 (15,19 %) матерів дітей з НДСТ. Згідно нової концепції розвитку патології вагітності та пологів, головну роль у розвитку даних ускладнень відіграють порушення функціональної адаптації міометрію, як наслідок дисплазії сполучної тканини у

жінок, що дає можливість припустити ще раз генетичну детермінацію розвитку НДСТ у дітей [50].

Аналіз отриманих даних показав, що у дітей, матері яких мали ускладнений перебіг вагітності, виявлено частіше прояви НДСТ. Так, серед 40 дітей, матері яких мали ускладнений перебіг вагітності у 29 (72,5 %) дітей виявлялись ознаки НДСТ [$Pr = 0,120$, $OR = 2,15$ (95 % ДІ:0,98-4,71)]. Таким чином, вірогідність виявлення НДСТ у 2,15 рази вища у дітей, матері яких мали ускладнений перебіг вагітності. Оскільки НДСТ призводить до розвитку численної вторинної диспластико-асоційованої патології, цей факт може опосередковано свідчити про несприятливий вплив ускладненого перебігу вагітності на формування стану здоров'я дитини.

Більша частина обстежених дітей були народжені шляхом фізіологічних пологів. Лише 2 дитини з НДСТ були передчасно народжені, серед дітей без НДСТ недоношених не було ($Pr=0,117$). Народжених шляхом цісарського розтину серед дітей з НДСТ було 16 (20,25 %) дітей. У дітей без НДСТ пологи шляхом цісарського розтину відбулися лише у 6 (27,27 %) випадків. Найчастішими показами до цісарського розтину були: неспроможність рубця на матці, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти, дистрес плода та екстрагенітальна патологія.

Екстренний цісарський розтин, внаслідок гострої гіпоксії плоду, мав місце у 11 (68,75 %) дітей з НДСТ та лише у 2 (28,57 %) дітей без клінічних проявів НДСТ. За даними статистики, частота цісарського розтину в Україні в акушерських закладах II-IV рівня акредитації складає 10-20 % від загальної кількості зареєстрованих пологів. В США та країнах Європи це друга за розповсюдженістю операція що складає 20-25 % від всіх розроджень [217, 218]. Тобто частота пологів шляхом цісарського розтину у досліджуваних групах пацієнтів відповідає частоті в загальній популяції.

Більша частина обстежених дітей (95,7 %) постійно проживали в місті, що пояснюється зоновим охопленням території, яку обслуговує клініка. Серед мешканців міста прояви НДСТ мало 76 обстежених (57,58 %). Серед дітей, що

проживають в сільській місцевості, прояви НДСТ виявлені лише в 3 (50,0 %) випадках ($Pr=0,714$, різниця недостовірна). Дана ситуація може бути пов'язана з невеликою кількістю дітей з сільської місцевості, які звертались в клініку. Враховуючи незначну тенденцію до більшої поширеності ознак НДСТ у дітей-жителів міста, можна припустити, що це може бути пов'язано з розвитком вторинної мітохондріальної патології внаслідок впливу окремих несприятливих чинників великого міста (електромагнітні хвилі, низька якість питної води, висока інтенсивність шуму, загазованість, викиди шкідливих речовин підприємств в атмосферу, тощо). Отримані дані узгоджувались з даними попередніх дослідників [219].

Шкідливі звички у батьків, такі як паління, були відзначені у 15 (10,87 %) випадків. Серед дітей, батьки яких мали шкідливі звички (тютюнопаління), діти з НДСТ становили 14 (93,33 %) випадків, а діти без НДСТ 1 (6,67 %).

Серед дітей, батьки яких не мали шкідливих звичок, було 65 (52,85 %) дітей з НДСТ та 58 (47,15 %) дітей без НДСТ [$Pr=0,003$, $OR=12,49$ (95 % ДІ:1,77-537,04)]. Тобто вірогідність розвитку НДСТ у дитини, батьки якої мають шкідливі звички в 12,49 рази вище в порівнянні з дітьми, батьки яких ведуть здоровий образ життя, що може бути одним із багаточисленних факторів розвитку НДСТ.

Дослідження характеру вигодовування дітей в ранньому віці показав, що до 6-ти місячного віку на грудному вигодовуванні перебувало лише 45 (32,61 %) дітей, більше 6 місяців вигодовувались молоком матерів 93 (67,39 %) дитини.

Оцінюючи характер вигодовування дітей до року, було виявлено, що серед обстежених дітей до 6 міс. на грудному вигодовуванні перебувало 35 (77,78 %) дітей з НДСТ та 10 (22,22 %) дітей без НДСТ. Серед обстежених, вигодовувались грудним молоком понад 6 міс. 44 (47,31 %) дитини з НДСТ, та 49 (52,69 %) дітей без клінічних проявів НДСТ [$Pr=0,001$, $OR=3,89$ (95 % ДІ: 1,63-9,80)]. Тобто тривалість грудного вигодовування менше 6 міс. потенційно збільшує ризик розвитку НДСТ у 3,89 рази. Таким чином, більш короткий

період грудного вигодовування, також може бути одним із чинних факторів у розвитку проявів НДСТ у дітей та опосередковано сприяти формуванню більш високої захворюваності у дітей з НДСТ.

Більша частка (54,35 %) обстежених дітей мала обтяжений алергологічний анамнез. Тоді як за даними ВООЗ, близько 35 % дитячого населення в сучасному суспільстві страждають на алергічну патологію (на atopічний дерматит страждає 10-28 % дітей в залежності від регіону епідеміологічного дослідження, на алергічний риніт 10-20 % дітей), причому в Україні ситуація щодо алергічної патології повністю відображає світові тенденції [220].

При аналізі анамнезу дітей з НДСТ у 43 дітей (54,43 %) було виявлено алергічні реакції та захворювання (атопічний дерматит 15 (34,88 %), харчова алергія у 21 (48,84 %) дитини, поліноз у 3 (6,98 %) дітей, що співпадає з популяційним даними в цілому [221]. Дещо вищий відсоток реєстрації у дітей atopічного дерматиту може бути пов'язаний з тим, що майже всі діти були жителями великого міста, а згідно даних попередніх дослідників поширеність алергічних хвороб у міського населення в 3-4 рази вище, ніж у сільського [222, 223]. У дітей без НДСТ прояви алергічних реакцій реєструвались з такою ж частотою: 31 (52,54 %), серед них atopічний дерматит у 13 (41,94 %), харчова алергія у 16 (51,61 %), поліноз у 1 (3,23 %) дітей. Зазначене дозволяє зробити висновок, що наявність клінічних ознак НДСТ не сприяє розвитку алергічної патології.

Проаналізовано вплив призначення профілактичної дози вітаміну D₃ у перші роки життя дитини на формування симптомокомплексу НДСТ. Виявлено, що у групі дітей з НДСТ 50 (65,79 %) обстежених отримували вітамін D₃ у дозі 1000 МО на день тільки на першому році життя, серед дітей без НДСТ таку дозу отримували 26 (34,21 %) дітей, тоді як більш тривалу повноцінну профілактику вітаміном D₃ (на 2-му та 3-му роках життя) мали 29 (46,77 %) дітей з НДСТ та 33 (53,23 %) дитини без НДСТ [Pr=0,025, OR =2,19 (95 % ДІ: 1,04-4,62)].

Отримані дані свідчать, що, діти які отримували вітамін D₃ лише на першому році життя в 2,19 рази частіше мають прояви НДСТ, ніж діти які отримали повноцінний курс профілактики до 3-х років.

Це підтверджує важливу позитивну роль вітаміну D₃ у профілактиці прогресування симптомокомплексу НДСТ. Звертає на себе увагу той факт, що майже половина дітей в обох групах не отримувала вітамін D₃ протягом перших трьох років життя, що в подальшому могло мати вплив на формування імунної відповіді та ряду інших патологічних станів.

Зазначені дані співпадають з даними попередніх дослідників про роль вітаміну D₃ не тільки у регуляції фосфорно-кальцієвого обміну, а і у формуванні клінічних проявів НДСТ та розвитку автоімунних, серцево-судинних, інфекційних захворювань та неопластичних процесів. Причому в більшості досліджень описано, що ця роль вітаміну D₃ обумовлена порушеннями у імунному захисті. Так, доведена науковими дослідженнями вітамін D-залежна регуляція неспецифічних механізмів імунного захисту [144, 145], функціонування бар'єрних функцій слизових оболонок: виявлена залежність правильної організації базальних мембран, що формує реакції захисних неспецифічних механізмів локальних секретів, від вмісту активних метаболітів вітаміну D при ДСТ із захворюваннями шлунково-кишкового тракту та респіраторною патологією [146].

Соціальна активність була середньою в обох групах. Відвідувало дитячі заклади загалом 76 (55,07 %) обстежених дітей.

Але серед дітей з НДСТ 51 (64,56 %) дитина відвідувала дитячий колектив, тоді як серед дітей без НДСТ – лише 25 (42,37 %) дітей були організованими. Велика скупченість населення мегаполісу та рання соціальна активність може призводити до швидкого розповсюдження вірусних і бактеріальних інфекцій, що в свою чергу може вести до більш частішої захворюваності на гострі респіраторні захворювання (ГРЗ). Таким чином, у групі обстежених дітей більш часте відвідування дитячого колективу дітей з НДСТ також потенційно могло сприяти їх більшій захворюваності.

Більшість дітей в обох групах були єдиною дитиною в сім'ї (92 (66,67 %) випадки), одного братика чи сестричку мали 40 (28,99 %) дітей, і лише 6 (4,34 %) дітей були із сімей, що мали три дитини і більше.

Так серед дітей з НДСТ одна дитина в сім'ї була серед 45 (56,96 %) обстежених, дві – серед 29 (36,71 %) сімей, три – серед 5 (6,33 %) обстежених. В групі дітей без НДСТ одна дитина в сім'ї була в 47 (79,66 %) випадках, дві – 11(18,65 %) випадків, три – лише у 1 (1,69 %) випадку. Зростання кількості дітей в сім'ї також є одним із важливих чинників більш раннього контакту дітей з бактеріальним та вірусним оточенням та сприяє зростанню інфекційної захворюваності.

Як відомо, вкрай важливою для профілактики інфекційної патології є вакцинація дітей. Вакцинопрофілактика керованих інфекцій у більшості дітей груп обстеження була проведена не в повному обсязі. Щеплення за календарем щеплень МОЗ України в повному обсязі отримало лише 49 (35,51 %) дітей, за індивідуальним графіком 89 (64,49 %) дітей. Щеплення дітей за індивідуальним графіком частіше за все було пов'язано з тимчасовими медичними відведеннями внаслідок ГРЗ, алергічних реакцій, відсутністю необхідних вакцин на момент часу щеплення.

Планові щеплення за календарем щеплень у групі дітей з НДСТ отримало 25 (31,65 %) дітей, інші щеплювались за індивідуальним графіком 54 (68,35 %). У групі дітей без клінічних ознак НДСТ планові профілактичні щеплення за графіком отримали 24 (40,68 %) дітей, решта – за індивідуальним графіком 35 (59,32 %). Менша частка дітей з НДСТ, які були повністю та своєчасно щеплені імовірно пов'язана з їх більшою захворюваністю, що буде проаналізоване далі.

Рекомендоване щеплення проти пневмококу отримали лише 58 (42,03 %) дітей: 29 (36,71 %) дітей з НДСТ та 29 (49,15 %) дітей без клінічних проявів НДСТ.

Всі діти, які були включені в дане дослідження, були обстежені в повному обсязі клінічно, пройшли додаткові лабораторні та інструментальні

методи обстеження (ультразвукове дослідження серця, органів черевної порожнини, були повністю оглянуті та, при необхідності, обстежені вузькими профільними спеціалістам. Група дітей в дослідження обиралась таким чином, щоб фізичний розвиток у всіх обстежених дітей був середньо-гармонійний.

Так, зріст дітей з НДСТ у 5 (6,33 %) дітей був на 2 стандартні відхилення нижче вікової норми, у 2 (2,53 %) дітей вищим від 2 стандартних відхилень вікової норми. У групі дітей без НДСТ спостерігалась подібна тенденція. Серед дітей з НДСТ зріст нижче 2 стандартних відхилень відмічався у 3 (5,08 %) дітей, вищим від 2 стандартних відхилень – у 2 (3,39 %) дітей.

Маса тіла дітей з НДСТ у 20 (25,31 %) дітей була нижчою від 2 стандартних відхилень, вищою – у 3 (3,80 %) дітей. Серед дітей без НДСТ маса тіла була нижчою від 2 стандартних відхилень у 4 (6,78 %) дітей, вищою у 5 (8,47 %) дітей.

У 19 (24,05 %) дітей з НДСТ індекс маси тіла був нижчий за вікову норму, лише 2 (2,59 %) дітей з НДСТ мали ожиріння.

Таким чином, у дітей з НДСТ відмічався більш часто ніж у дітей без НДСТ диспропорційний розвиток, що виражався астеничною будовою тіла, що сприяло птозу внутрішніх органів, та відповідало даним попередніх досліджень.

Під час проведення фізикальних оглядів виявлено, що 50 (63,29 %) дітей з НДСТ та 33 (55,93 %) дітей без НДСТ мали збільшення регіональних лімфовузлів (задньошийних, підщелепних, пахових, пахвинних), які зазвичай відмічались у вигляді поліаденії: мали розмір 0,5-1 см у діаметрі, були еластичної консистенції, не були спаяні між собою та оточуючою тканиною, безболісні при пальпації. Оскільки лімфатична система є одним із структурних елементів сполучної тканини, а лімфоїдні органи дитини протидіють проникненню інфекційних агентів і відповідають на ці процеси гіперплазією [223, 224, 225], можна припустити, що тенденція до її зростання у дітей з НДСТ відповідатиме їх більшій захворюваності.

Як відомо, лімфаденоїдні скупчення ротоглотки також є складовою

частиною лімфатичної системи. Слід зазначити, що у 60 (75,95 %) дітей з НДСТ та у 25 (42,37 %) дітей без НДСТ спостерігалася гіперплазія мигдаликів та аденоїдів II ступеня. Проте, прояви хронічного тонзиліту в компенсованій формі виявлялись з однаковою частотою: у дітей з НДСТ вони діагностувались у 26 (26,58 %) випадках та у 15 (25,42 %) дітей без НДСТ.

Як було зазначене в розділі 1, одним з провідних проявів ДСТ є структурні зміни серцево-судинної системи. Так функціональні шуми на верхівці серця та в V точці Боткіна з деякою приглушеністю серцевих тонів, були зареєстровані у 60 (75,95 %) дітей з НДСТ проти їх меншої частоти у дітей без НДСТ [15 (25,42 %) обстежених].

На електрокардіограмі дітей різних вікових груп без НДСТ відмічались незначні метаболічні зміни у серцевому м'язі, тоді як у дітей з НДСТ спостерігалися порушення ритму серця у вигляді синусової браді- та тахіаритмії, а у дітей шкільного віку з НДСТ в 32 (40,51 %) випадках були виявлені порушення провідності (повна та неповна блокади ніжок пучка Гіса).

Артеріальний тиск був знижений нижче вікової межі норми у дітей з НДСТ: 6 (7,59 %) 3-6 річного віку та у 20 (25,31 %) шкільного віку. У дітей без ознак НДСТ зниження показників артеріального тиску спостерігалось у 4,2 % дітей дошкільного віку та у 5,6 % обстежених шкільного віку. Помірне зниження артеріального тиску може пояснювати приглушеність серцевих тонів, обумовлених загальною гіпотонією [47]. Підвищення артеріального тиску в обстежених дітей не відмічалось.

Патологічних змін з боку легень при обстеженні дітей виявлено не було.

За даними ультразвукового дослідження органів черевної порожнини, у дітей з НДСТ були виявлені ознаки дисфункції жовчовивідних шляхів у 36 (45,57%), в той же час у дітей без НДСТ функціональні порушення з боку жовчовивідних шляхів виявлені у 14 (23,73 %) обстежених.

Серед ознак дисфункції біліарної системи у дітей з НДСТ найчастіше спостерігалась деформація жовчного міхура у 30 (37,97 %) дітей, порушення його функції за гіпокінетичним типом у 29 (36,71 %) дітей. Помірне збільшення

печінки спостерігалось у 25 (31,65 %) дітей з НДСТ, що свідчить про токсичний вплив частих ГРЗ. При пальпації кишківника у дітей з НДСТ відмічалися спазм та чутливість сигмовидної кишки у 17 (25,52 %) дітей. Ці ж діти мали скарги на порушений характер випорожнень, в основному, схильність до закріпів. У дітей без НДСТ зазначені симптоми з боку кишківника виявлено з меншою частотою: у 10 (16,95 %) випадках. Виявлені зміни з боку кишківника обстежених дітей можуть бути пов'язані з порушенням евакуаторної функції кишківника, яка притаманна НДСТ.

Для оцінки ступеню гіпермобільності суглобів використовували метод Бейтона. Діагноз доброякісної сімейної гіпермобільності суглобів встановлювали на основі Брайтоновських критеріїв. Серед дітей з НДСТ за шкалою Бейтона більше 4 балів мало 10 (12,7 %) дітей, артралгії протягом 3-х місяців і більше спостерігались у 12 (15,2 %) дітей, вивихи в суглобах – у 2 (2,5 %) дітей.

Досить часто у дітей з НДСТ спостерігалися артралгії при відсутності ознак запалення в суглобах. Загальна оцінка вираженості болю в суглобах становила $2,9 \pm 0,4$ балів за десятибальною шкалою. Причинами артралгій при НДСТ могли бути гіпоксичні зміни в суглобах як прояв порушення мікроциркуляції, порушення осі кінцівок і конгруентності суглобових поверхонь, інтоксикації внаслідок наявності хронічних вогнищ інфекції.

Дослідження показників периферичної крові у дітей обох груп в період відсутності гострих респіраторних захворювань порушень не виявило відмінностей (табл. 3.4).

Біохімічне дослідження крові в обох групах спостереження не виявило патологічних змін і достовірної різниці. Так, серед дітей з НДСТ загальний білірубін становив $18,25 \pm 0,08$ мкмоль/л, АСТ – $33,1 \pm 1,21$ ОД/л, АЛТ – $28,34 \pm 1,89$ ОД/л, загальний білок – $64,8 \pm 2,38$ г/л. Серед дітей без НДСТ загальний білірубін – $19,15 \pm 0,69$ мкмоль/л, АСТ – $32,22 \pm 2,46$ ОД/л, АЛТ – $29,24 \pm 1,06$ ОД/л, загальний білок – $65,18 \pm 2,12$ г/л. В обох групах дітей рівень глюкози відповідав нормі.

Таблиця 3.4

Показники загального аналізу крові дітей з- та без клінічних ознак НДСТ

M±m

Показник	Значення показника в групі дітей	
	з НДСТ (n=79)	без НДСТ (n=59)
Нь, г/л	126,34±0,98	123,93±1,43
Еритроцити, 10 ¹² /л	4,60±0,03	4,63±0,05
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	7,88±0,26	7,96±0,27
Тромбоцити, 10 ⁹ /л	294±7,91	309,64±9,53
Примітка. * - різниця вірогідна при порівнянні зі значенням показника у групі дітей без НДСТ		

Як бачимо з вищевикладеного, обтяжений перинатальний анамнез переважав у дітей, що мали прояви НДСТ. У матерів цих дітей частіше спостерігалася загроза викидня, перебіг вагітності був з раннім токсикозом, ускладнений інфекціями, пологи частіше відбувались шляхом цісарського розтину. Це могло стати чинним фактором розвитку у дитини метаболічних порушень в сполучній тканині внаслідок гіпоксії плоду в періоді раннього ембріогенезу та подальшого розвитку плоду.

Поряд з цим достеменно загрозовим чинником розвитку НДСТ у дітей було тютюнопаління батьків, короткий термін грудного вигодовування та короткий курс профілактичного призначення вітаміну D₃ (до 1 року).

Чим більше у дитини виявлялось факторів ризику розвитку НДСТ, тим вірогідніше у дитини розвивались та раніше дебютували симптоми дисплазії сполучної тканини (рис. 3.1, рис. 3.2). Пороговим рівнем для суттєвого зростання виявлення НДСТ у дітей є виявлення більше 6 факторів ризику. В цілому отримані дані про порушення стану здоров'я дітей з НДСТ та розвиток вторинної хронічної соматичної патології співпадають з даними попередніх дослідників[31,32].

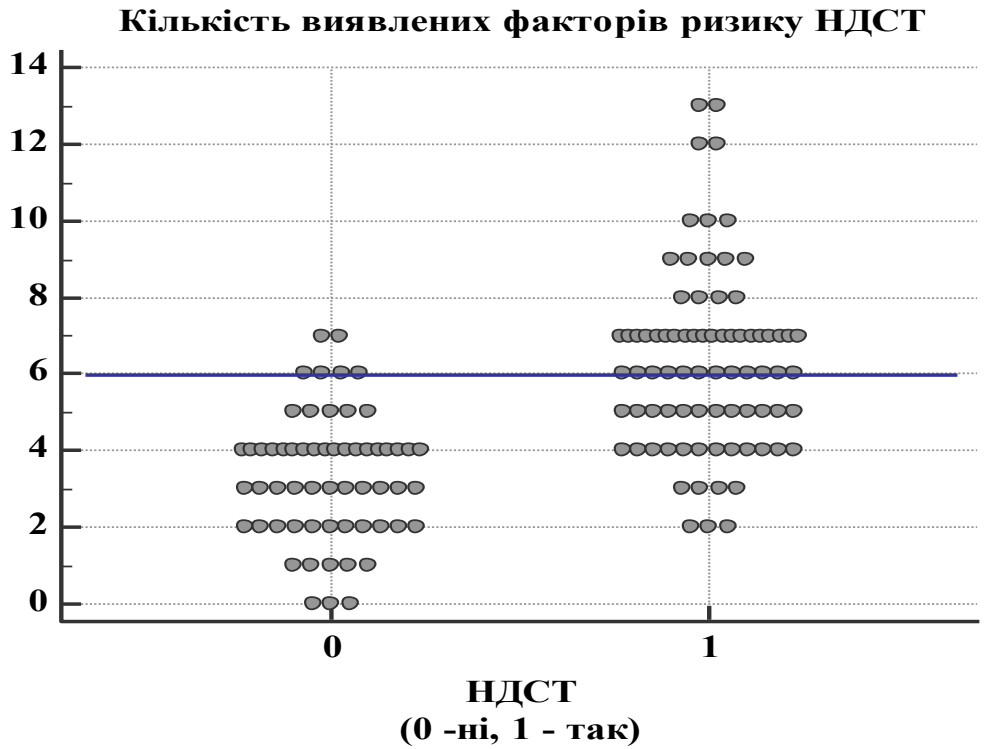


Рис. 3.1 - Розподіл дітей за кількістю виявлених факторів ризику в групах залежно від наявності чи відсутності НДСТ.

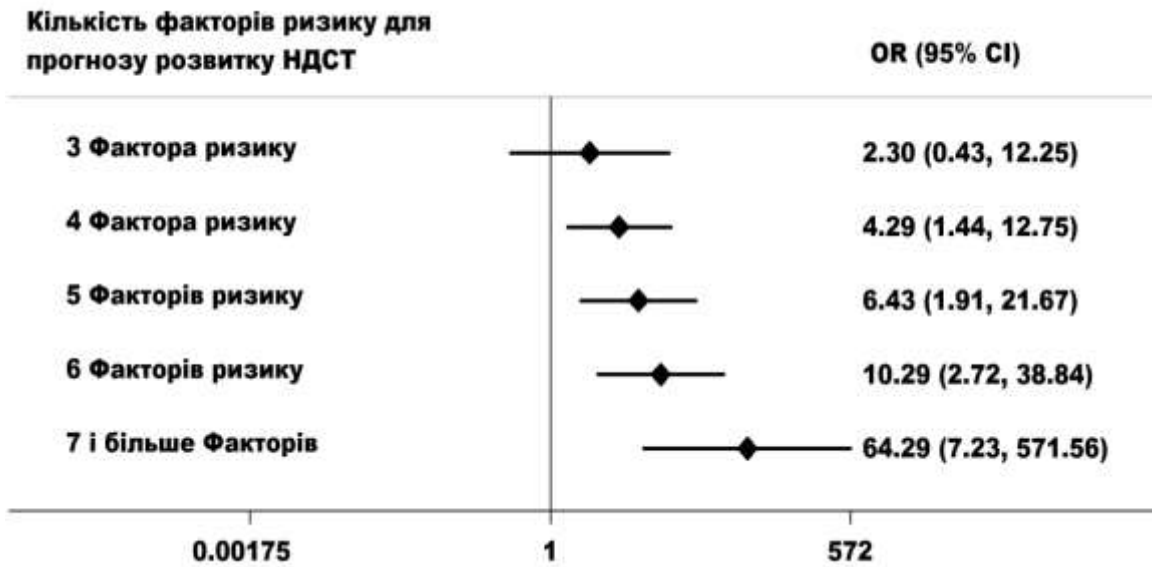


Рис. 3.2 - Прогностична оцінка ризику розвитку НДСТ при наявності відповідної кількості факторів ризику (оцінка відношення шансів – OR та 95% довірчий інтервал).

Оскільки попередніми дослідниками доведено, що формування НДСТ залежить від впливу двох та більше несприятливих чинників на плід [1, 219], можна припустити, що вплив чинників зовнішнього середовища під час анте- та постнатального онтогенезу може розглядатися не лише як значущий фактор формування ознак НДСТ, але й може сильно впливати на перебіг захворювань.

3.2 Аналіз захворюваності на гостру респіраторну патологію дітей з дисплазією сполучної тканини

Проаналізована частота звернень за рік обстежених дітей з приводу ГРЗ. Виявлено, що захворюваність на гостру респіраторну патологію у дітей молодшого віку в цілому була меншою, чим захворюваність у більш старших дітей, що пояснювалося початком відвідування дитячих дошкільних закладів (табл. 3.5).

В середньому найвища частота захворюваності на гостру респіраторну патологію відмічалась в групі дітей 4-6 років. Це може бути пов'язане саме з активацію соціальної активності дитини, більшим впливом зовнішнього середовища, стресами. Із нозологічних форм, з якими найчастіше звертались діти в клініку, були ринофарингіт та середній отит.

Таблиця 3.5

Захворюваність на ГРЗ у дітей різних вікових груп протягом року

$M \pm m$

Захворювання	Число захворювань в групі дітей			р
	1-3 роки (n=32)	4-6 років (n=72)	7-10 років (n=34)	
1	2	3	4	5
Ринофарингіт	4,06±0,38	5,42±0,33	4,85±0,37	p1-2=0,008* p1-3=0,267 p2-3=0,213

Продовження табл. 3.5

1	2	3	4	5
Середній отит	0,44±0,24	1,43±0,16	1,06±0,24	p1-2=0,001* p1-3=0,071 p2-3=0,203
Секреторний отит	0	0,17±0,05	0,33±0,09	p1-2=0,001* p1-3=0,001* p2-3=0,124
Аденоїдит	0,53±0,31	2,38±0,21	2,42±0,31	p1-2=0,001* p1-3=0,001* p2-3=0,915
Бронхіт	0,12±0,19	0,72±0,13	0,85±0,19	p1-2=0,011* p1-3=0,008* p2-3=0,574
Всього	5,15±0,25	10,12±0,18	9,51±0,26	p1-2=0,001* p1-3=0,001* p2-3=0,057
Примітка. * - різниця за частотою виявлення в різних вікових групах статистично значима (p<0,05).				

Проведений аналіз середнього числа захворювань у дітей різних вікових груп в залежності від наявності клінічних ознак НДСТ показав аналогічну тенденцію (табл. 3.6).

Найвища частота захворюваності серед дітей з НДСТ спостерігалась у віці 4-6 років. Отримані дані узгоджуються з даними попередніх досліджень [30, 32].

Отримані результати свідчили, що діти з НДСТ хворіли на ГРЗ частіше, ніж діти без НДСТ, що ймовірно пояснюється бронхолегеневими змінами (зміна функції м'язовохрящового каркасу трахеобронхіального дерева і альвеолярної тканини), імунологічним дефіцитом слизових оболонок [Pr=0,054, OR=2,54 (95% ДІ: 1,26-5,11)].

Згідно наведених даних (табл.3.6), відмічається більша частота реєстрації

ринофарингітів, середніх та секреторних отитів у дітей з НДСТ в порівнянні з дітьми без НДСТ.

Таблиця 3.6

Середнє число захворювань за рік у різних вікових групах дітей з- та без НДСТ

M±m

Групи	Середнє число захворювань за рік					
	з НДСТ			без НДСТ		
	1-3 р. (n=11)	4-6 р. (n=42)	7-10 р. (n=26)	1-3 р. (n=21)	4-6 р. (n=30)	7-10 р. (n=8)
	1	2	3	4	5	6
Ринофарингіт	4,91±0,41	6,14±0,35	5,00±0,4	3,62±0,20	4,4±0,26	4,50±0,3
	p ₁₋₂ =0,027* p ₁₋₃ =0,925	p ₂₋₃ =0,035*	-	p ₄₋₅ =0,021* p ₄₋₆ =0,023*	p ₅₋₆ =0,803	-
Секреторний отит	0	0,26±0,09	0,31±0,11	0	0,03±0,03	0,50±0,20
	p ₁₋₂ =- p ₁₋₃ =0,008*	p ₂₋₃ =0,726	-	p ₄₋₅ =- p ₄₋₆ =0,018*	p ₅₋₆ =0,03*	-
Середній отит	0,55±0,37	1,69±0,23	1,19±0,29	0,38±0,26	1,07±0,19	1,13±0,44
	p ₁₋₂ =0,012* p ₁₋₃ =0,182	p ₂₋₃ =0,181	-	p ₄₋₅ =0,04* p ₄₋₆ =0,153	p ₅₋₆ =0,901	-
Аденоїдит	0,55±0,54	2,33±0,29	2,27±0,38	0,52±0,36	2,43±0,29	2,63±0,62
	p ₁₋₂ =0,005* p ₁₋₃ =0,013*	p ₂₋₃ =0,900	-	p ₄₋₅ =0,001* p ₄₋₆ =0,006*	p ₅₋₆ =0,722	-
Бронхіт	0	0,76±0,18	0,69±0,23	0,19±0,23	0,67±0,18	1,50±0,38
	p ₁₋₂ =- p ₁₋₃ =0,005*	p ₂₋₃ =0,811	-	p ₄₋₅ =0,106 p ₄₋₆ =0,006*	p ₅₋₆ =0,056	-
Всього:	6,01±0,57	11,18±0,25	9,46±0,40	4,71±0,36	8,60±0,22	10,26±0,53
	p ₁₋₂ =0,001* p ₁₋₃ =0,001*	p ₂₋₃ =0,001*	-	p ₄₋₅ =0,001* p ₄₋₆ =0,001*	p ₅₋₆ =0,006*	-

Примітка. * - різниця за частотою виявлення в різних вікових групах статистично значима (p<0,05).

Аналіз частоти захворюваності в залежності від віку дитини у загальній групі обстежених дітей показав, що серед дітей 1-3-х років часто хворіючими було 12 (37,50 %) дітей, проти 20 (62,50 %) дітей, у яких захворюваність

відмічалась в межах вікових норм та без ускладнень. Серед дітей в 4-6 років часто хворіючими були 47 (65,28 %), проти 25 (34,72 %) дітей у яких захворюваність відмічалась в межах вікових норм та без ускладнень. Серед дітей старше 6 років часто хворіючими було 24 (70,59 %), проти 10 (29,41 %) дітей, у яких захворюваність відмічалась в межах вікових норм та без ускладнень ($P=0,010$). Таким чином, захворюваність дітей зростала з віком, що може пояснюватись ростом соціальної активності дитини.

Аналізуючи взаємозв'язок між статтю дитини та ризиком розвитку рекурентних респіраторних захворювань було встановлено, що в загальній групі обстежених дітей суттєвої різниці не виявлено.

Так, серед дівчаток з клінічними проявами НДСТ рекурентні респіраторні захворювання зустрічались в 34 (55,74 %) випадків, а у дівчаток без НДСТ у 27 (44,26 %) випадків. Серед хлопчиків з НДСТ дана патологія зустрічалась у 49 (63,64 %) хлопчиків, а без НДСТ – у 28 (36,36 %), тобто відмічається тенденція підвищеного ризику захворюваності у дітей чоловічої статі, але різниця не достовірна ($P=0,347$).

Місце мешкання дитини, місто чи село, не мало суттєвої різниці у розвитку ГРЗ: діти, що проживали у місті, часто хворіли на ГРЗ у 80 (60,61 %) випадків та у 3 (50,0 %) випадків при мешканні в сільській місцевості ($P=0,604$). Це може бути пов'язане з невеликою кількістю обстежених дітей з сільської місцевості.

Серед дітей, народжених від ускладненої вагітності, мали рекурентні респіраторні захворювання загалом 21 (52,50 %) обстежених, серед решти – 19 (47,50 %) дітей [$P=0,241$, $OR=0,64$ (95 % ДІ: 0,30-1,35)] та пологів у матері [$P=0,208$, $OR=0,91$ (95 % ДІ: 0,37-2,23)], тобто різниця не достовірна. Це може бути пов'язане з тим, що ускладнений перебіг вагітності матері сприяє розвитку самої НДСТ, яка призводить до підвищення захворюваності.

Аналізуючи взаємозв'язок між характером, видом пологів та розвитком рекурентних ГРЗ у дітей, було виявлено, що вид пологів та їх ускладнення не впливають на частоту ГРЗ в подальшому житті дитини ($P=0,208$).

Аналіз впливу тривалості грудного вигодовування на частоту ГРЗ показав, що у групі дітей з тривалістю грудного вигодовування до 6 міс., ГРЗ спостерігалися частіше: у 34 (75,56 %) випадків проти 49 (52,69 %) випадків у дітей при більш тривалому вигодовуванні [$Pr=0,010$, $OR=2,77$ (95 % ДІ: 1,18-6,78)]. Тобто тривалість грудного вигодовування лише до 6 міс. збільшує ризик розвитку частих респіраторних захворювань у 2,7 рази. Враховуючи перераховане вище, можна зробити висновок, що тривалість грудного вигодовування впливає на частоту та перебіг ГРЗ у дітей в подальшому житті, оскільки сприяє формуванню нормального функціонування імунної системи, що неодноразово підтверджувалось багаточисленними дослідженнями [127, 226].

Виявлено, що діти з рекурентними ГРЗ мали частіше ускладнений сімейний анамнез. У близьких родичів 4 (6,67 %) дітей були виявлені захворювання серцево-судинної системи, 5 (8,33 %) дітей – алергічні захворювання, 3 (5,0 %) дітей – цукровий діабет, 3 (5,0 %) дітей – захворювання органів зору, 6 (10,0 %) дітей – дегенеративні зміни опорно-рухового апарату. Причому, серед дітей з ускладненим анамнезом, часто хворіючими були 17 (80,96 %) обстежених проти 66 (56,41 %) випадків серед решти дітей [$Pr=0,034$, $OR=3,28$ (95 % ДІ: 0,98-14,13)], тобто діти з ускладненим сімейним анамнезом в 3,28 рази мають вищий ризик розвитку рекурентних ГРЗ.

Аналізуючи шкідливі звички батьків (паління) та частоту тривалого і ускладненого перебігу ГРЗ, було виявлено, що наявність шкідливих звичок підвищує ймовірність розвитку ускладнень при ГРЗ в 4,92 рази: 13 (86,67 %) дітей при тютюнопалінні батьків та 53 (43,09 %) дитини, батьки яких не палили, часто хворіли на ГРЗ [$Pr=0,026$, $OR=4,92$ (95 % ДІ: 1,04-46,34)]. Аналогічні тенденції спостерігали інші дослідники [219].

Соціальна активність дитини є одним із факторів ризику розвитку частих ГРЗ та їх ускладнень. Так, серед організованих дітей часто та довготривало хворіли 58 (76,32 %), а серед неорганізованих лише 25 (40,32 %) дітей ($Pr=0,0$). Це співпадає з даними попередніх досліджень [219].

Аналіз кількості дітей в сім'ї, як фактору додаткового інфекційного навантаження, показав, що в сім'ї, де є одна дитина, часті ГРЗ реєструвались у 51 (55,43 %) випадку; де є дві дитини – у 28 (70,00 %) випадках; де є три дитини і більше у 4 (66,67 %) випадках ($P=0,275$). Відмічена тенденція, що збільшення кількості дітей в сім'ї більше 2-х в 1,83 рази, незалежно від інших чинників, підвищує ризик розвитку рекурентних ГРЗ з тривалим та ускладненим перебігом [$OR=1,83$ (95 % ДІ: 0,82-4,23)].

Оскільки формуванню захворюваності на ГРЗ сприяють особливості колонізації слизових оболонок рото- та носоглотки мікроорганізмами, проаналізований мікробіоценоз зіву в обстежених дітей. Обстеження проводилось поза ГРЗ та загострень хронічних захворювань носоглотки. Отримані дані бактеріологічного обстеження посівів із піднебінних мигдаликів та носової порожнини наведені в табл. 3.7.

У 30 % дітей в обох групах спостерігалось одночасне носійство *Staphylococcus aureus* та *Streptococcus pneumoniae*. Серед них дана асоціація мікроорганізмів висівалась у 11 (31,43 %) у дітей з НДСТ та у 8 (27,59 %) дітей без НДСТ. Серед проведених наукових робіт немає чітко визначеного не тільки якісного, але й кількісного складу мікробіоти піднебінних мигдаликів. В деяких роботах відзначено, що у дітей з частими рекурентними ГРЗ асоціації умовно-патогенних мікроорганізмів складала біля 21,2 % [227, 228]. В попередніх дослідженнях автори підкреслювали більшу захворюваність дітей з ДСТ на пневмонію, ГРЗ, тонзиліт, отит [32], проте дослідження складу мікрофлори у дітей з ДСТ з рекурентними ГРЗ, ступеню колонізації умовно патогенною мікрофлорою не проводилось.

Повторні ГРЗ у дітей з ДСТ можуть призвести до пошкодження циліарного епітелію слизової оболонки дихальної системи, порушення цілості мікробної біоплівки. Тому дизбіотичні порушення після перенесеного ГРЗ при ДСТ можуть зберігатися більш тривалий термін, причому зміни у структурі мікрофлори можуть індукувати розвиток повторних респіраторних захворювань.

За даними попередніх досліджень, рівень носійства *Streptococcus pneumoniae* у носоглотці у дітей віком 6 міс.- 5 р. в Україні становить 50,4 % [95, 96]. Виявлений в даному дослідженні дещо нижчий відсоток носійства *Streptococcus pneumoniae* в посівах з піднебінних мигдаликів та носових ходів може бути пов'язаний з більш широкою віковою вибіркою дітей.

Таблиця 3.7

Частота висівання мікроорганізмів з піднебінних мигдаликів та носової порожнини у дітей

абс.ч. (%)

Вид мікроорганізму	Частота виявлення в групі дітей		P (χ^2)
	з НДСТ (n=35)	без НДСТ (n=29)	
<i>Staphylococcus aureus</i>	24 (68,57)	20(68,97)	0,973
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1 (2,86)	0	-
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	15 (42,86)	5 (17,24)	0,028*
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	0	1 (3,45)	-
<i>Streptococcus pyogenes</i>	3 (8,57)	2 (6,90)	0,804
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	14 (40,00)	12 (41,38)	0,911
<i>Streptococcus viridans</i>	12 (34,29)	6 (20,69)	0,228
<i>Streptococcus agalactiae</i>	3 (8,57)	2 (6,90)	0,804
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2 (5,71)	1 (3,45)	0,669
<i>Pseudomonas (Burkholderia) cepacia</i>	0	1 (3,45)	-
<i>Candida albicans</i>	6 (17,14)	5 (17,24)	0,992
<i>Lactobacillus</i>	1 (2,86)	0	0,359
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2 (5,71)	1 (3,45)	0,669
<i>Corynebacterium pseudodiphtheriticum</i>	1 (2,86)	0	-
Saprophytic diphtheroids	1 (2,86)	1 (3,45)	0,892
<i>Branhamella catarrhalis</i>	0	2 (6,90)	-
Примітка. * - різниця за частотою виявлення статистично значима (p<0,05).			

Порівняльний аналіз мікробного пейзажу ротової порожнини та захворюваності дітей показав, що діти, у яких висівається *Streptococcus pneumoniae*, 21 (80,77 %) випадку часто хворіли на ГРЗ (а якщо він не висівався, то діти часто хворіли лише в 62 (55,36 %) випадках) [$Pr=0,017$, $OR=3,39$ (95 % ДІ: 1,12-12,23)]. Тобто колонізація зіву *Streptococcus pneumoniae* підвищує ризик більш частішої захворюваності на ГРЗ у 3,39 рази та сприяє розвитку їх ускладнень.

Отримані дані не відрізнялись від даних інших дослідників про роль персистенції *Streptococcus pneumoniae* у розвитку інфекційного процесу [91, 93].

Поряд із *Streptococcus pneumoniae* досить часто в посівах із носоглотки в обстежених дітей виявлявся *Staphylococcus aureus*. Серед цієї групи дітей часто та тривало хворіли 37 (84,09 %) обстежених; тоді як у випадках, коли *Staphylococcus aureus* не був виявлений в посівах із носоглотки, часто хворіли на ГРЗ лише 46 (48,94 %) дітей [$Pr=0,000$, $OR=5,5$ (95 % ДІ: 2,12-15,98)]. Тобто виявлення *Staphylococcus aureus* в посівах сприяло зростанню ризику частих ГРЗ у 5,52 рази, що було навіть більш епідеміологічно-значущим, ніж виявлення *Streptococcus pneumoniae*.

Персистенція зазначених мікроорганізмів може призводити до виснаження місцевої імунної відповіді. Оскільки за даними деяких дослідників [144, 145], призначення вітаміну D_3 має певний імуотропний ефект, проаналізований його вплив на захворюваність дітей з- та без клінічних ознак НДСТ на частоту їх захворювань на ГРЗ.

Серед усіх дітей, які отримували вітамін D_3 тільки на першому році життя, часто хворіли 49 (64,47 %) дітей; серед дітей, що отримували вітамін D_3 на 2-му та 3-му роках життя часті ГРЗ відмічені лише у 34 (54,84 %) випадків [$Pr=0,250$, $OR=1,49$ (95 % ДІ: 0,71-3,14)].

Таким чином, діти, які отримували вітамін D_3 тільки на 1-му році життя, вірогідно в 1,5 рази частіше хворіли на ГРЗ, що підтверджує роль вітаміну D_3 у розвитку імунної системи дітей до 3-х років та відповідає даним попередніх

досліджень [146].

3.3 Аналіз факторів, що впливають на частоту захворюваності на гостру респіраторну патологію

На основі виявлених факторів ризику розвитку частих гострих респіраторних захворювань була розроблена таблиця прогностичних коефіцієнтів високої частоти захворюваності на ГРЗ у дітей (додаток 1), що включала такі фактори ризику розвитку частих ГРЗ, як наявність у дитини ознак НДСТ, наявність алергічних захворювань та реакцій, виявлення в бактеріологічних посівах з носоглотки *S. Pneumoniae* та або *S.aureus*, дані за ускладнений перебіг вагітності та пологів, дані за ускладнений сімейний анамнез, аналізу графіку профілактичних щеплень, наявність вакцинації від *S. pneumoniae*, наявність шкідливих звичок батьків, соціальної активності дитини, аналізу тривалості отримання профілактики гіповітамінозу D в перші роки життя дитини, аналіз тривалості грудного вигодовування.

Поведена сумарна оцінка прогностичних коефіцієнтів показала, що серед усіх обстежених дітей до групи ризику (сума прогностичних коефіцієнтів від +4 до +12 і більше +12) належало 49 (35,51 %) дітей, серед них до групи високого ризику (сума прогностичних коефіцієнтів більше +12) належало 14 (28,57 %) дітей з НДСТ. Діти з НДСТ становили 71,43 % серед усіх дітей групи ризику. Серед них до групи високого ризику (сума прогностичних коефіцієнтів більше +12) належало 12 (24,48 %) дітей.

У дітей при збільшенні кількості факторів ризику зростає частота захворювань та збільшується кількість хворих з частотою захворювань більше 5 епізодів на рік. Пороговим рівнем для суттєвого зростання частоти виявлення захворювань є виявлення більше 6 факторів ризику (рис. 3.3, рис.3.4).

Використання даного способу прогнозування розвитку частих ГРЗ в популяції дітей дозволить своєчасно виявляти дітей групи ризику, що дозволить знизити частоту епізодів та ускладнень респіраторних захворювань

виявити, що порушений метаболізм сполучної тканини, що формує клінічні ознаки НДСТ, сприяє підвищенню захворюваності на гостру інфекційну патологію. Ускладнення при протіканні вірусних інфекцій у дітей з клінічним проявом НДСТ також виникають частіше, що може бути обумовлене порушенням дренажної функції органів дихання при НДСТ або функціональними змінами з боку імунної системи.

Підвищували вірогідність формування симптомокомплексу НДСТ в обстежених дітей ускладнений перинатальний анамнез, тютюнопаління батьків, короткий термін грудного вигодовування та коротший курс профілактичного призначення вітаміну D₃.

Незалежними додатковими факторами підвищення захворюваності на ГРЗ у дітей з- та без клінічних ознак НДСТ були ускладнений сімейний анамнез, короткий термін грудного вигодовування, тютюнопаління батьків, більша кількість дітей в сім'ї, недостатня тривалість призначення вітаміну D₃ та персистенція в зіві дитини *Streptococcus pneumoniae* та *Staphylococcus aureus*.

Проте механізми більшої захворюваності дітей з НДСТ на гостру респіраторну патологію потребують подальшого вивчення.

Тому необхідним було проведення поглибленого імунологічного дослідження у дітей з НДСТ.

Перелік публікацій

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.

2. Ошлянська ОА, Вовк ВМ. Что нужно делать, если у ребёнка болят ножки. Здоров'я України. 2017;3(42):5.

РОЗДІЛ 4

СТАН МІСЦЕВОЇ ІМУННОЇ ВІДПОВІДІ ТА ЦИТОКІНОВИЙ ПРОФІЛЬ У ДІТЕЙ З НЕДИФЕРЕНЦІЙОВАНОЮ ДИСПЛАЗІЄЮ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ

4.1 Окремі показники гуморального місцевого імунітету у дітей з недиференційованою дисплазією сполучної тканини

Оскільки дані попередніх досліджень [8] свідчать, що у дітей з НДСТ навіть у період відсутності гострих запальних процесів, виявляються порушення імунітету, проведений аналіз окремих імунологічних показників у дітей з НДСТ.

Останнім часом все більше наукових робіт присвячується ключовій ролі імунної системи слизових оболонок в реалізації протиінфекційного захисту організму, так як слизова оболонка є основним місцем контакту патогену з макроорганізмом. У дитячому віці виключно важливе значення у створенні захисного бар'єру верхніх дихальних шляхів відіграють піднебінні мигдалики, які здатні регулювати розвиток системної імунної відповіді. Вони обумовлюють міграцію та проліферацію в дихальних шляхах імунокомпетентних клітин, є основними продуцентами інтерферону в організмі дитини та регуляторами продукції необхідної кількості sIgA.

На сьогоднішній день науковими дослідженнями підтверджено концепцію відносної автономності локального імунітету слизових оболонок, що робить актуальним вивчення факторів місцевого імунітету у дітей, які часто хворіють. Багато авторів [229, 230] виділяють порушення імунологічної реактивності у вигляді дисбалансу медіаторів міжклітинної взаємодії – цитокінів, як одного із основних факторів, що впливає на особливості та перебіг респіраторної патології. Саме тому вони були обрані нами для вивчення

стану місцевого імунітету у дітей з НДСТ.

53 дітям проведено ІФА змішаної слини, серед яких у 26 (49,06 %) дітей мали місце клінічні прояви НДСТ. Найбільшу вікову групу в обох групах (діти з НДСТ та без НДСТ) становили діти від 1-го до 3-х років (58,82 %). За статевим розподілом, даними сімейного анамнезу, характером вигодовування, місцем проживання, соціальною активністю групи дітей були зіставні між собою. Прояви алергічних реакцій реєструвались з подібною частотою в обох групах дітей. Проте проведений нами аналіз вмісту окремих показників місцевого гуморального імунітету показав наявність відмінностей у групах спостереження (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

Окремі показники місцевого гуморального імунітету в слині дітей з НДСТ

M±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
IgA, МО/мл	10,85±1,28	15,87±2,53
IgG, 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/ IgA, пг/МО	0,53±0,01*	0,14±0,04
ІЛ-10/ γ-інтерферон	1,44±0,45	2,09±0,41
ІЛ-10/(IgA+IgG), пг/МО	0,21±0,12	0,27±0,08
IgG/ IgA	13,41±1,53*	6,02±2,14
Примітка: * - різниця вірогідна у порівнянні з дітьми без НДСТ (p<0,05); ** - різниця вірогідна у порівнянні з дітьми без НДСТ (p<0,1).		

Як видно з табл. 4.1, в обстежених дітей з НДСТ відмічені більш низькі

рівні ІЛ-4, ІЛ-10, ІgА, компоненту комплементу С3 в змішаній слині, та більш високий рівень ІgG.

При порівнянні варіаційних рядів показників виявлено достовірно нижчі показники максимальних значень варіаційного ряду ІЛ-4, загального ІgА, С3 компоненту комплементу у дітей з НДСТ, що може свідчити про менший діапазон компенсаторних коливань у дітей з НДСТ.

Зменшення вмісту ІgА в слині дітей з НДСТ свідчило про наявність затримки розвитку місцевої імунної відповіді у дітей з НДСТ, що, загалом, відповідало даним попередніх дослідників [8].

В обстежених нами пацієнтів це могло бути обумовленим недостатнім синтезом в них ІЛ-4, котрий необхідний для переключення синтезу імуноглобулінів класу G на інші класи імуноглобулінів. Це може сприяти більш частій захворюваності дітей з НДСТ у зв'язку з недостатньою проліферацією В-клітин, зменшенням можливостей опсонізації і недостатнім формуванням клітин пам'яті.

Порушенню елімінації патогенів при НДСТ може сприяти і зменшення у них вмісту С3-компонент комплементу. Виявлені особливості імунної відповіді при НДСТ призводять до підвищення ризику розвитку в них певної групи інфекційної патології, зокрема, викликані пневмококами, що ставить питання про необхідність їх профілактики у дітей з НДСТ.

Більш показним було підвищення співвідношення ІЛ-10/ІЛ-4 у хворих на НДСТ. Це могло сприяти пригніченню в них клітинної імунної відповіді, в тому числі і противірусного імунітету.

Зростання рівня ІgG при НДСТ могло бути обумовлене надмірною активацією системної імунної відповіді на тлі більшої захворюваності і недостатності місцевого імунітету у дітей з НДСТ, а також підвищенням проникливості тканин судин та слизових у них.

Оцінка співвідношення ІgG/ІgА показала більш достовірні результати, і, на нашу думку, є простим і доступним скринінговим показником для оцінки місцевої імунної відповіді у дітей з НДСТ.

Вміст γ -інтерферону у дітей з НДСТ суттєво не відрізнявся від його значення у дітей без НДСТ. Порушення синтезу провідних протизапальних цитокінів у дітей молодшого віку з НДСТ мало захисний характер, тому можливо сприяло і зміненню вікового профілю синтезу імуноглобулінів.

При аналізі отриманих результатів в залежності від віку дитини (рис.4. 1) було відмічено зростання рівня загального IgG та компоненту комплементу С3 в слині з віком дитини в обох групах дітей. Так, IgG у дітей з НДСТ 1-3 р. дорівнював $39,54 \pm 50,74$ МО/мл, у дітей без НДСТ $81,72 \pm 36,04$ МО/мл; в 4-6 р. IgG в слині сягав $139,97 \pm 32,08$ МО/мл та $107,56 \pm 50,68$ 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. 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.

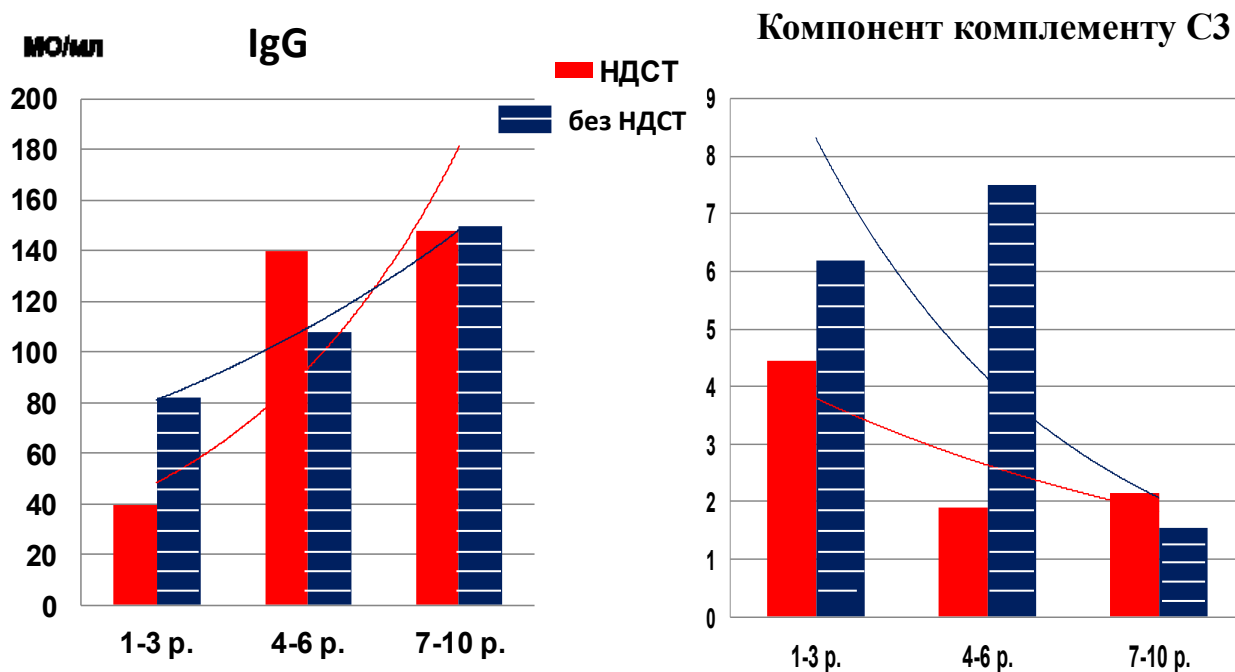


Рис.4.1 - Середні значення IgG та С3-компоненту комплементу в слині

обстежених дітей в залежності від віку

Під час проведення аналізу виявлені більш високі показники ІЛ-4 у дітей з НДСТ молодшого віку ($0,5 \pm 0,17$ пг/мл проти $0,49 \pm 0,19$ пг/л у дітей без НДСТ у 1-3 р.) та недостатнє його зростання у дітей від 4-х до 6 років, саме тоді, коли діти починають більш активне соціальне життя, що потребує напруження місцевого імунітету при контакті з різноманітними вірусами та бактеріями (рис.4.2).

Аналогічно, найбільш високий рівень ІЛ-10 у дітей з НДСТ визначався у дітей молодшого віку ($19,59 \pm 0,19$ пг/мл проти $11,79 \pm 4,11$ пг/мл у дітей без НДСТ 1-3 р.) та знижувався у дітей більш старшого віку ($4,47 \pm 3,92$ пг/л проти $6,61 \pm 5,58$ пг/л у дітей без НДСТ 4-6 р.) (рис.4.2).

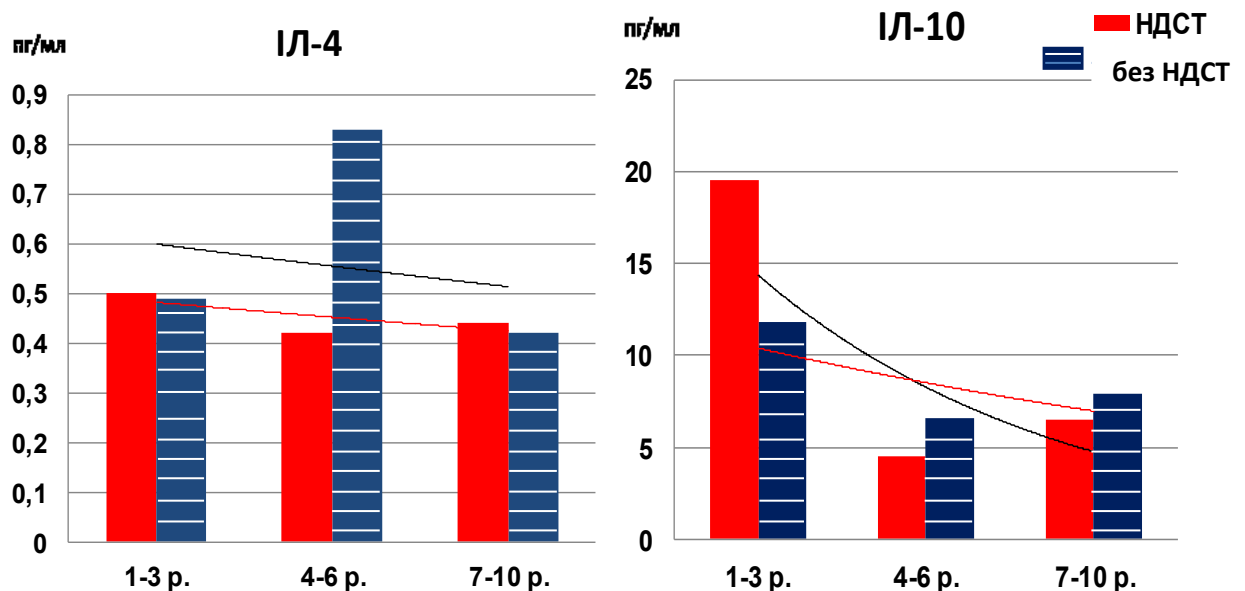


Рис.4.2 - Середні значення ІЛ-4 та ІЛ-10 в слині обстежених дітей в залежності від віку

Порушення синтезу провідних протизапальних цитокінів у дітей молодшого віку з НДСТ мало захисний характер, проте сприяло і зміненню вікового профілю синтезу імуноглобулінів.

Тому у дітей з НДСТ відмічена тенденція росту з віком рівня загального ІgА 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.), та не дивлячись на це, показники рівня загального ІgА в змішаній слині не

досягли початкових рівнів 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) (рис.4.3).

Показники вмісту γ -інтерферону в слині дітей різного віку з- та без НДСТ не мали суттєвих відмінностей.

Проведений кореляційний аналіз не виявив залежності значення всіх описаних показників від тривалості грудного вигодовування ($r < 0,5$), наявності ускладненого перинатального анамнезу ($r < 0,5$), тривалості прийому профілактичних доз вітаміну D₃ ($r < 0,5$).

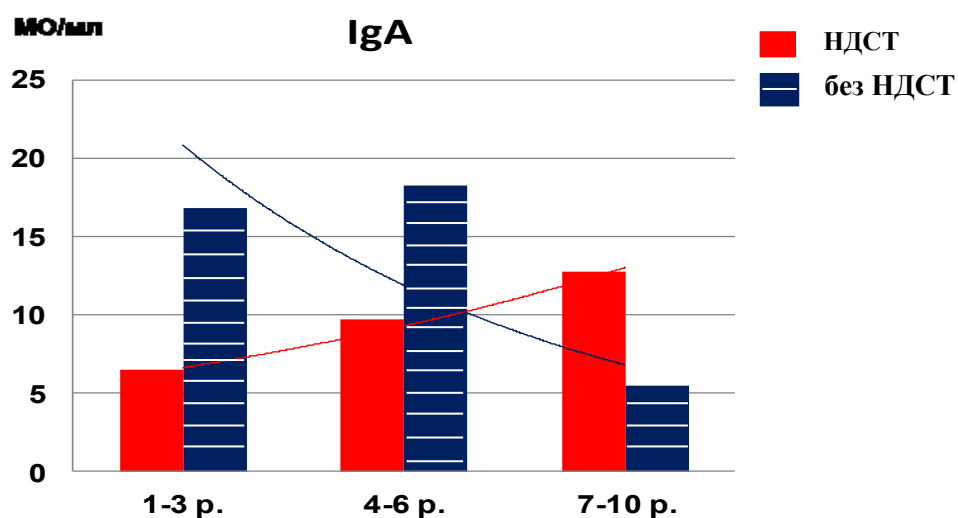


Рис.4.3 - Середні значення IgA в слині обстежених дітей в залежності від віку

Під час проведення кореляційного аналізу виявлені певні взаємозв'язки між захворюваністю на респіраторні захворювання та показниками гуморального імунітету в змішаній слині. Так, збільшення частоти епізодів респіраторних захворювань в когорті дітей обернено пропорційно залежало від рівня показників гуморального імунітету в змішаній слині: ІЛ-10, С3-компоненту комплементу, загального IgA, коефіцієнту ІЛ10/ІЛ4 та ІЛ10/ γ -інтерферон, співвідношення IgG/IgA.

Більш показними вони були у дітей без клінічних проявів НДСТ. Збільшення частоти епізодів респіраторних захворювань у дітей без НДСТ пов'язано зі зменшенням рівня показників ІЛ-10 ($r = -0,59$), у дітей з НДСТ ($r = 0,07$), С3-компоненту комплементу ($r = -0,55$), у дітей з НДСТ ($r = -0,11$),

загального IgA ($r=-0,63$), у дітей з НДСТ ($r=0,26$), коефіцієнту ІЛ10/ІЛ4 ($r=-0,56$), у дітей з НДСТ ($r=-0,05$), та ІЛ10/ γ -інтерферон ($r=-0,55$), у дітей з НДСТ ($r=0,07$), співвідношення IgG/IgA ($r=0,53$), у дітей з НДСТ ($r=-0,16$).

Отримані дані свідчать, що у дітей з НДСТ на загальну захворюваність впливають не лише показники імунної відповіді, але й інші чинники: порушення дренажної функції респіраторних органів, м'язова слабкість, безпосередньо метаболічні зміни, тощо.

Виявлені цільні кореляційні зв'язки між вмістом С3-компоненту комплементу і вмістом ІЛ-4 ($r=0,95$) та між вмістом ІЛ-4 та IgA ($r=0,65$) в слині обстежених дітей.

За допомогою регресійно-кореляційного аналізу визначена залежність частоти ГРЗ протягом року від імунологічних показників, яка відображена на рис. 4.4-4.10.

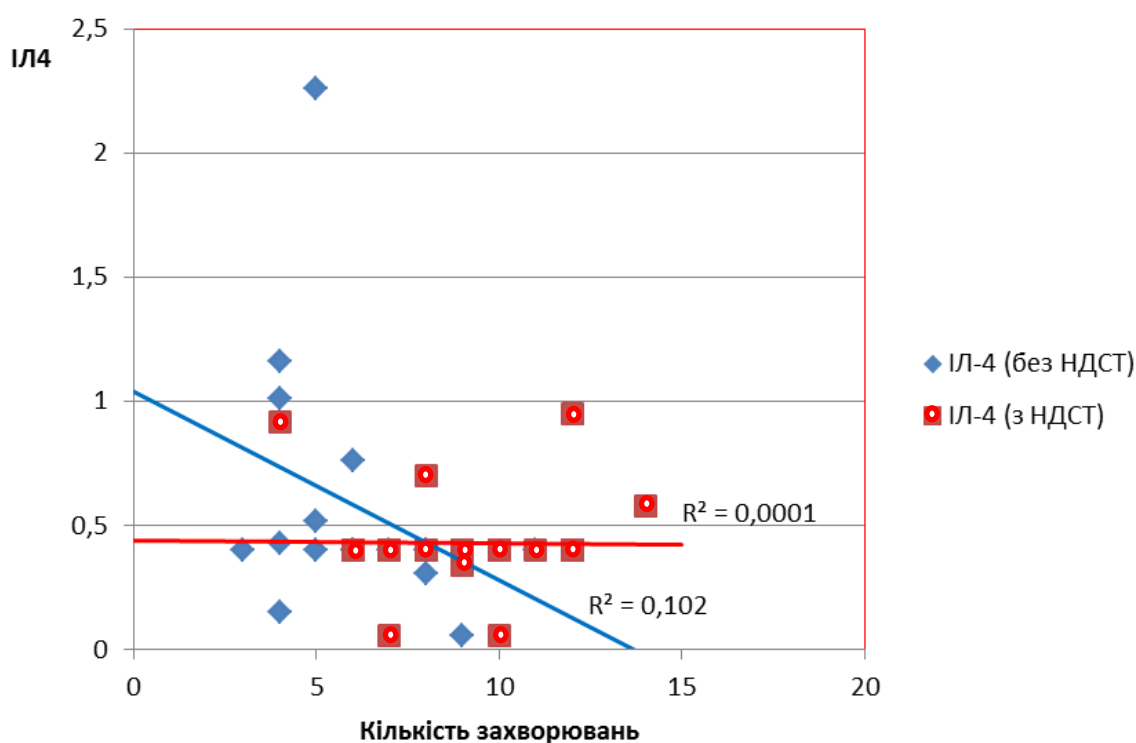


Рис. 4.4 – Середні значення ІЛ-4 в змішаній слині у дітей з- та без НДСТ в залежності від кількості епізодів ГРЗ за рік

Згідно наведеної на рис. 4.4 діаграми, у дітей з НДСТ при підвищенні

захворюваності, на відміну від дітей без НДСТ, не спостерігається належного зростання рівня ІЛ-4 в змішаній слині.

Аналогічно, у часто хворіючих дітей з НДСТ не відбувається суттєвого зростання вмісту і ІЛ-10 в слині, яке відмічене у групі обстежених без клінічних ознак НДСТ (рис. 4.5).

Недостатній вміст ІЛ-4 та ІЛ-10 в слині дітей з НДСТ під час захворювань може призводити до більш частих бактеріальних ускладнень під час перебігу ГРЗ. Попередніми дослідженнями не вивчався вміст цих цитокінів в слині дітей з НДСТ, опубліковані лише дані щодо підвищення рівня ІЛ-4 та ІЛ-10 в індукованій мокроті у дітей з гострим обструктивним бронхітом [231] та хронічними гастроуденітами, причому достовірних відмінностей вмісту ІЛ-4 та ІЛ-10 в порівнянні з контрольною групою не виявлено [232].

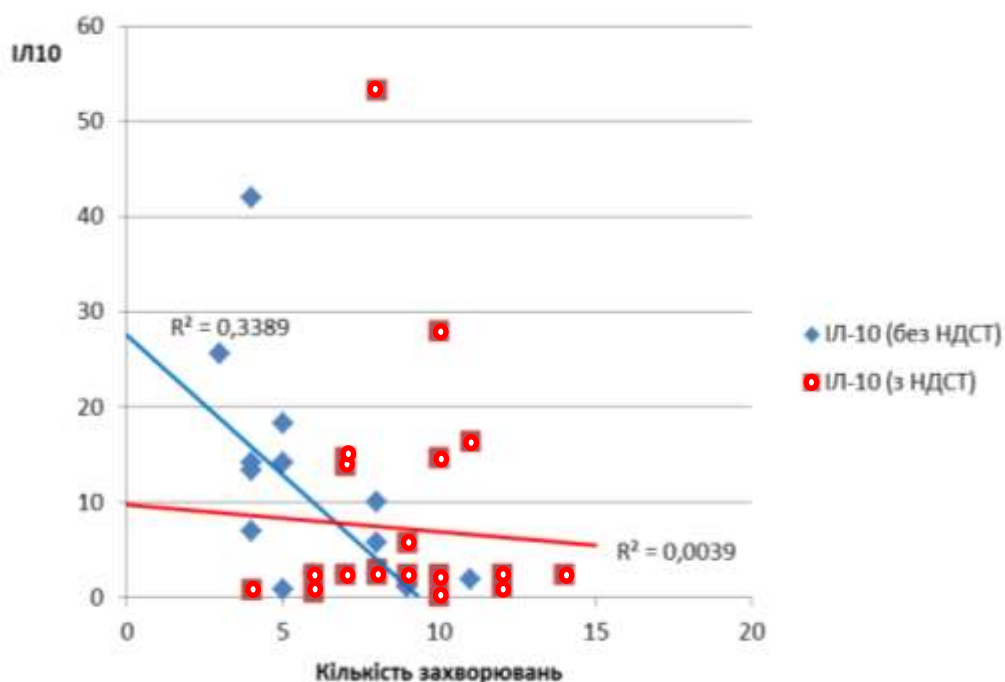


Рис. 4.5 – Середні значення ІЛ-10 в змішаній слині у дітей з- та без НДСТ в залежності від кількості епізодів ГРЗ за рік

Оскільки γ -інтерферон виконує важливу противірусну роль в організмі людини, стимулюючи дозрівання клітин попередників моноцитів в кістковому мозку, пригнічує розмноження вірусу в клітинах, активно діє у період гострого

запального процесу [233], проаналізовано залежність захворюваності на ГРЗ в обстежених дітей від його вмісту в слині.

Згідно отриманих даних (рис. 4.6) рівень γ -інтерферону в змішаній слині у дітей з- та без клінічних проявів НДСТ не впливав на частоту ГРЗ. Так як, забір матеріалу для проведення дослідження проводився у дітей в період відсутності ГРЗ, достовірної різниці в обох групах дітей також не було виявлено.

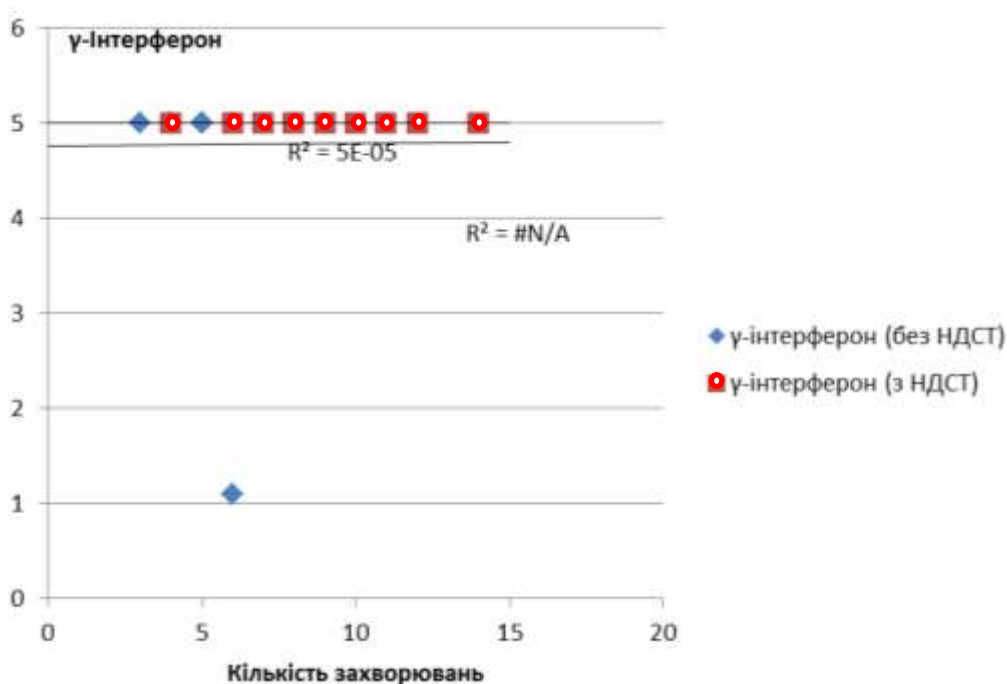


Рис. 4.6 – Середні значення γ -інтерферону в змішаній слині у дітей з- та без НДСТ в залежності від кількості епізодів ГРЗ за рік

Оскільки, за даними попередніх досліджень, дефіцит компоненту компліменту С3 обумовлює рецидивування ряду інфекцій (в тому числі, менінгококових та пневмококових) [234, 235], проаналізована залежність вмісту захворюваності обстежених дітей від вмісту С3-компоненту комплементу в слині, яка показала (рис. 4.7) зростання захворюваності на ГРЗ при зменшенні його рівня в змішаній слині. Проте ця тенденція була більш виражена у дітей без клінічних проявів НДСТ.

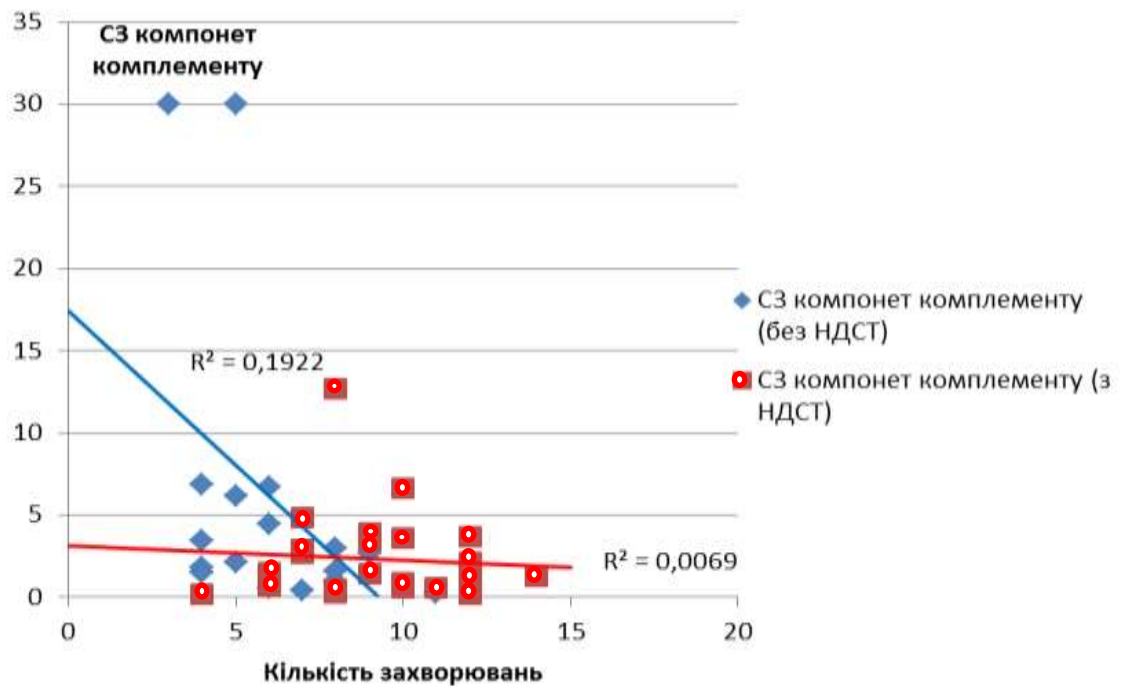


Рис. 4.7 – Середні значення С3-компоненту комплементу в змішаній слині у дітей з- та без НДСТ в залежності від кількості епізодів ГРЗ за рік

Попередніми дослідниками [8] показано, що зниження рівню sIgA підвищує ризик розвитку повторних ГРЗ та хронічної легеневої патології, в тому числі бронхіальної астми.

Проведений в процесі виконання роботи аналіз частоти ГРЗ в обстежених дітей від вмісту в слині IgA (рис. 4.8) виявив недостатнє підвищення його вмісту у дітей з НДСТ при повторних ГРЗ.

Отримані дані цілком узгоджуються з попередніми дослідженнями, в яких доведено зниження рівня IgA в слині дітей з НДСТ, що веде до зниження реактивності місцевого імунітету та сприяє розвитку ускладненого перебігу ГРЗ [8].

Подібна тенденція відзначається і з рівнем IgG в змішаній слині (рис. 4.9). У дітей з НДСТ збільшення частоти ГРЗ супроводжується збільшенням рівня IgG в змішаній слині, тоді як у дітей без НДСТ - зменшенням вмісту IgG в змішаній слині.

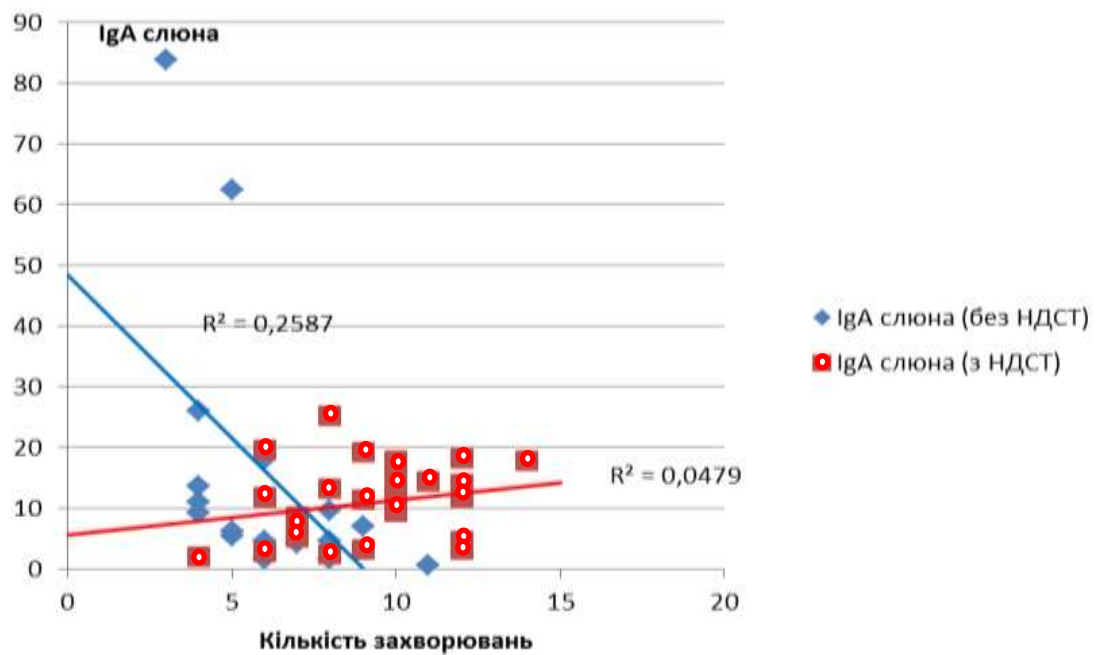


Рис. 4.8 – Середні значення IgA в змішаній слині у дітей з- та без НДСТ в залежності від кількості епізодів ГРЗ за рік

При аналізі залежності співвідношення вмісту IgG/IgA, яке відображує виявлений нами більший ступінь активації системної імунної відповіді у дітей з НДСТ (табл. 4.1), виявлено, що повторні захворювання на ГРЗ сприяють його зростанню в більш значній мірі і у дітей без НДСТ (рис. 4.10).

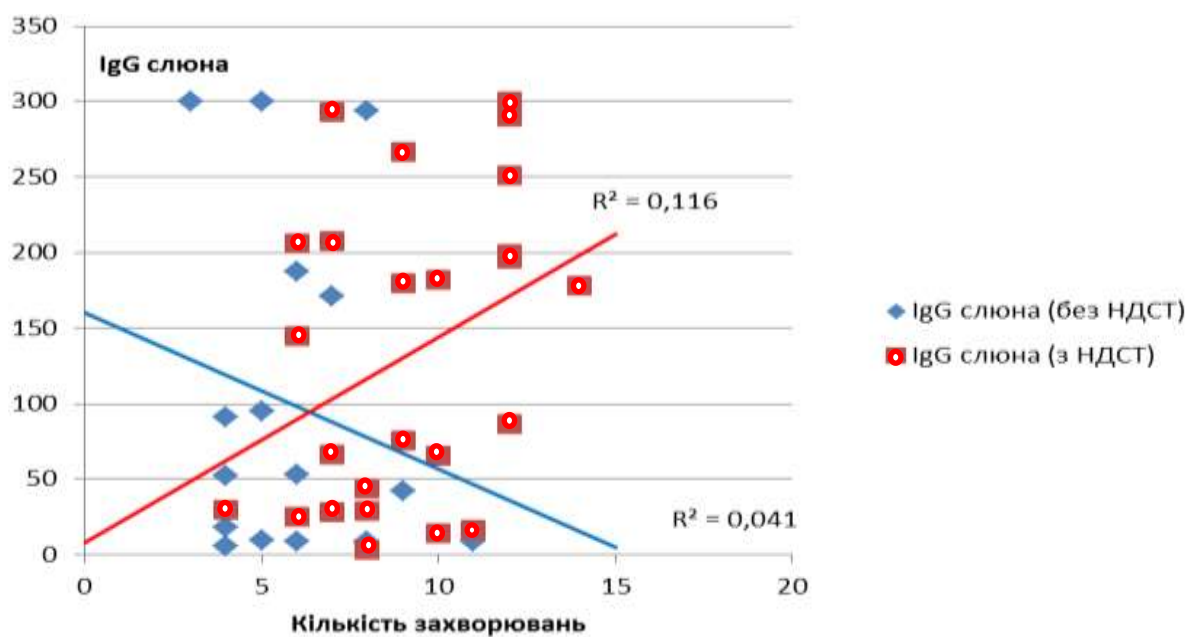


Рис. 4.9 – Середні значення IgG в змішаній слині у дітей з- та без НДСТ в

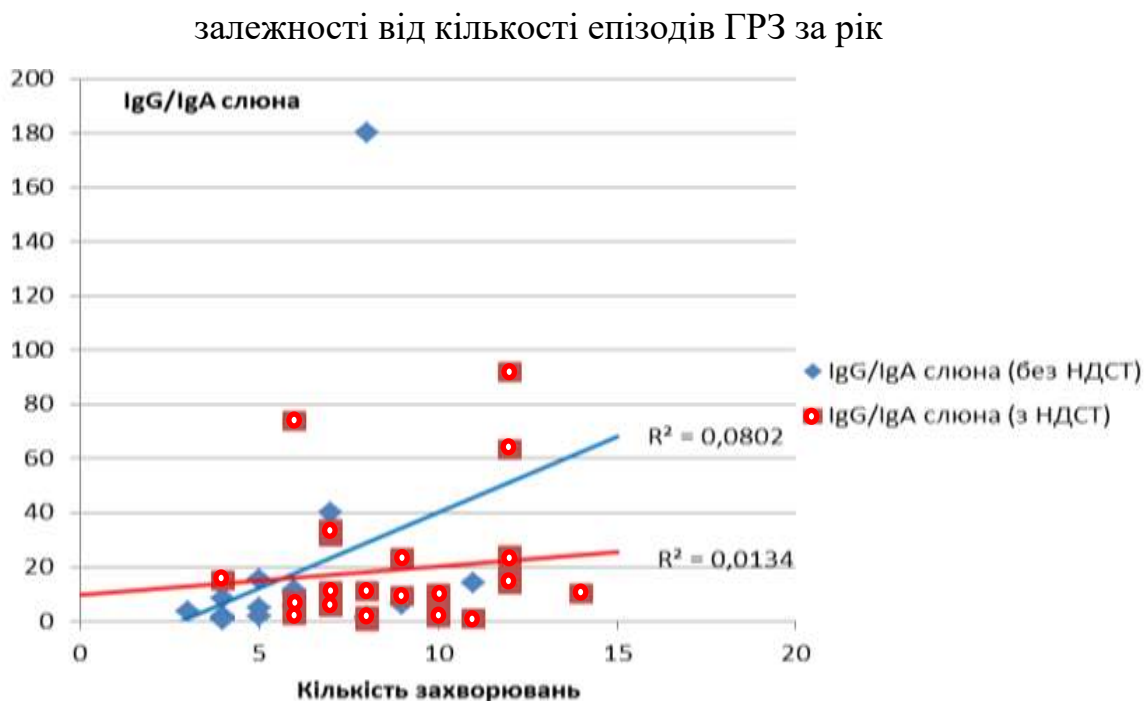


Рис. 4.10 – Співвідношення IgG/IgA в змішаній слині у дітей з- та без НДСТ в залежності від кількості епізодів ГРЗ за рік

Менш виражене зростання показника співвідношення IgG/IgA у часто хворюючих дітей з НДСТ свідчить про виснаженість компенсаторної дифузії IgG сироватки крові до слини.

Узагальнюючи отримані дані, необхідно відмітити, що у слині дітей з НДСТ вміст ІЛ-4, ІЛ-10, секреторного IgA, компоненту комплексу С3 менші, ніж у дітей без НДСТ, тоді як рівень IgG – більший, що сприяє розвитку більш частих ГРЗ. Показними щодо їх прогнозування є коефіцієнти ІЛ10/ІЛ4, ІЛ10/ γ -інтерферон та співвідношення IgG/IgA.

Оскільки клітинний і гуморальний імунітет тісно взаємопов'язані і діють у функціональному співдружності, доцільним було вивчити показники місцевої клітинної імунної відповіді у дітей з НДСТ.

4.2 Деякі особливостей місцевого клітинного імунітету у дітей з недиференційованою дисплазією сполучної тканини

Для оцінки місцевого імунітету було проведено імуноцитохімічне та морфологічне дослідження клітинних популяцій піднебінних мигдаликів. Проаналізовані показники експресії коstimуляційних молекул та імуноглобулінів на лімфоцитах в слині дітей з- та без НДСТ (табл. 4.2).

Серед 47 дітей, яким було проведено імуноцитохімічне та морфологічне дослідження мазків зішкрябів з поверхні піднебінних мигдаликів, було 21 (44,68 %) дітей з НДСТ. Найбільшу вікову групу в обох групах (діти з НДСТ та діти без НДСТ) становили діти від 1 до 3-х років (42,86 % - діти з НДСТ, 69,23 % - діти без НДСТ). Розподіл за статевою ознакою суттєвої різниці не виявив в обох групах дітей. Обтяжений перинатальний анамнез серед дітей з НДСТ мали 15 (71,43 %) дітей, а серед дітей без клінічних ознак НДСТ - 4 (15,38 %). Троє дітей з ознаками НДСТ (14,29 %) були народжені шляхом цісарського розтину. Майже всі діти групи порівняння були від фізіологічних пологів (84,62 %). Оцінюючи характер вигодовування до року дітей з НДСТ, було виявлено, що серед обстежених дітей 1 (4,76 %) дитина взагалі не перебувала на грудному вигодовуванні, у трьох дітей (14,28 %) тривалість грудного вигодовування була до 6 місяців, до року – 7 (33,33 %) дітей, і лише 3 (14,28 %) дітей вигодовувалися грудним молоком до 2-х років. Аналіз вигодовування дітей без НДСТ до року показав, що до 6 місяців на грудному вигодовуванні перебувало 4 (15,39 %) дітей, 15 (57,69 %) дітей отримували грудне вигодовування до року, 7 (26,92 %) дітей продовжували отримувати грудне вигодовування до 2-х років. Частота виявлення алергічних захворювань та реакцій в обох групах була подібною. Середня частота захворюваності на гостру респіраторну патологію за рік у дітей з НДСТ становила $8 \pm 1,60$. Середня частота захворюваності на гостру респіраторну патологію за рік у дітей без НДСТ становила $6,49 \pm 0,90$. Перебіг гострих респіраторних захворювань у дітей з НДСТ мав більш тривалий перебіг в порівнянні з контрольною групою.

Аналізуючи варіаційні ряди визначених показників клітинної імунної відповіді (табл. 4.2) виявлено достовірно вищі максимальні показники експресії IgE у дітей з НДСТ. Нижчі показники максимальної експресії CD16 при НДСТ

сприяють зниженню противірусного імунітету.

Таблиця 4.2

Показники експресії костимуляційних молекул та імуноглобулінів в зішкрябах з піднебінних мигдаликів в слині дітей з- та без НДСТ

M±m

Показник, бали	Значення показника в групі дітей	
	з НДСТ (n=21)	без НДСТ (n=26)
Кількість клітин з експресією CD-68 на мигдаликах, бали	16,50±0,05*	22,35±0,07
Кількість клітин з експресією CD-16 на мигдаликах, бали	6,60±0,03	10,04±0,03
Кількість клітин з рецептором IgA, бали	1,25±0,22	2,20±0,30
Кількість клітин з рецептором IgE на мигдаликах, бали	2,02±0,18**	0,36±0,05
CD68/CD16	0,77±0,53**	1,57±0,35
Примітка: * - різниця вірогідна у порівнянні з дітьми без НДСТ (p<0,05); ** - різниця вірогідна у порівнянні з дітьми без НДСТ (p<0,1).		

За результатами цитохімічного дослідження, позитивна експресія IgA на клітинах спостерігалась в обох групах дітей, але більш високі показники відмічались у дітей без проявів НДСТ. Як було зазначено вище, ступінь захисту від інфекцій респіраторного тракту залежить від вмісту в організмі специфічного sIgA. sIgA відноситься до маркерів місцевого імунітету, його вміст є важливим показником фізіологічного стану дитини і визначає ступінь відхилення сьогочасної резистентності від індивідуальної вікової фізіологічної норми. В секретах організму (сльозній рідині, слині, поті, виділеннях слизової носа, кишечника і дихальних шляхів, цервікального каналу та інш.) sIgA, зв'язавшись з бактеріями і вірусами, запобігає їх адгезії до поверхні слизової оболонки і стимулює фагоцитоз. Позитивна експресія відмічалась в основному

в мембранних структурах цитоплазми епітеліальних клітин, носила нерівномірний характер (1-3 бали) і становила в середньому $2,2 \pm 0,30$ балів (рис.4.11).

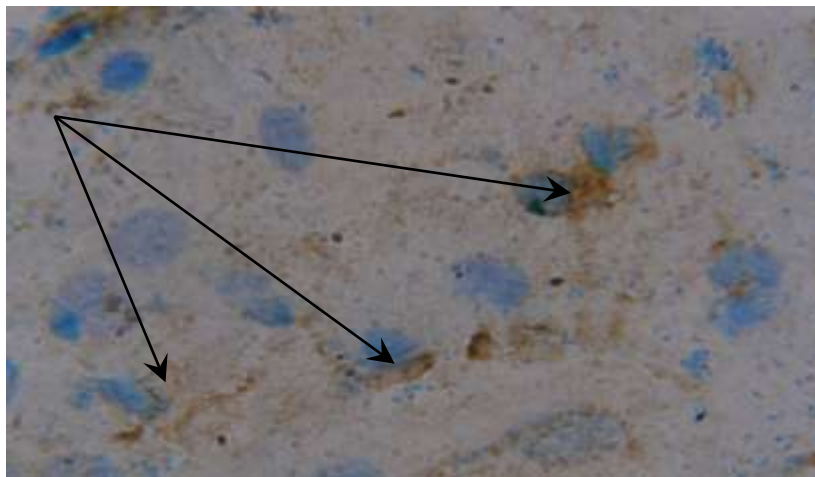


Рис. 4.11 - Мазок зішкрябку зі слизової оболонки мигдаликів дитини віком 5 років без НДСТ. Виразна експресія IgA (3 бали) в цитоплазмі клітин епітелію. Імуноцитохімічне дослідження. Ок.10, об.100.

При імуноцитохімічному дослідженні мазків зішкрябків з мигдаликів у дітей з НДСТ експресія IgA була помірною (1-2 бали) і в середньому становила $1,25 \pm 0,22$ балів (рис. 4.12).

Найменша експресія рецепторів до sIgA була виявлена у дітей більш молодшого віку (хлопчик та дівчинка 2 років) (sIgA=1,2 балів) з НДСТ, що може свідчити про недостатню зрілість імунної відповіді у дітей молодшого віку. Захворюваність у цих дітей не перевищувала середньо-груповий показник, що могло пояснюватися відсутністю антигенного навантаження у неорганізованих дітей.

Ранговий кореляційний аналіз між показниками експресії рецепторів до sIgA та віком дітей з НДСТ показав пряму залежність у дітей більш старшого віку від 3 до 6 років ($r=+0,63$). Зменшення ступеню експресії коstimуляторних молекул до імуноглобуліну А в слизових оболонках дітей з НДСТ призводить до недостатнього системного синтезу специфічних імуноглобулінів, сприяє

послабленню елімінації патогенних агентів з крипт мигдаликів та хронізації запальних процесів в носоглотці. Наші результати співпадають з раніше проведеними дослідженнями.

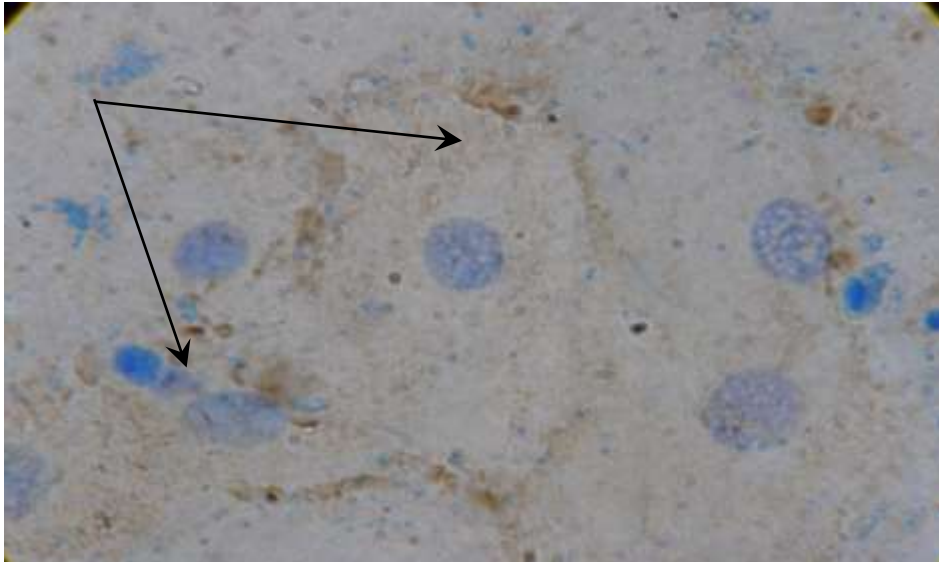


Рис. 4.12 - Мазок зішкрябу зі слизової оболонки мигдаликів дитини з НДСТ віком 3 роки. Помірна експресія IgA (2 бали) в цитоплазмі клітин епітелію. Імуноцитохімічне дослідження. Ок.10, об.100.

Ранговий кореляційний аналіз між показниками експресії рецепторів до sIgA та віком дітей з НДСТ показав пряму залежність у дітей більш старшого віку від 3 до 6 років ($r=+0,63$). Зменшення ступеню експресії коstimуляторних молекул до імуноглобуліну А в слизових оболонках дітей з НДСТ призводить до недостатнього системного синтезу специфічних імуноглобулінів, сприяє послабленню елімінації патогенних агентів з крипт мигдаликів та хронізації запальних процесів в носоглотці. Наші результати співпадають з раніше проведеними дослідженнями.

IgE призначені для зв'язування алергенів навколишнього середовища, виробляються лімфоїдною тканиною під дією екзогенних алергенів і є маркерами алергічних станів. В нашому дослідженні експресія IgE в мазках дітей без НДСТ була більш слабкою (від 0 до 1 бали) ніж у дітей з клінічними

ознаками НДСТ і в середньому становила $0,36 \pm 0,05$ балів (рис. 4.13).

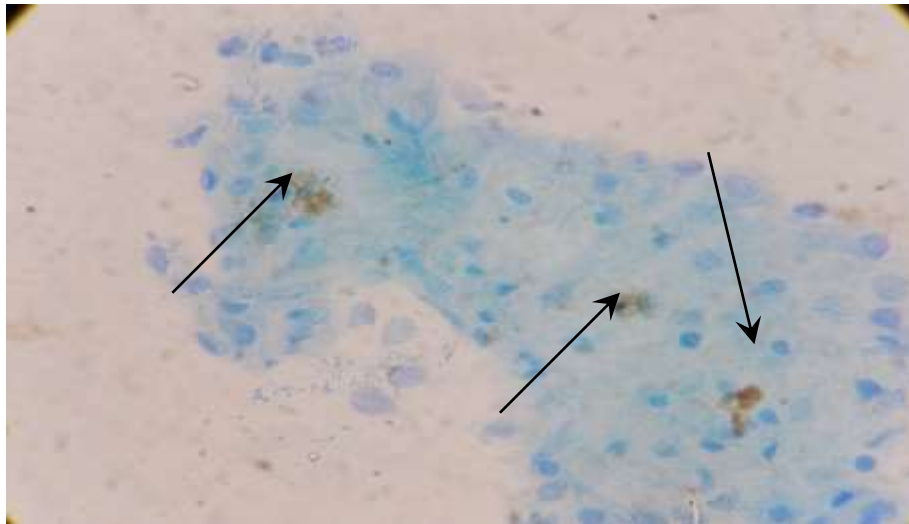


Рис. 4.13 - Мазок зішкряку зі слизової оболонки піднебінних мигдаликів дитини віком 5 років без НДСТ. Слабка експресія IgE в цитоплазмі поодиноких клітин епітелію. Імуноцитохімічне дослідження. Ок.10, об.40.

Більш виражена (від слабкої до помірної, в 2-х спостереженнях - виразна) позитивна експресія IgE відмічалась у дітей з НДСТ і становила в середньому $2,02 \pm 0,18$ бали (рис. 4.14).

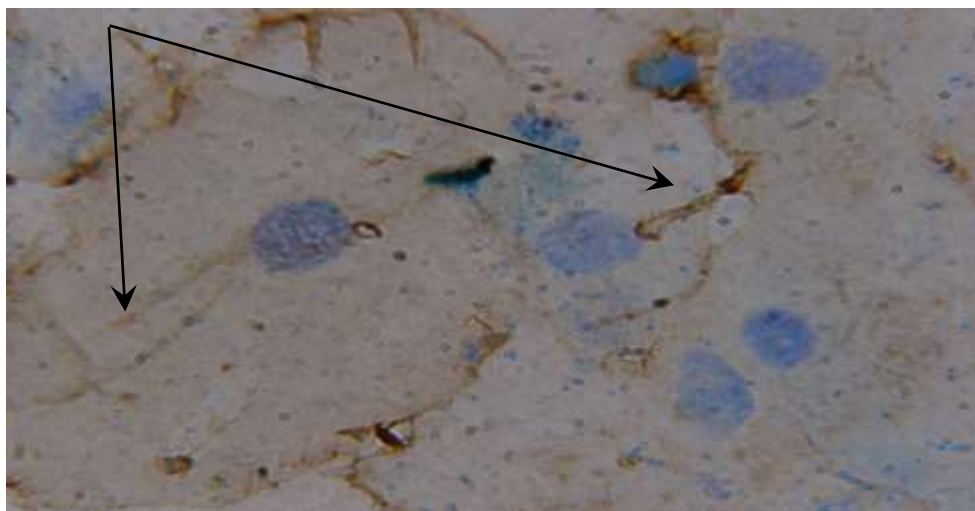


Рис. 4.14 - Мазок зішкрябу зі слизової оболонки піднебінних мигдаликів дитини віком 4 роки з НДСТ. Помірна експресія IgE (2 бали) в цитоплазмі клітин епітелію. Імуноцитохімічне дослідження. Ок.10, об.100.

Слід відмітити, що у 3-х дітей з НДСТ спостерігалась виразна експресія IgE в цитоплазмі еозинофілів (рис. 4.15). Максимальний ступінь експресії IgE (IgE=2,8 балів) виявлений у дитини Р. 2-х років з проявами НДСТ. Паралельно з цим у даної дитини був виявлений низький рівень експресії рецепторів до sIgA (sIgA=1,2). Алергічних захворювань у дівчинки на момент дослідження та в анамнезі не виявлено. Спадковий анамнез по алергії у даної дитини не обтяжений. Високий рівень експресії у даної дитини може свідчити про високу сенсibiliзацію, субклінічний перебіг алергічних захворювань, можливо паразитарну інвазію, яка могла бути не виявлена під час загально-клінічного обстеження та потребує подальшого детального аналізу.

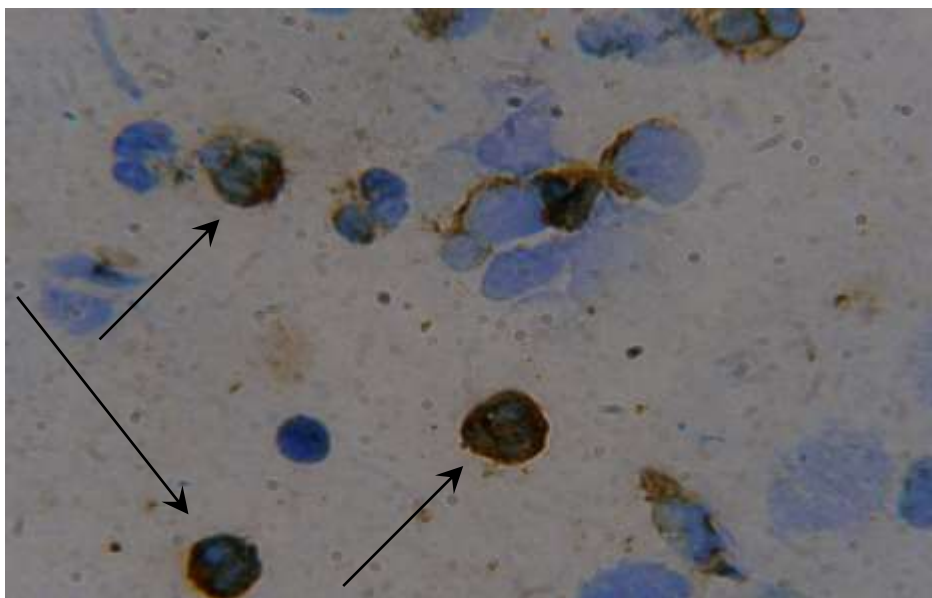


Рис. 4.15 - Мазок зі шкрябу зі слизової оболонки піднебінних мигдаликів дитини з НДСТ віком 6 років. Виразна експресія IgE в еозинофілах (3 бали).

Імуноцитохімічне дослідження. Ок.10, об.100.

Таким чином, зменшення проти інфекційної відповіді у дітей з НДСТ сприяє розвитку субклінічної сенсibiliзації організму природними інфекційними антигенами та алергенами, що потенційно збільшує ризик розвитку алергічної патології, перебіг котрої часто відбувається під маскою інфекційних процесів і збільшує загальну захворюваність у дітей з НДСТ.

В літературі зустрічаються дані про особливості перебігу бронхіальної астми та атопічного дерматиту у дітей з НДСТ [77, 236], проте дотепер відсутні дані про загальну частоту алергічної патології та її взаємозв'язок з перебігом гострих респіраторних захворювань дітей цієї групи, що потребує більш детального вивчення даного питання.

Проведений кореляційний аналіз довів, що ускладнений перебіг пологів (стимуляція в пологах, гіпоксія плоду, кровотеча, оперативне ведення пологів) взаємопов'язані з особливостями експресії імуноглобуліну Е у дітей ($r=+0,5263$). Це дозволяє припустити, що інфекційні процеси у матері призводять до підвищення проникливості фето-плацентарного бар'єру або гіпоксії плоду під час вагітності, що негативно впливає на розвиток імунної системи дитини та може сприяти її внутрішньоутробній сенсibiliзації.

Маркер макрофагів CD68 відіграє роль в фагоцитарній активності тканинних макрофагів, експресується в макрофагах, моноцитах, нейтрофілах, базофілах і NK-клітинах, а також в деяких В-клітинах периферичної крові. Дані антитіла зв'язуються з макрофагами і клітинами лінії мононуклеарних фагоцитів.

Проведені імуноцитохімічні дослідження мазків зішкрябів з піднебінних мигдаликів при визначенні ступені експресії CD68 виявили її більшу вираженість у дітей без НДСТ. Причому у дітей цієї групи позитивна експресія CD68 відмічалась як в лімфоцитах, так і в нейтрофілах і макрофагах, і в середньому становила $22,35 \pm 0,07$ (рис. 4.16), що було вірогідно ($p \leq 0,05$) менше, ніж у дітей з клінічними проявами НДСТ ($16,50 \pm 0,05$) (рис. 4.17).

Згідно проведеного кореляційного аналізу експресії CD68 та проявами алергії у дітей було виявлено зниження експресії антигенів до CD68 у дітей з проявами алергії ($r=-0,6839$). Дана закономірність прослідковувалась і у дітей контрольної групи ($r=-0,52246$). Це може опосередковано свідчити, що зниження активності фагоцитозу сприяє порушенню презентації антигенів і збільшує ризик розвитку алергічних процесів в організмі дитини.

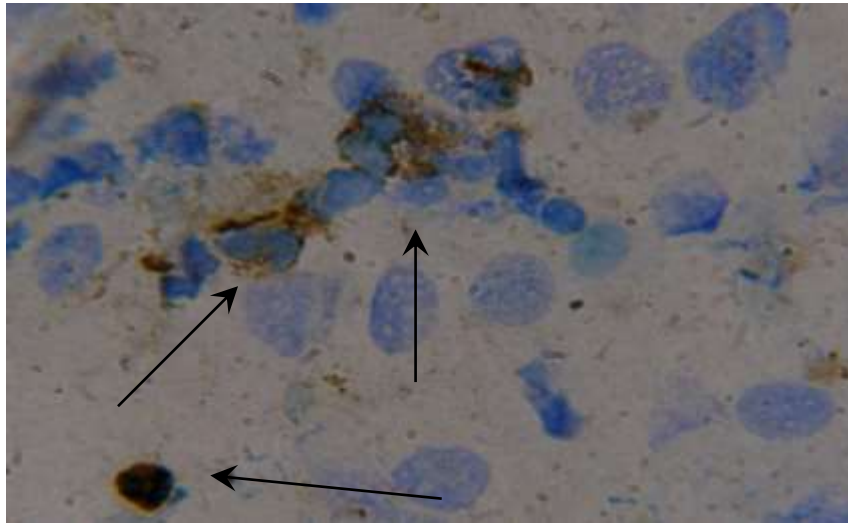


Рис. 4.16 - Мазок зішкрябу зі слизової оболонки мигдалин дитини віком 5 років без НДСТ. Виразна експресія CD68 (3 бали) в цитоплазмі нейтрофілів та лімфоцитів. Імуноцитохімічне дослідження. Ок.10, об.100.

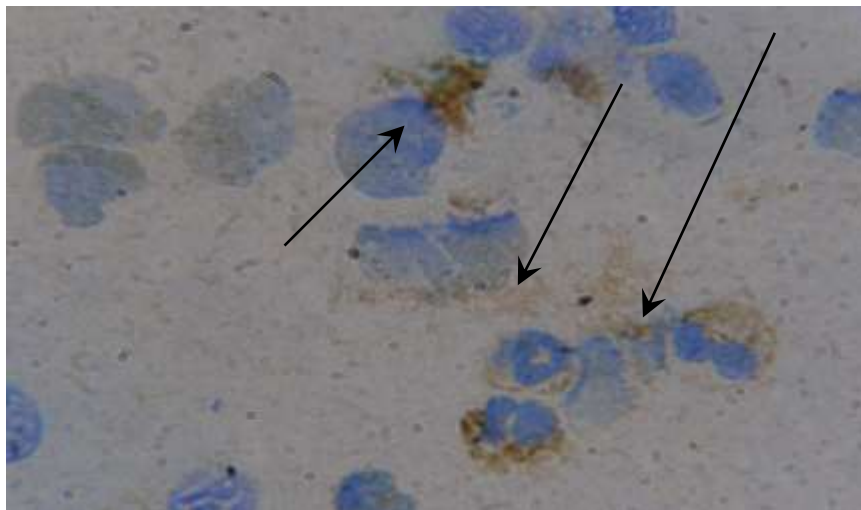


Рис. 4.17 - Мазок зішкрябу зі слизової оболонки піднебінних мигдаликів дитини з НДСТ віком 5 років. Помірна експресія CD68 (2 бали) в цитоплазмі нейтрофілів та лімфоцитів. Імуноцитохімічне дослідження. Ок.10, об.100

Експресуючі CD16 коstimуляційну молекулу лімфоцити (NK-клітини) є клітинами-ефекторами, які відповідають за протипухлинний, противірусний і трансплантаційний імунітет. Висока цитотоксичність і здатність продукувати більшість цитокінів – основні властивості CD16-лімфоцитів.

В наших дослідженнях позитивна експресія CD16 в мазках зішкрябів зі

слизової оболонки піднебінних мигдаликів дітей без НДСТ відмічалась в нейтрофілах та лімфоцитах і в середньому становила $10,04 \pm 0,03$ (рис.4.18) проти $6,60 \pm 0,03$ у дітей з клінічними ознаками НДСТ ($p \leq 0,05$) (рис. 4.19). Зниження експресії CD16-лімфоцитів на мигдаликах в зішкрябах піднебінних мигдаликів у дітей з НДСТ, привело до більш довготривалого та ускладненого перебігу ГРЗ.



Рис. 4.18 - Мазок зішкрябу зі слизової оболонки мигдаликів дитини без НДСТ віком 5 років. Помірна експресія CD16 в цитоплазмі нейтрофілів та лімфоцитів.

Імуноцитохімічне дослідження. Ок.10, об.100.

Найменша кількість позитивно експресуючих CD16 клітин в мазках зішкрябів з піднебінних мигдаликів серед обстежених дітей з НДСТ мала місце у хлопчика 2-х років (CD16=5,6 балів), у якого була також виявлена найменша серед дітей з НДСТ експресія рецепторів до sIgA (sIgA=1,2 бали). У дітей без НДСТ найменша кількість позитивно експресуючих CD16 виявлена у дівчинки 2 років (CD16=7,8 балів), але у неї були виявлені найвищі показники рівня CD68 (CD=26,4 балів).

Пригнічення неспецифічної місцевої клітинної імунної відповіді (за даними експресії CD16 та CD68), виявлене нами у дітей з НДСТ, сприяє персистенції патогенів, колонізації ними носоглотки, послабленню презентації антигенів та формування системної імунної відповіді, що підвищує ризик сенсibiliзації організму.

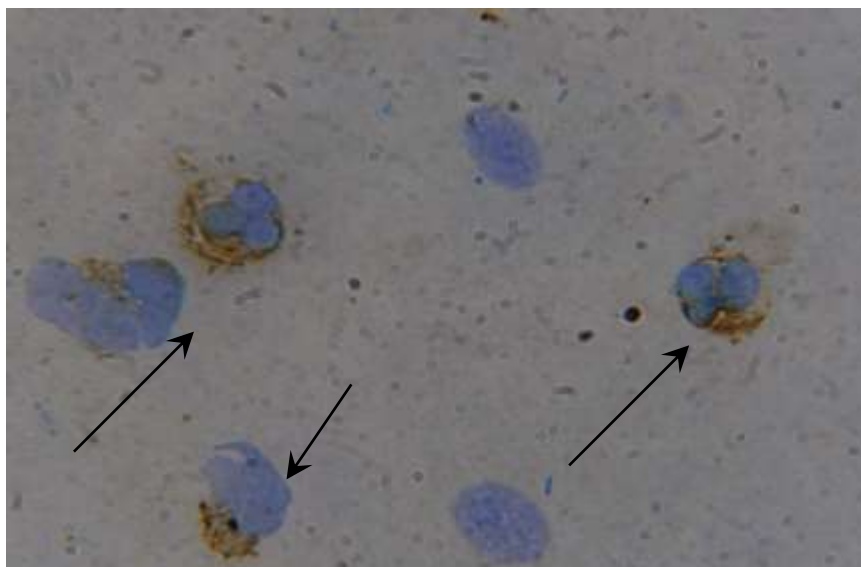


Рис. 4.19 - Мазок зішкрябу зі слизової оболонки мигдаликів дитини з клінічними ознаками НДСТ віком 5 років. Помірна експресія CD16 в цитоплазмі нейтрофілів та лімфоциті. Імуноцитохімічне дослідження.

Ок.10, об.100.

Частота реєстрації епізодів даної патології у дітей з найменшими показниками експресії CD16 та CD68 в обох групах була майже однаковою ($6,50 \pm 0,49$ та $6,5 \pm 0,15$), але перебіг захворювань у них був більш затяжний.

Даних за дослідження експресії CD16 та CD68 на піднебінних мигдаликах у вітчизняних та зарубіжних літературних джерелах у дітей не знайдено. Але зустрічаються роботи по вивченню експресії CD68 в грануляційно-фіброзній тканині прогресуючої каверни при активній формі туберкульозного процесу, в запальному інфільтраті підшлункової залози у дорослих, які показують важливу роль CD68 в активації макрофагальної функції і фагоцитозу під час протікання гострого запального процесу [237, 238].

Під час кореляційно-регресійного аналізу отриманих даних, виявлено односпрямовану пряму залежність частоти ГРЗ від експресії CD68 в обох групах дітей (рис. 4.20).

Проведений аналіз залежності захворюваності обстежених дітей на ГРЗ від експресії CD16 на імунокомпетентних клітинах мигдаликів показав протилежні тенденції у дітей з- та без НДСТ (рис. 4.21).

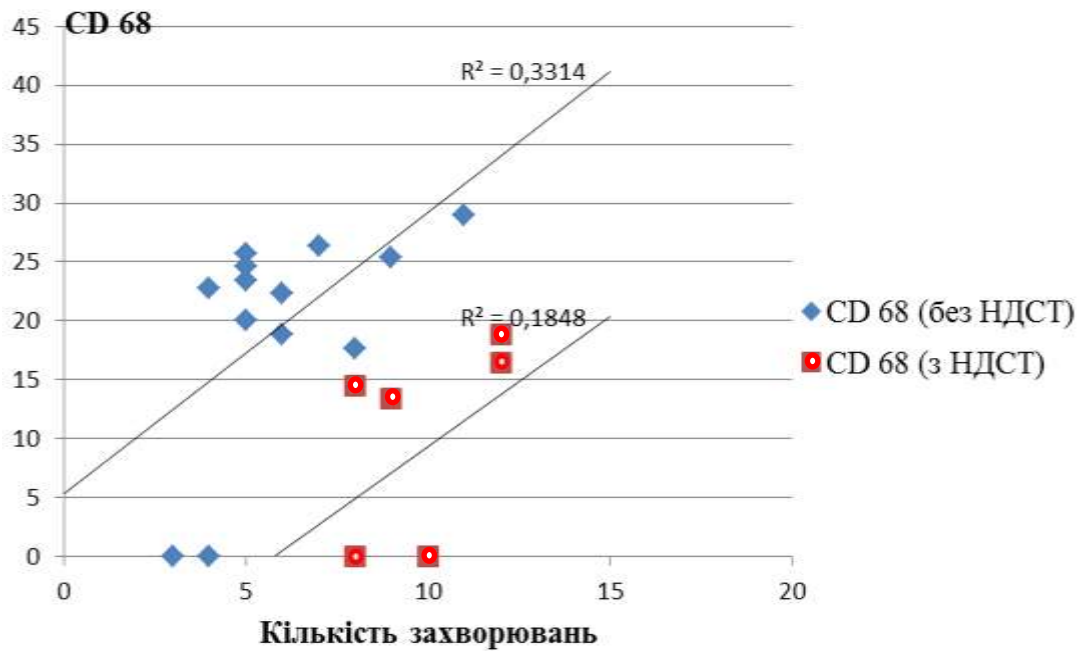


Рис.4.20 – Середні значення показників експресії CD68 в зішкрябах з піднебінних мигдаликів у дітей з- та без НДСТ в залежності від кількості епізодів ГРЗ за рік

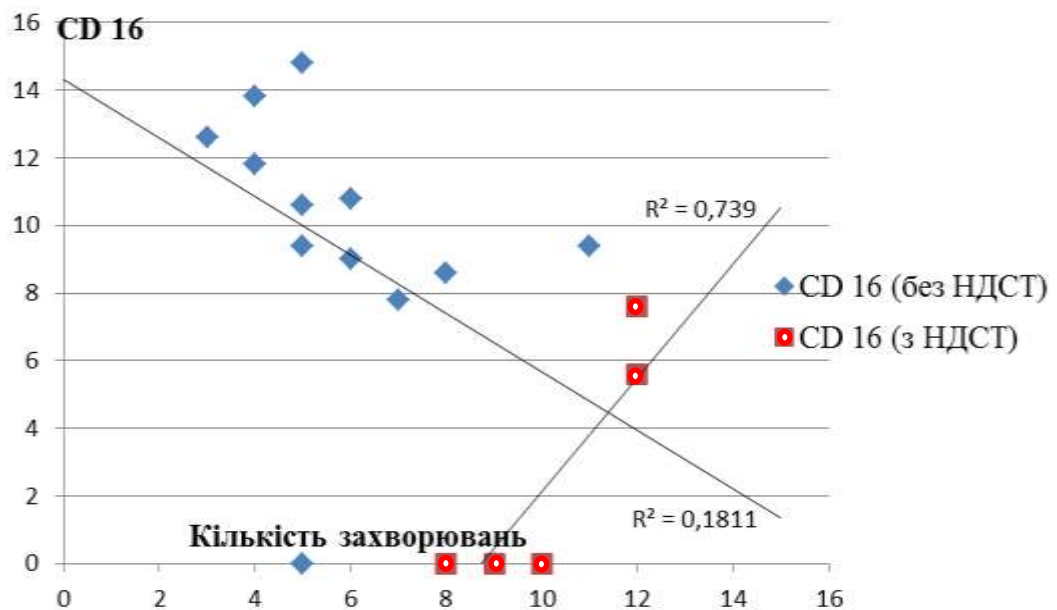


Рис. 4.21 – Середні значення показників експресії CD16 в зішкрябах з піднебінних мигдаликів у дітей з- та без НДСТ в залежності від кількості епізодів ГРЗ за рік

Так, збільшення частоти епізодів ГРЗ у дітей з НДСТ супроводжується підвищенням рівня експресії CD16 в зішкрябах з піднебінних мигдаликів, і навпаки, у дітей без НДСТ спостерігається суттєве зменшення ступеню їх

експресії.

Проведений ранговий кореляційний аналіз співвідношення CD68/CD16 виявив щільний кореляційний зв'язок даного показника із частотою захворюваності на ГРЗ протягом року у дітей з НДСТ ($r=0,87$), що можна вважати одним із прогностичних факторів ризику розвитку частих рекурентних респіраторних захворювань.

Тобто у дітей з НДСТ співвідношення CD68/CD16 може бути маркером для включення у групу, яка потребує проведення імунної корекції. У дітей без НДСТ даного взаємозв'язку не виявлено ($r=0,42$). Визначену спрямованість коефіцієнту співвідношення CD68/CD16 відносно частоти гострих респіраторних захворювань у дітей за рік відображено в наступній діаграмі (рис. 4.22).

Отримані дані (рис. 4.22) про збільшення частоти ГРЗ у дітей з НДСТ при зменшенні показника співвідношення CD68/CD16, свідчать про його важливе прогностичне значення.

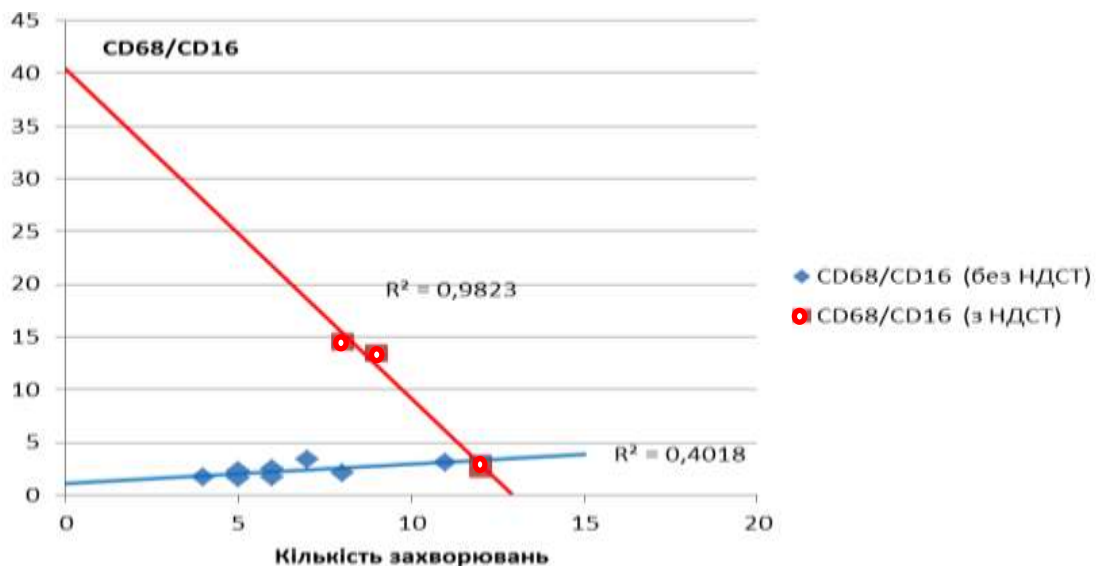


Рис. 4.22 – Співвідношення CD68/CD16 у дітей з- та без НДСТ в залежності від кількості епізодів ГРЗ за рік

Також виявлене зростання експресії IgA в зішкрябах на піднебінних мигдаликах при більшій захворюваності на ГРЗ в обох групах обстежених дітей (рис. 4.23).

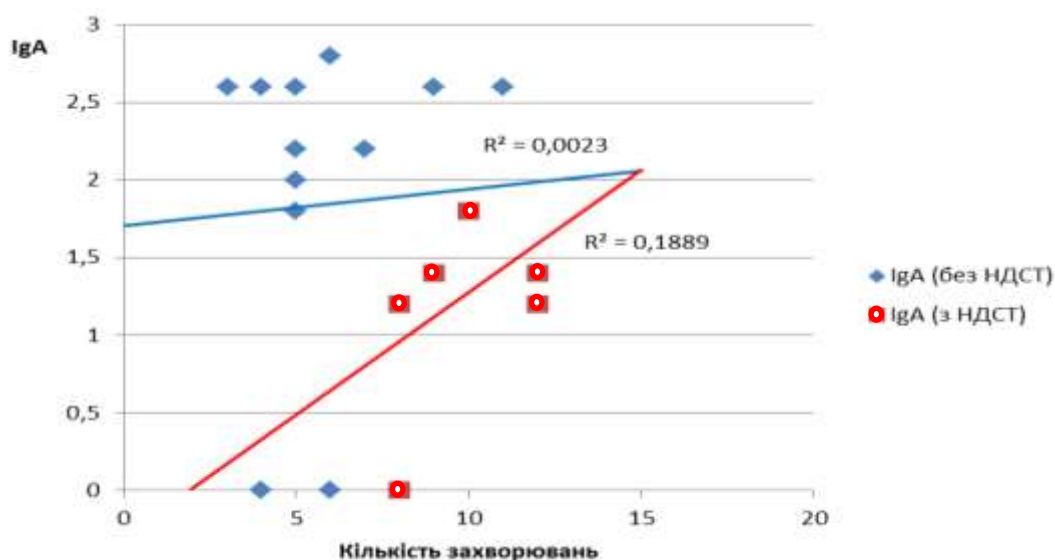


Рис. 4.23 – Середні значення показників експресії IgA в зішкрябах з піднебінних мигдаликів у дітей з- та без НДСТ в залежності від кількості епізодів гострих респіраторних захворювань за рік

Згідно отриманим даним (рис.4.24), збільшення частоти ГРЗ у дітей з- та без НДСТ супроводжується і підвищенням рівня експресії IgE в зішкрябах з піднебінних мигдаликів. Але дана тенденція у дітей без НДСТ незначна.

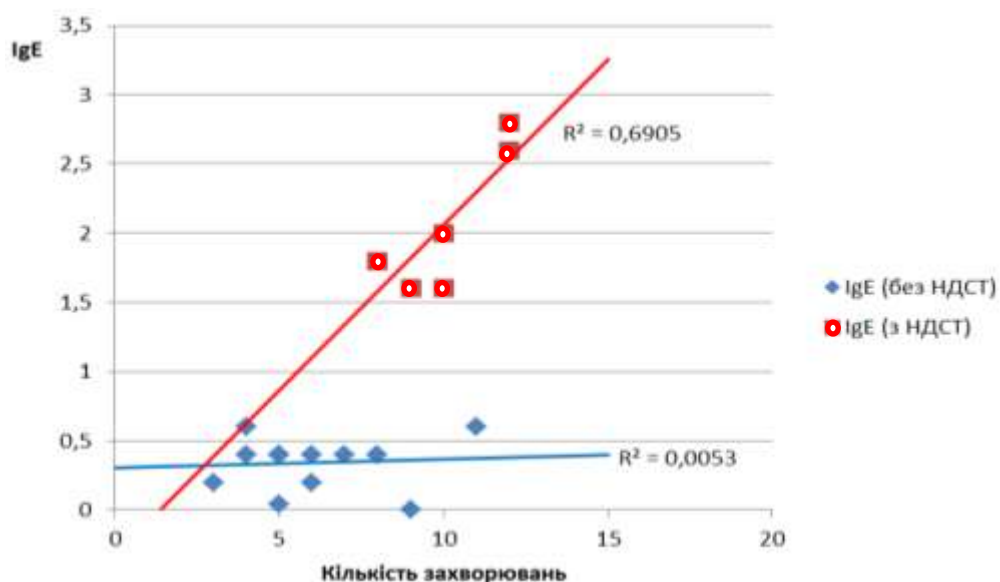


Рис. 4.24 – Середні значення показників експресії IgE в зішкрябах з піднебінних мигдаликів у дітей з- та без НДСТ в залежності від кількості епізодів гострих респіраторних захворювань за рік

Таким чином, при імуноцитохімічному дослідженні мазків зішкрябів зі слизової оболонки мигдаликів, у дітей з НДСТ виявлено зниження показників

експресії імуноглобуліну А, маркерів макрофагів CD16 та CD68, високі показники експресії імуноглобуліну Е, що свідчить про порушення місцевої резистентності організму до дії інфекційних агентів та про підвищений ризик розвитку захворювань у цієї групи дітей.

Оскільки клітинний і гуморальний імунітет взаємопов'язані, були проаналізовані зв'язки між показниками місцевого гуморального та клітинного імунітету.

4.3 Взаємозв'язки між показниками місцевого та клітинного імунітету

Під час проведення рангового кореляційного аналізу виявлені щільні кореляційні зв'язки між рівнем експресії IgA та вмістом IgG в слині ($r=0,50$), а також його зворотній зв'язок із співвідношенням ІЛ-10/(IgA+IgG в г/л) ($r=-0,86$). Можна припустити, що підвищення експресії імуноглобуліну А на імунокомпетентних клітинах мигдаликів внаслідок надмірної стимуляції інфекційними антигенами призводить до активації системної імунної відповіді та підвищенню дифузії імуноглобулінів з сироватки крові до слини. Їх зростання шляхом негативного зворотнього зв'язку пригнічує викид ІЛ-10, що сприяє обмеженню місцевої імунної відповіді.

Порушення цих процесів при НДСТ підтверджується різним значенням кореляційних показників в групі дітей з НДСТ та без НДСТ.

Виявлений зворотній кореляційний зв'язок експресії IgA з вмістом ІЛ-4 в слині ($r=-0,84$) та ІЛ-10 в слині ($r=-0,83$) підтверджує компенсаторну роль зазначених інтерлейкінів 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. Слід відзначити, що дані кореляційні зв'язки були такі високі тільки у групі дітей з НДСТ.

Також у групі дітей з НДСТ ступінь експресії IgA певною мірою залежить

від співвідношення цитокінів ІЛ-10/ІЛ-4 ($r=-0,53$), ІЛ-10/IFN- γ ($r=-0,83$), що свідчить про провідну роль саме ІЛ-10 у зменшенні експресії рецепторів до секреторного імуноглобуліну А на імунокомпетентних клітинах мигдаликів.

Підвищення вмісту компонента комплексу С3 в слині також призводить до зменшення експресії ІgА 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 компенсує недостатню ефективність специфічної місцевої імунної відповіді.

Значення макрофагів для активації гуморальної імунної відповіді при НДСТ підтверджує і виявлені кореляційні зв'язки між рівнем експресії CD68 та вмістом ІЛ-4 ($r=0,50$) та співвідношеннями ІЛ-4/ІgА ($r=0,63$), ІgG/ ІgА ($r=0,58$).

Активация нейтрофілів також сприяє посиленню гуморального імунітету: коефіцієнт кореляції між рівнем експресії CD16 та вмістом імуноглобуліну G в слині обстежених дітей сягає 0,57, між виразністю експресії CD16 та співвідношенням ІgG/ІgА становить 0,51 у групі дітей з НДСТ. Навпаки, у групі дітей без НДСТ відмічено пряму кореляційну залежність між рівнем експресії CD16 та співвідношенням ІgG/ІgА ($r=0,50$).

З іншого боку, прорив місцевого захисту і посилення системної гуморальної імунної відповіді пригнічує як активацію макрофагів на мигдаликах (зворотній зв'язок між ІgА та експресією CD-68 ($r=-0,62$)) у дітей з НДСТ, так і нейтрофілів (зворотній зв'язок між співвідношенням ІЛ-10/ІЛ-4 та експресією CD16 ($r=-0,50$) у дітей без НДСТ).

Цікавим стало виявлення у дітей з НДСТ прямої залежності ступеню експресії ІgЕ на клітинах багатошарового плоского епітелію мигдаликів від рівня загального імуноглобуліну G ($r=0,66$) в змішаній слині, чого не спостерігалось у групі дітей без клінічних проявів НДСТ. Отримані результати можуть свідчити, що зменшення протиінфекційної відповіді у дітей з НДСТ сприяє розвитку субклінічної сенсibiliзації організму природними інфекційними антигенами та алергенами і потенційно збільшувати ризик

розвитку алергічної патології, перебіг котрої часто відбувається під маскою інфекційних процесів і хибно збільшує загальну захворюваність у дітей з НДСТ.

Проте, проведений ранговий кореляційний аналіз у групі дітей без НДСТ виявив прямий кореляційний зв'язок між рівнем експресії CD16 та рівнем компоненту комплементу-С3 ($r=0,52$), вмістом загального IgA ($r=0,52$), коефіцієнтами співвідношення ІЛ-10/ІЛ-4 ($r=0,50$), ІЛ-10/IFN- γ ($r=0,53$). Та, навпаки, виявлено обернено пропорційний зв'язок між рівнем експресії CD68 та ІЛ-10 ($r=-0,85$), рівнем загального IgA ($r=-0,50$), коефіцієнтами співвідношення ІЛ-10/(IgA+IgG в г/л) ($r=-0,51$), ІЛ-10/IFN- γ ($r=-0,88$). Даних закономірностей не виявлено у дітей з НДСТ.

Таким чином за результатами імуноферментного аналізу виявлено більш низькі рівні ІЛ-4, ІЛ-10, IgA, компоненту комплементу С3 в змішаній слині, та більш високий рівень IgG у дітей з НДСТ, менша експресія IgA, CD68, CD16 на імунокомпетентних клітинах зішкрябів з мигдаликів та більша експресія IgE. Проведений аналіз виявив кореляційний зв'язок між рівнем експресії IgA та вмістом IgG в слині, а також його зворотні зв'язки із вмістом компоненту комплементу С3, ІЛ-4 та ІЛ-10, регуляторними співвідношеннями ІЛ-10/(IgA+IgG в г/л), ІЛ-10/IFN γ , ІЛ-10/ІЛ-4

Аналіз даних дослідження показав, що діти з клінічними проявами НДСТ мають знижений потенціал як гуморальної, так і клітинної ланки місцевого імунітету, що може потребувати додаткової корекції.

Перелік публікацій

1. Ошлянська ОА, Задорожна ТД, Пустовалова ОІ, Вовк ВМ. Деякі особливості місцевого клітинного імунітету у дітей недиференційованою дисплазією сполучної тканини. Современная педиатрия.2017; 5(85):26-31.
2. Ошлянська ОА, Вовк ВМ. Особливості гуморального місцевого

імунітету у дітей недиференційованою дисплазією сполучної тканини.
Перинатология и педиатрия. 2017;4(72):89-94.

3. Ошлянська ОА, Вовк ВМ. Особливості функціонування місцевого імунітету у дітей з недиференційованою дисплазією сполучної тканини. Український медичний часопис. 2018;2:2(124):23-26.

РОЗДІЛ 5

ШЛЯХИ ПІДВИЩЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ПРОФІЛАКТИКИ РЕКУРЕНТНИХ РЕСПІРАТОРНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ У ДІТЕЙ З НЕДИФЕРЕНЦІЙОВАНОЮ ДИСПЛАЗІЄЮ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ

5.1 Оцінка клінічної ефективності специфічної вакцинації дітей з НДСТ проти *Streptococcus pneumoniae*

Як відомо, підходи до методів профілактики респіраторних захворювань досить різноманітні. Імунореабілітаційні заходи включають прийом імуномодуляторів, мікроелементів, вітамінів, тощо. Серед загальноприйнятих оздоровчих заходів центральне місце займає специфічна вакцинація (менінгококова, гемофільна інфекція, пневмококова інфекція, тощо). Оскільки, за даними наших досліджень [розділ 3], *Streptococcus pneumoniae* займає одне із центральних місць у розвитку ускладнень ГРЗ, ми вирішили оцінити ефективність специфічної імунопрофілактики у дітей з НДСТ після їх вакцинації проти *Streptococcus pneumoniae*.

Діти, яким проводилась вакцинація проти *Streptococcus pneumoniae*, були обрані за результатами підрахунку чинників ризику підвищеної захворюваності [розділ 4]. Вакцинація була запропонована дітям, в котрих ризик захворюваності за анкетуванням становив не менше +4.

Повний курс вакцинації кон'югованими вакцинами проти *Streptococcus pneumoniae* серед усіх обстежених дітей отримали 58, з них 29 дітей мали клінічні ознаки НДСТ та 29 дітей їх не мали. Серед вакцинованих дітей з НДСТ було 17 (58,62 %) хлопчиків та 12 (41,38 %) дівчаток. Серед вакцинованих дітей без НДСТ було 14 (48,28 %) хлопчиків і 15 (51,72 %) дівчаток. Найбільшу вікову групу в обох групах щеплених дітей становили діти від 1 до 3-х років. Діти, які отримали щеплення після 5 років, мали показання до щеплення за станом здоров'я (рекурентні ГРЗ, бронхіальна астма, рецидивуючий отит,

носійство антибіотикорезистентних форм *Streptococcus pneumoniae* в носоглотці).

Обтяжений перинатальний анамнез серед вакцинованих дітей з НДСТ мали 10 (34,48 %) дітей, а серед дітей без клінічних ознак НДСТ – 8 (27,59 %). Серед дітей з НДСТ, які були вакциновані, 1 (3,45 %) дитина взагалі не перебувала на грудному вигодовуванні, у 4-х дітей (13,79 %) його тривалість була до 3-х місяців, у 8-ми (27,59 %) – до 6 міс., лише 5 (17,24 %) дітей вигодовувалися грудним молоком більше 1 р. Серед дітей без НДСТ до 6 міс. на природному вигодовуванні перебували лише 6 (20,69 %) дітей, 17 (58,62 %) отримували грудне вигодовування до року, 6 (20,69 %) – більше.

Серед вакцинованих дітей з НДСТ організованими були 13 (44,83 %) дітей, а серед дітей без НДСТ – 11 (37,93 %) дітей.

Планові щеплення за календарем щеплень у групі дітей з НДСТ отримало 16 (55,17 %) дітей, 13 (44,83 %) дітей – щеплювались за індивідуальним графіком. У групі дітей без клінічних ознак НДСТ планові профілактичні щеплення за графіком отримали 14 (48,28 %) дітей, 15 (51,72 %) дітей проходили курс вакцинації за індивідуальним графіком.

Профілактичні дози вітаміну D₃ на першому році життя отримали всі діти з НДСТ, продовжили отримувати профілактичну дозу вітаміну D₃ на другому році життя лише 13 (44,83 %) з них. Серед дітей без НДСТ 1 (3,45 %) дитина взагалі не отримувала профілактику вітаміном D₃, на першому році життя, а на другому році життя продовжували отримувати вітамін D₃ лише 13 (44,83 %) дітей. Таким чином, групи дітей, які були щеплені від *Streptococcus pneumoniae* та відібрані в дослідження були зіставні.

Для оцінки безпеки використання кон'югованих вакцин було проведено оцінку поствакцинального періоду у щеплених дітей. Період після вакцинації у більшості дітей 48 (82,76 %) протікав безсимптомно. Загальні реакції у вигляді лихоманки спостерігались лише у 10 (17,24 %) дітей, серед них підвищення температури тіла до 38°C у 3 (5,17 %) дітей, підвищення температури тіла від 38°C до 38,5°C у 3 (5,17 %) дітей, підвищення температури тіла вище 38,5°C

лише у 2-х (3,45 %) дітей. Місцева реакція у вигляді незначного інфільтрату спостерігалась у 2 (3,45 %) дітей, гіперемія в місці ін'єкції у 6 дітей (10,34 %), локальна болючість у місці ін'єкції у 4 (6,9 %) дітей. Вираженість місцевих реакцій була більша у дітей старше 3-х років. Більш виражених реакцій та ускладнень, як загальних так і локальних, після вакцинації нами не було виявлено.

Ефективність будь-якого профілактичного заходу, включаючи вакцинопрофілактику – це ступінь досягнення необхідного результату за рахунок реалізації даного заходу при відсутності побічної дії або його наявності в установлених межах. Епідеміологічна ефективність вакцинопрофілактики визначається за ступенем її впливу на епідемічний процес і проявляється в зниженні захворюваності та профілактиці виникнення нових випадків інфекції серед населення.

Для визначення вкладу специфічної імунної відповіді у загальну захворюваність, у дітей з груп порівняння проаналізована захворюваність на гостру респіраторну патологію протягом року до- та після вакцинопрофілактики (на прикладі вакцинації проти *Streptococcus pneumoniae*). В групи були включені лише ті діти, які отримали повний курс вакцинації кон'югованими вакцинами.

Проведений аналіз їх катамнезу шляхом реєстрації випадків респіраторних захворювань (гострих середніх та секреторних отитів, аденоїдитів, бронхітів, ринофарингітів) в обох групах спостереження протягом 1 року після щеплення та співставлено отримані дані з частотою даних захворювань за останній рік до вакцинації проти пневмококу (табл. 5.1).

Як видно з табл. 5.1, як у дітей з клінічними проявами НДСТ, так і у дітей без НДСТ відмічене достовірне зменшення кількості ГРЗ протягом наступного сезону, проте навіть після вакцинопрофілактики зберігалась вірогідна різниця між загальною захворюваністю дітей з НДСТ та без неї, що свідчило про суттєвий вплив не лише специфічної імунної відповіді, але й неспецифічних чинників на сукупну захворюваність на ГРЗ.

Інфекційний індекс (ІІ) у групі дітей, які отримали повний курс вакцинації проти *Streptococcus pneumoniae*, становив у дітей з НДСТ до вакцинації $1,35 \pm 0,19$, 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 – $0,48 \pm 0,15$ ($p < 0,05$). Тобто відмічалось значне покращення показника ІІ після вакцинації проти *Streptococcus pneumoniae*, але не було його повної нормалізації.

Таблиця 5.1

Захворюваність на ГРЗ в обстежених дітей

M±m

Середнє число захворювань за рік	Значення показника в групі дітей			
	з НДСТ (n=29)		без НДСТ (n=29)	
	до вакцинації	після вакцинації	до вакцинації	після вакцинації
Ринофарингіт	$4,79 \pm 0,58$	$1,93 \pm 0,37$	$3,45 \pm 0,51$	$0,76 \pm 0,16$
Середній отит	$1,62 \pm 0,26$	$0,17 \pm 0,07$	$0,89 \pm 0,23$	$0,07 \pm 0,04$
Секреторний отит	$0,07 \pm 0,09$	$0,10 \pm 0,04$	$0,14 \pm 0,10$	$0,03 \pm 0,02$
Аденоїдит	$1,52 \pm 0,36$	$0,31 \pm 0,01$	$1,45 \pm 0,31$	$0,55 \pm 0,12$
Бронхіт	$0,69 \pm 0,23$	$0,14 \pm 0,06$	$0,34 \pm 0,19$	$0,07 \pm 0,04$
Всього:	$8,69 \pm 0,30$	$(2,65 \pm 0,11)\#$	$(6,27 \pm 0,27)^*$	$(1,48 \pm 0,08)^*\#$
Примітки: 1. * - різниця вірогідна ($p < 0,05$) при порівнянні значення показника у дітей без НДСТ; 2. # - різниця вірогідна ($p < 0,05$) при порівнянні зі значенням показника до вакцинації.				

Проаналізована частота захворюваності на ГРЗ до та після вакцинації дітей проти *Streptococcus pneumoniae* в залежності від віку у дітей з- та без НДСТ (табл. 5.2).

Відмічені деякі вікові особливості ефективності вакцинації відносно різних нозологічних одиниць.

Таблиця 5.2 – Захворюваність на ГРЗ за рік у різних вікових групах дітей з НДСТ та без НДСТ до та після вакцинації

M±m

Групи / діагнози	Діти з НДСТ						Діти без НДСТ					
	1-3 р. (n=6)		4-6 р. (n=17)		7-10 р. (n=6)		1-3 р. (n=11)		4-6 р. (n=15)		7-10 р. (n=3)	
	до вакцина- ції	після вакцина- ції	до вакцина- ції	після вакцина- ції	до вакцина- ції	після вакцина- ції	до вакцина- ції	після вакцина- ції	до вакцина- ції	після вакцина- ції	до вакцина- ції	після вакцина- ції
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Ринофарингіт	3,83±1,1	0,67±1,0	5,35±0,7	2,12±0,25	4,12±1,11	2,67±0,93	2,91±0,72	0,27±0,29	4,0±0,64	1,07±0,24	2,67±2,28	1,0±0,53
	Δ=-3,16, p = 0,039*		Δ=-3,23, p = 0,001*		Δ=-1,45, p = 0,322		Δ=-2,64, p = 0,001*		Δ=-2,93, p = 0,001*		Δ=-1,67, p = 0,479	
Секреторний отит	0	0,17±0,08	0,12±0,12	0,06±0,04	0	0,17±0,09	0	0	0	0,07±0,05	1,33±0,55	0
	Δ=+0,17		Δ=-0,06, p = 0,637		Δ=+0,17		-		Δ=+0,07		Δ=-1,33	
Середній отит	0,5±0,47	0	2,06±0,33	0,24±0,1	1,5±0,52	0,17±0,09	0,36±0,35	0	1,33±0,28	0,13±0,05	1,67±0,95	0
	Δ=-0,5		Δ=-1,82, p = 0,001*		Δ=-1,33, p = 0,014*		Δ=-0,36		Δ=-1,2, p = 0,001*		Δ=-1,67	

Продовження табл.5.2

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Аденоїдит	0,17±0,77	0,17±0,25	1,83±0,48	0,47±0,13	2,0±0,74	0	0,45±0,44	0,09±0,22	1,93±0,41	1,0±0,19	2,67±1,2	0
	$\Delta=0, p = 1$		$\Delta=-1,36, p = 0,008^*$		$\Delta=-2,0$		$\Delta=-0,36, p = 0,467$		$\Delta=-0,93, p = 0,043^*$		$\Delta=-2,67$	
Бронхіт	0	0	0,94±0,29	0,18±0,08	0,67±0,44	0,17±0,09	0,18±0,24	0	0,27±0,2	0,13±0,05	1,33±0,89	0
	-		$\Delta=-0,76, p = 0,014^*$		$\Delta=-0,5, p = 0,269$		$\Delta=-0,18, p = 0,456$		$\Delta=-0,14, p = 0,499$		$\Delta=-1,33$	
Всього:	4,5±0,81	1,01±0,45	10,3±0,39	3,07±0,12	8,29±0,7	3,18±0,3	3,9±0,44	0,36±0,26	7,53±0,38	2,4±0,12	9,67±1,17	1,0±0,53
	$\Delta=-3,49, p = 0,001^*$		$\Delta=-7,23, p = 0,001^*$		$\Delta=-5,11, p = 0,001^*$		$\Delta=-3,54, p = 0,001^*$		$\Delta=-5,13, p = 0,001^*$		$\Delta=-8,67, p = 0,001^*$	

Так, найбільш виражений вплив на частоту розвитку ринофарингіту відмічався у дітей 1-3-х років, середнього отиту, бронхіту, аденоїдиту у дітей 4-6 років в обох групах спостереження, що може бути пов'язано з високою частотою колонізації носоглотки *Streptococcus pneumoniae* саме в цьому віці [95, 96].

Під час аналізу отриманих даних, звертав на себе увагу факт зменшення частоти ГРЗ більше ніж вдвічі у дітей протягом періоду спостереження після проведення вакцинації проти *Streptococcus pneumoniae* (у 3,2 рази в групі дітей з клінічними ознаками НДСТ та у 4,2 разів у групі дітей без НДСТ), що опосередковано може підтверджувати значну роль *Streptococcus pneumoniae* в етіології бактеріальних ускладнень при ГРЗ.

Оскільки одним із найважливіших показників клініко-епідеміологічної ефективності вакцинації взагалі є КЕ, він був розрахований в обстежених дітей після вакцинації проти *Streptococcus pneumoniae* (табл. 5.3).

Оцінка потенційної епідеміологічної ефективності вакцинопрофілактики певною вакциною проводиться при реєстрації нової вакцини. КЕ характеризує питому вагу осіб з числа щеплених, захист яких від інфекції забезпечила саме вакцинація даним препаратом. КЕ є найкращим показником, оскільки показує тільки ефект вакцинації, без впливу інших профілактичних чинників, які можуть мати місце у групах обстежених дітей.

Отримані дані свідчать, що вакцинопрофілактика від *Streptococcus pneumoniae* є одним із найбільш ефективних методів профілактики ускладнень при протіканні ГРЗ. Так, у всіх обстежених дітей КЕ становив в середньому 76,33 %, що відповідає даним попередніх досліджень [95, 192].

Найбільш високим КЕ спостерігався у дітей 1-3 років, це може бути пов'язано з малим вірусним навантаженням в результаті більш низької соціальної активності дитини в даній віковій групі.

Аналіз КЕ відносно різних нозологічних форм ГРЗ показав, що найбільш високі показники КЕ отримані відносно середнього отиту, аденоїдиту, що може опосередковано свідчити про етіологічну роль *Streptococcus pneumoniae* в

даних нозологіях.

У 14 обстежених дітей, КЕ був нижче 60 %. Серед них у 8 (57, 14 %) дітей був виявлений обтяжений алергологічний анамнез, із яких у 7 (87,5 %) дітей, виявлено носійство *Staphylococcus aureus* в носоглотці.

Таблиця 5.3

Ефективність вакцинації проти *Streptococcus pneumoniae* у дітей 3- та без клінічних ознак НДСТ в залежності від віку

%

ГРЗ	Значення КЕ в групах дітей					
	діти з НДСТ			діти без НДСТ		
	1-3 р. (n=6)	4-6 р. (n=17)	7-10 р. (n=6)	1-3 р. (n=11)	4-6 р. (n=15)	7-10 р. (n=3)
Ринофарингіт	82,51	60,37	35,19	90,72	73,25	62,55
Секреторний отит	0	50,0	0	0	0	100
Середній отит	100	88,35	88,67	100	90,23	100
Аденоїдит	0	74,32	100	80,0	48,19	100
Бронхіт	0	80,85	61,64	100	51,85	100
Всього:	77,56*	70,19	61,64*	90,77	68,13	89,66
Примітка. * - різниця вірогідна ($p < 0,05$) при порівнянні зі значенням показника у групі дітей без НДСТ						

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

Звертає увагу факт більш низького КЕ у дітей з НДСТ в порівнянні з дітьми без НДСТ, що свідчить про необхідність пошуків шляхів додаткового підвищення ефективності вакцинації у дітей з НДСТ.

Впливу решти несприятливих чинників зовнішнього середовища (відвідування загальноосвітніх закладів, тютюнопаління батьків, місця

проживання дитини, харчування дитини) на ефективність вакцинації не відмічено.

5.2 Вплив додаткового призначення профілактичних доз вітаміну D₃ на захворюваність та імунологічні показники дітей з НДСТ

Багато наукових досліджень довели імуномодельючу дію вітаміну D₃ [17, 18, 19, 20]. Багаточисленні попередні наукові дослідження показали вплив вітаміну D₃ на частоту ГРЗ та розвиток ускладнень при них [17-20, 144-147].

Так як вплив призначення вітаміну D₃ на профілактику рекурентних респіраторних захворювань у дітей з НДСТ раніше не вивчався, було проаналізовано вплив його додаткового призначення при проведенні специфічної вакцинопрофілактики проти *Streptococcus pneumoniae*.

Оскільки перед початком даного дослідження у дітей не проводилось визначення початкового рівня 25 гідроксихолекальциферолу (25ОНD₃), згідно інформаційного листа №63 «Обґрунтування доз вітаміну D₃ для профілактики D-вітамінної недостатності та вітамін D-дефіцитних станів у здорових дітей різного віку», 2017 року та методичних рекомендацій розроблених в ДУ «ІПАГ імені академіка О. М. Лук'янової АМН України», була використана профілактична доза (2000 МО/добу) вітаміну D₃ протягом 60 днів [239, 240-242].

Проведений аналіз захворюваності на ГРЗ у дітей з- та без клінічних проявів НДСТ до- та після вакцинопрофілактики на фоні прийому вітаміну вітамін D₃ узагальнений в табл. 5.4.

Як видно з табл. 5.4, загальна захворюваність на ГРЗ у дітей з НДСТ була меншою (знижувалась у 1,3 рази) у випадках, які супроводжувались призначенням вітаміну D₃, у порівнянні з дітьми з НДСТ, котрим він не призначався. Достовірної різниці частоти окремих нозологічних одиниць ГРЗ у дітей з- та без клінічних ознак НДСТ при додаванні вітаміну D₃ під час вакцинопрофілактики проти пневмококової інфекції не було спостережено.

Таблиця 5.4 – Захворюваність на ГРЗ в обстежених дітей до та після вакцинопрофілактики

M±m

Середнє число захворювань за рік	Значення показника в групі дітей							
	з НДСТ (n=29)				без НДСТ (n=29)			
	не отримували вітамін D ₃ (n=11)		отримували вітамін D ₃ (n=18)		не отримували вітамін D ₃ (n=16)		отримували вітамін D ₃ (n=13)	
	до вакцинації	після вакцинації	до вакцинації	після вакцинації	до вакцинації	після вакцинації	до вакцинації	після вакцинації
Ринофарингіт	5,62±0,038	0,87±0,24	5,52±0,28	0,67±0,21	4,13±0,37	0,47±0,11	5,13±0,47	0,27±0,12
Середній отит	1,52±0,18	0,01±0,02	1,02±0,03	0,01±0,02	0,86±0,16	0,03±0,03	0,76±0,26	0,02±0,02
Секреторний отит	0,25±0,07	0,03±0,02	0,28±0,05	0,01±0,01	0,07±0,07	0,02±0,02	0,08±0,07	0,01±0,01
Аденоїдит	2,05±0,25	0,20±0,07	1,95±0,15	0,15±0,07	1,78±0,22	0,31±0,09	1,98±0,21	0,21±0,08
Бронхіт	5,62±0,14	0,06±0,04	5,22±0,12	0,04±0,04	0,58±0,14	0,03±0,03	0,68±0,14	0,12±0,01
Всього:	(15,06±1,02)*	(1,27±0,39)*#	(15,16±1,03)*	(1,07±0,29)*#□	7,42±0,96	(0,86±0,28)#	8,41±0,86	(0,76±0,28)#
Примітки:								
1. * - різниця вірогідна (p<0,05) при порівнянні значення показника у дітей без НДСТ;								
2. # - різниця вірогідна (p<0,05) при порівнянні зі значенням показника до вакцинації;								
3. □ - різниця вірогідна (p<0,1) при порівнянні зі значенням показника у групі дітей з НДСТ, які не отримували вітамін D ₃ .								

Але відмічалась менша захворюваність на ринофарингіт, аденоїдит, секреторний отит, середній отит, бронхіт у дітей з- та без НДСТ після вакцинації на фоні прийому препаратів вітаміну D₃ ніж у дітей, які не приймали препарати вітаміну D₃.

У дітей без клінічних ознак НДСТ вона зменшувалась майже так само (у 1,13 рази). Загалом, у дітей, які отримували вітамін D₃ під час вакцинації проти *Streptococcus pneumoniae*, зменшення частоти захворюваності на ГРЗ вірогідно не змінилось, але у дітей, що приймали вітамін D₃, перебіг ГРЗ був менш тривалим та спостерігалася менша частота бактеріальних ускладнень під час їх перебігу. Це свідчить про те, що призначення препаратів вітаміну D₃ є незалежним чинником профілактики ГРЗ.

Проаналізовано КЕ та П у дітей з- та без НДСТ залежно від призначення вітаміну D₃ (табл. 5.5).

Таблиця 5.5

КЕ та П у дітей з- та без НДСТ залежно від призначення вітаміну D₃

M±m

Показник	Значення показника в групах дітей					
	з НДСТ		без НДСТ		всі	
	без віт. D ₃ (n=11)	з віт. D ₃ (n=18)	без віт. D ₃ (n=16)	з віт. D ₃ (n=13)	без віт. D ₃ (n=27)	з віт. D ₃ (n=31)
КЕ (%)	67,68±6,12	71,92±6,09	81,23±5,98	84,47±6,01	74,46±6,98	78,20±6,99
П після вакцинації	0,45±0,08	0,49±0,06	0,46±0,07	0,50±0,08	0,46±0,08	0,49±0,06
Примітка: * - різниця невірогідна (p≥0,05) при порівнянні значення показника у дітей без НДСТ						

Враховуючи отримані дані (табл. 5.5), КЕ був більш показним у дітей без НДСТ, які отримували додатково препарати вітаміну D₃. Виявлена тенденція до більшої ефективності вакцинації проти *Streptococcus pneumoniae* на фоні прийому препаратів вітаміну D₃ в обох групах спостереження, але різниця не достовірна. Проведений аналіз імунологічних показників в обстежених дітей з- та без клінічних ознак НДСТ після вакцинації проти *Streptococcus pneumoniae*

за ІФА змішаної слини, отримані результати наведені в табл. 5.6.

Зазначені імунологічні показники для дослідження в динаміці були обрані у зв'язку з виявленням їх більшої вагомості [розділ 4].

За результатами проведених досліджень 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), що обумовлювало посилення гуморальної імунної відповіді та підвищення активності В-лімфоцитів. Найбільші значення показнику ІЛ-4 отримані у дітей з необтяженим сімейним, перинатальним та алергологічним анамнезом, найменші – у дітей з обтяженим алергологічним анамнезом та соціально активних, які мали прояви НДСТ.

Вміст ІЛ-10 (провідного протизапального цитокіну) у дітей з НДСТ навіть після вакцинації залишався нижчим, ніж у дітей без клінічних проявів НДСТ. Суттєвих змін вмісту ІЛ-10 в слині після вакцинації дітей проти *Streptococcus pneumoniae* не спостерігалось. Проте додавання вітаміну D₃ сприяло появі тенденції до його зростання. Найбільше зростання рівня ІЛ-10 отримане у дітей, які не мали в анамнезі ускладнень перебігу вагітності та пологів у матері, вигодовувались грудним молоком та отримували вітамін D₃ на другому та третьому році життя.

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). Додавання вітаміну D₃ під час проведення вакцинації проти *Streptococcus 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 обстежених дітей після вакцинації на тлі курсу профілактичного прийому вітаміну D₃ суттєво не змінювались та вірогідно не відрізнялись в групах порівняння.

Таблиця 5.6 – Окремі показники місцевого імунітету у дітей з НДСТ до- та після вакцинації в залежності від призначення вітаміну D₃

M±m

Показник	Значення показника у групі дітей							
	з НДСТ (n=26)				без НДСТ (n=27)			
	не отримували вітамін D ₃ (n=11)		отримували вітамін D ₃ (n=15)		не отримували вітамін D ₃ (n=14)		отримували вітамін D ₃ (n=13)	
	до вакцинації	після вакцинації	до вакцинації	після вакцинації	до вакцинації	після вакцинації	до вакцинації	після вакцинації
ІЛ-4 в слині, пг/мл	0,43±0,04**	0,52±0,06*	0,45±0,04**	0,68±0,03*#	0,51±0,06	0,65±0,09	0,52±0,07	0,67±0,05
ІЛ-10 в слині, пг/мл	7,21±2,25	7,29±2,05	7,22±2,42	8,31±1,25	9,98±2,78	11,01±2,85	9,68±2,55	10,81±2,72
IgA в слині, МО/мл	10,85±1,28	9,95±1,34	10,34±1,18	10,12±1,08	16,02±5,45	17,04±4,25	15,72±4,61	16,89±4,81
IgG в слині, МО/мл	132,43±19,67**	128,33±18,67**	131,23±18,67**	135,13±16,57**	96,218±15,97	98,37±16,98	95,99±16,42	98,74±14,97
Примітки:								
1. * – значення показника достовірне у порівнянні з показником до вакцинації								
2. ** – значення показника достовірне (p<0,05) у порівнянні з показником у групі дітей без НДСТ								
3. # – значення показника достовірне (p<0,05) у порівнянні з показником у групі дітей з НДСТ, які не отримували вітамін D ₃ .								

Недостовірність отриманих результатів може пояснюватися недостатньою тривалістю або недостатньою дозою призначеного вітаміну D₃, оскільки перед початком призначення препаратів вітаміну D₃ не визначався початковий рівень 25ОНD₃. Тому, перед початком профілактики гіповітамінозу D₃ та корекції неспецифічного імунітету препаратами даного вітаміну, доцільно визначати початковий рівень 25ОНD₃, для вибору оптимальної дози вітаміну D₃.

Таким чином, отримані дані свідчили, що метаболічна корекція НДСТ шляхом профілактичного призначення вітаміну D₃ мало впливає на формування місцевої імунної відповіді, проте суттєво впливає на клінічні показники загальної захворюваності.

Узагальнюючи вищезазначене, необхідно відмітити, що вакцинація дітей з НДСТ дозволяє зменшити загальну захворюваність на ГРЗ, більша клінічна ефективність вакцинації відмічається при призначенні профілактичних доз вітаміну D₃.

Перелік публікацій.

1. 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.

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

НДСТ – це донозологічний фоновий стан, пов'язаний з генетичними змінам в ембріональному і постнатальному періодах, що детермінують синтез компонентів сполучної тканини, внаслідок багатофакторного впливу [3, 219]. В останні десятиліття спостерігається зростання кількості дітей з ознаками цієї патології, що стає соціально значущою проблемою [5, 243]. За даними різних авторів частота реєстрації НДСТ в дитячій популяції складає від 13 % до 70 % [4]. Дотепер не існує єдиних принципів діагностики та класифікації НДСТ. Тому дані, які отримані щодо розповсюдженості НДСТ, досить різноманітні і залежать від методичних підходів [1, 2, 244].

Оскільки сполучна тканина наявна в усіх органах і системах організму, її основні компоненти беруть участь у формуванні морфології та функції в будь-якому органі чи системі. Тому порушення синтезу елементів сполучної тканини зумовлює патологічні зміни на органному та організмовому рівні, що веде до ряду захворювань [49, 245, 246].

Оскільки при НДСТ зустрічається велика кількість різноманітних патологій, вони звертаються до лікарів в 6 разів частіше, ніж діти без НДСТ [31]. Найчастішою з причин звернення до педіатрів дітей з НДСТ є часта захворюваність на гостру інфекційну патологію органів дихання, що обумовлено диспластикоасоційованими змінами бронхолегеневої системи та синдромом імунологічної недостатності [30, 52]. Деформації грудної клітини та хребта, порушення дренажної функції бронхів у вигляді дискінезії повітряних шляхів, зміни мукоциліарного кліренсу та в'язкості бронхіального секрету, ведуть до затримки елімінації патогенного агента в легеневій системі та розвитку ускладнень під час інфікування. Структурні та функціональні зміни респіраторної системи присутні в різних ступенях вираженості у більшості дітей з НДСТ [34].

Проведені попередні дослідження показали наявність імунологічних змін

у хворих на різні варіанти ДСТ, котрі видозмінюють перебіг багатьох соматичних захворювань [247]. Так, у дітей з НДСТ виявлявся дисбаланс показників клітинної ланки імунітету за рахунок зниження рівня Т-лімфоцитів ($CD3^+$ -клітин), Th-лімфоцитів ($CD4^+$, $CD3^+$ -клітин) та NK-клітин ($CD16^+$, $CD56^+$, $CD3^+$ -клітин) при нормальних показниках гуморального імунітету. Зниження локального імунітету слизових оболонок верхніх дихальних шляхів за рахунок зменшення рівня sIgA и IgA в слині, зниження активності фагоцитозу, а також активація та підвищення перекисного окислення ліпідів, пригнічення антиоксидантного захисту, ведуть до зниження неспецифічного імунітету слизових оболонок у дітей з НДСТ, що сприяє більш тяжкому та ускладненому перебігу ГРЗ [82, 248, 249].

Принципова неможливість уникнення контакту з респіраторними вірусами спрямувала науковців на подальший пошук первинних імунних порушень – предикторів розвитку частих респіраторних захворювань.

Багато наукових робіт були присвячені саме вивченню питання особливостей протікання запальних захворювань легеневої системи у дітей з НДСТ (пневмоній, бронхітів тощо) [20, 33, 38, 52]. Але дотепер не вивчався вплив специфічної профілактики на частоту, перебіг та розвиток ускладнень при ГРЗ у дітей з НДСТ.

Враховуючи вищезазначене, метою даного дослідження були підвищення ефективності специфічної профілактики гострих респіраторних захворювань у дітей з НДСТ шляхом обґрунтування доцільності корекції метаболічних порушень на підставі їх вивчення у співставленні з оцінкою окремих механізмів системи імунітету.

Для досягнення мети роботи були поставлені наступні задачі: дослідження особливостей анамнезу та чинників ризику розвитку змін у стані здоров'я дітей з клінічними проявами НДСТ; аналіз захворюваності на гостру респіраторну патологію у дітей з НДСТ та оцінка значимих факторів, що впливають на її частоту; вивчення особливостей місцевого гуморального (загальний IgA, загальний IgG в змішаній слині), неспецифічного (СЗ-

компонент комплементу), клітинного імунітету (за показниками експресії IgA, IgE, маркерів активації макрофагів в зішкрябах з піднебінних мигдаликів) та місцевого цитокінового статусу (ІЛ-4, ІЛ-10, γ -інтерферон) у дітей з НДСТ та визначення взаємозв'язків між ними; оцінка клінічної ефективності профілактики рекурентних респіраторних захворювань у дітей з- та без НДСТ на моделі вакцинації проти *Streptococcus pneumoniae*; аналіз динаміки показників місцевого імунітету після вакцинації проти *Streptococcus pneumoniae* у дітей з- та без клінічних ознак НДСТ залежно від віку дитини та окремих анамнестичних факторів; обґрунтування шляхів удосконалення профілактики рекурентної респіраторної патології у дітей з НДСТ.

Згідно поставленим меті і задачам дослідження, був розроблений дизайн дослідження з урахуванням основних положень GSP ІСН і Гельсінської декларації з біоетики.

Він передбачав на I етапі визначення частоти реєстрації ознак НДСТ у 138 дітей.

Для цього проведений статистичний аналіз медичної документації (форма №112/0) дітей, загальне клініко-лабораторне обстеження за загальноприйнятими методиками 79 дітей з НДСТ та 59 дітей без НДСТ.

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.

Згідно концепції дослідження, його II етап включав аналіз даних поглибленого імунологічного дослідження місцевого імунітету 26 дітей з НДСТ та 27 дітей без клінічних ознак НДСТ віком 1-10 років, яке проведене на базі лабораторій «ДІЛА» м. Київ, лабораторії патоморфології ДУ «Інституту педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України».

Поглиблене імунологічне обстеження включало оцінку гуморального місцевого імунітету за показниками загального IgA, загального IgG,

неспецифічного імунітету (С3-компонент компліменту) та цитокинового місцевого статусу (ІЛ-4, ІЛ-10, γ -інтерферону в слині) в слині методом ІФА у дітей з- та без НДСТ. Також, у 47 дітей проведена оцінка стану місцевого клітинного імунітету за показниками експресії ІgА, ІgЕ, маркерів активації макрофагів в зішкрябах з піднебінних мигдаликів за допомогою морфологічних та імуноцитохімічних досліджень.

Протягом III етапу дослідження на підставі оцінки КЕ, динаміки II та частоти випадків респіраторних захворювань протягом останнього року до вакцинації та першого року після вакцинації проти *Streptococcus pneumoniae*, вибраних найбільш значущих показників місцевого імунітету у дітей з- та без НДСТ, які отримували або не отримували додаткову корекцію вітаміном D₃, проведена оцінка ефективності вакцинації проти *Streptococcus pneumoniae*.

Для оцінки вірогідності різниці показників використовували критерії Ст'юдента та Фішера, різницю вважали вірогідною при $p < 0,05$. Математична модель значущості окремих факторів ризику в оцінці ризику розвитку рекурентних респіраторних захворювань розроблена за даними багатофакторного регресійного та лінійного дискримінантного аналізів, реалізованих у пакетах статистичного аналізу SPSS v.13.00 та Microsoft EXCEL.

Результати аналізу даних проведеного обстеження показали, що діти з НДСТ склали 57,25 % серед усіх обстежених дітей, що відповідає даним попередніх досліджень, і свідчить про досить широку поширеність НДСТ в популяції дитячого населення.

Найчастішими ознаками сполучнотканинної дисплазії в обстежених дітей були мікроаномалії серця, плоскостопість, аномалії форми жовчного міхура, деформація грудної клітини, кінцівок, кили, гіпермобільність суглобів. У 52 (65,82 %) дітей з клінічними ознаками НДСТ спостерігалось поєднання деформацій опорно-рухового апарату з морфологічними змінами внутрішніх органів: серцево-судинної, біліарної та сечовивідної системи. Прояви НДСТ серед обстежених дітей вкладалися в легкий ступінь за схемою скринінг-діагностики, запропонованою Т. Мілковською-Дімітровою та А. Каркашевим та

доповненою Т.І. Кадуроною. Частота виявлення ознак НДСТ у хлопчиків, була вищою ніж у дівчаток у 2,31 рази [Pr = 0,016, OR=2,31 (ДІ:1,09-4,89)].

Найбільшу вікову групу серед дітей з НДСТ становили діти від 3 до 6 років. Причому частка дітей з проявами НДСТ закономірно зростала з віком (Pr=0,000), що узгоджується з даними попередніх дослідників [1, 5].

Етіопатогенез НДСТ у світі до кінця не вивчений, але дані численних досліджень показують генетичну обумовленість даної патології, яка виникає на фоні різних чинників в період онтогенезу в різні періоди життя дитини.

Аналіз можливих чинників розвитку НДСТ показав, що у дітей з ускладненим сімейним анамнезом (міопія, варикозна хвороба, цукровий діабет) ризик виявлення клінічних ознак НДСТ у 5,51 рази вище, ніж у дітей, які мали здоровий сімейний анамнез, що підтверджує генетичну схильність до порушеного метаболізму сполучної тканини [Pr=0,04, OR=5,51 (95% ДІ:1,47-30,42)].

Важливу роль у формуванні НДСТ відіграє перебіг перинатального періоду. Так, у матерів дітей з НДСТ у 2,53 рази частіше спостерігались ускладнення вагітності (внутрішньоутробні інфекції, супутні захворювання матері, загроза переривання вагітності, передчасне дозрівання плаценти, ранній токсикоз, що супроводжувалося гіпоксією плоду, аліментарною трофічною недостатністю) [Pr = 0,021, OR = 2,53 (95 % ДІ:1,07-6,23)].

Розвиток НДСТ на фоні появи спорадичних мутацій в генах внаслідок впливу несприятливих чинників зовнішнього середовища було проаналізовано на прикладі оцінки шкідливих звичок батьків (тютюнопаління батьків дитини). Було виявлено, що у дітей, батьки яких мають шкідливі звички, в 12,49 разів вірогідно вище частота реєстрації клінічних ознак НДСТ в порівнянні з дітьми, батьки яких ведуть здоровий образ життя [Pr=0,003, OR=12,49 (95 % ДІ:1,77-537,04)].

Грудне вигодовування – це фізіологічне продовження пренатального харчування та розвитку дитини. Виконуючи трофічну, імунобіологічну функцію грудне вигодовування сприяє правильному розвитку та

функціонуванню органів і систем. Недоотримання певних білків, вуглеводів, жирів, мікроелементів, вітамінів, може впливати на розвиток та диференціацію різних тканин в організмі, а саме сполучної тканин. Аналіз тривалості грудного вигодовування у обстежених дітей показав, що тривалість грудного вигодовування менше 6 місяців потенційно збільшує ризик розвитку НДСТ у 3,89 рази [Pr=0,001, OR=3,89 (95% ДІ: 1,63-9,80)].

Враховуючи роль вітаміну D₃, як гормона-регулятора мінерального обміну, та його вплив на різні види обміну речовин в організмі, було проаналізовано вплив дефіциту вітаміну D₃ в період активного розвитку дитини (перші 3 роки життя) на формування НДСТ. Отримані дані свідчать, що, діти які отримували вітамін D₃ лише на першому році життя імовірно в 2,19 рази частіше мають прояви НДСТ, ніж діти які отримали повноцінний курс профілактики до 3-х років. Це підтверджує важливу позитивну роль вітаміну D₃ у профілактиці прогресування симптомокомплексу НДСТ.

Клінічне обстеження дітей виявило, що у дітей з НДСТ частіше спостерігався диспропорційний розвиток, що виражався астенічною будовою тіла (у 25,31 % проти 6,78 % дітей без НДСТ), компенсаторна гіперплазія лімфоїдних структур (75,95 % проти 42,37 % дітей без НДСТ), зміни з боку серцево-судинної системи у 25 % дітей (порушення ритму серця, порушення провідності, гіпотонія), зміни з боку шлунково-кишкового тракту у вигляді дисфункції жовчовивідних шляхів (45,57 % проти 23,73 % дітей без НДСТ), артралгії при відсутності ознак запалення в суглобах.

Діти з НДСТ хворіли на ГРЗ в 1,45 разів частіше, ніж діти без НДСТ, що ймовірно пояснюється бронхолегеневими змінами (зміна функції м'язовохрящового каркасу трахеобронхіального дерева та альвеолярної тканини), імунологічним дефіцитом слизових оболонок [Pr=0,054, OR=2,54 (95% ДІ: 1,26-5,11)]. Найвища частота захворюваності серед дітей з НДСТ спостерігалась у віці 4-6 років, що простежувалось і в загальній групі обстежених дітей.

В цілому отримані дані про порушення в стані здоров'я дітей з НДСТ та

розвиток вторинної хронічної соматичної патології співпадають з даними попередніх дослідників [1, 2].

Перше місце в структурі дитячої захворюваності займають хвороби органів дихання [250, 251]. ГРЗ переносять щорічно близько 90 % дітей [106]. Висока частота захворювань респіраторного тракту, високий ризик розвитку ускладнень обумовлюють актуальність проблеми пошуку факторів чинників розвитку рекурентних респіраторних захворювань, особливо у дітей з груп ризику.

Найбільш інформативними щодо розвитку ГРЗ (коефіцієнт інформативності більше 1,3) виявились такі фактори: наявність ознак НДСТ у дитини [$Pr=0,009$, $OR=2,54$ (95 % ДІ: 1,26-5,11)], наявність алергічних захворювань та реакцій [$Pr=0,001$, $OR=3,44$ (95 % ДІ: 1,68-7,02)], виявлення в бактеріологічних посівах з носоглотки *Streptococcus pneumoniae* [$Pr=0,017$, $OR=3,39$ (95 % ДІ: 1,12-1,23)] та або *Staphylococcus aureus* [$Pr=0,000$, $OR=5,5$ (95 % ДІ: 2,12-15,98)], ускладнений сімейний анамнез [$Pr=0,034$, $OR=3,28$ (95 % ДІ: 0,98-14,13)], відсутність вакцинації від *Streptococcus pneumoniae* [$Pr=0,000$, $OR=3,48$ (95 % ДІ: 1,70-7,11)], наявність шкідливих звичок батьків [$Pr=0,026$, $OR=4,92$ (95 % ДІ: 1,04-46,34)], соціальна активність дитини [$Pr=0,0001$, $OR=1,83$ (95 % ДІ: 0,82-4,23)], тривалість грудного вигодовування менше 6 місяців [$Pr=0,010$, $OR=2,77$ (95 % ДІ: 1,18-6,78)].

Відмічена тенденція до більшої захворюваності на ГРЗ у дітей з НДСТ чоловічої статі ($Pr=0,347$). Проведене дослідження не показало взаємозв'язку між перебігом вагітності матері ($Pr=0,241$), видом пологів ($Pr=0,208$) та ризиком розвитку рекурентних респіраторних захворювань у обстежених дітей.

На основі виявлених факторів ризику розвитку частих гострих респіраторних захворювань була розроблена таблиця прогностичних коефіцієнтів високої частоти захворюваності на ГРЗ у дітей (додаток 1), що включала такі фактори ризику розвитку частих ГРЗ, як наявність у дитини ознак НДСТ, наявність алергічних захворювань та реакцій, виявлення в бактеріологічних посівах з носоглотки *Streptococcus pneumoniae* та або

Staphylococcus aureus, дані за ускладнений перебіг вагітності та пологів, дані за ускладнений сімейний анамнез, аналізу графіку профілактичних щеплень, наявність вакцинації від *Streptococcus pneumoniae*, наявність шкідливих звичок батьків, соціальної активності дитини, аналізу тривалості отримання профілактики гіповітамінозу D в перші роки життя дитини, аналіз тривалості грудного вигодовування.

Поведена сумарна оцінка прогностичних коефіцієнтів показала, що серед усіх обстежених дітей до групи ризику по розвитку частих ГРЗ належало 49 (35,51 %) дітей, серед них діти з НДСТ становили 71,43 %.

Використання даного способу прогнозування розвитку рекурентних ГРЗ в популяції дітей дозволить своєчасно виявляти дітей групи ризику, що дозволить знизити частоту епізодів та ускладнень респіраторних захворювань шляхом впровадження ефективної профілактики.

Оскільки діти з НДСТ страждають часто на запальні процеси дихальної системи під час протікання ГРЗ, вважали за доцільне проаналізувати стан місцевого імунітету слизових оболонок ротоглотки.

У зв'язку з цим, на другому етапі наукової роботи проведено ряд імунологічних досліджень. 53 дітям проведено ІФА дослідження змішаної слини, серед яких у 26 (49,06 %) дітей мали місце клінічні прояви НДСТ. В результаті аналізу гуморальної ланки місцевого імунітету в обстежених дітей з НДСТ відмічені більш низькі рівні ІЛ-4, ІЛ-10, ІgА, компоненту комплементу С3 в змішаній слині, та більш високий рівень ІgG у порівняння з дітьми без НДСТ.

При порівнянні варіаційних рядів показників виявлено достовірно нижчі показники максимальних значень варіаційного ряду ІЛ-4, загального ІgА, С3 компоненту комплементу у дітей з НДСТ, що може свідчити про менший діапазон компенсаторних коливань у дітей з НДСТ.

Зменшення вмісту ІgА в слині дітей з НДСТ свідчило про наявність затримки розвитку місцевої імунної відповіді у дітей з НДСТ, що могло бути обумовленим недостатнім синтезом в них ІЛ-4, котрий необхідний для

переключення синтезу імуноглобулінів класу G на інші класи імуноглобулінів. Підвищення співвідношення ІЛ-10/ІЛ-4 у хворих на НДСТ могло сприяти пригніченню в них клітинної імунної відповіді, в тому числі і противірусного імунітету. Зростання рівня IgG при НДСТ могло бути обумовлене надмірною активацією системної імунної відповіді на тлі більшої захворюваності і недостатності місцевого імунітету у дітей з НДСТ, а також підвищенням проникливості тканин судин та слизових у них.

Вміст γ -інтерферону у дітей з НДСТ суттєво не відрізнявся від його значення у дітей без НДСТ.

Оцінка співвідношення IgG/IgA показала більш достовірні результати, і, на нашу думку, є простим і доступним скринінговим показником для оцінки місцевої імунної відповіді у дітей з НДСТ.

У дітей з НДСТ відмічена тенденція росту з віком рівня загального IgA, та не дивлячись на це, показники рівня загального IgA в змішаній слині не досягли початкових рівнів загального IgA у дітей без НДСТ.

Проведений кореляційний аналіз не виявив залежності значення всіх описаних показників від тривалості грудного вигодовування ($r < 0,5$), наявності ускладненого перинатального анамнезу ($r < 0,5$), тривалості прийому профілактичних доз вітаміну D₃ ($r < 0,5$). Збільшення частоти епізодів респіраторних захворювань в когорті дітей обернено пропорційно залежала від рівня показників гуморального імунітету в змішаній слині: ІЛ-10, С3-компоненту комплементу, загального IgA, коефіцієнту ІЛ10/ІЛ4 та ІЛ-10/ γ -інтерферон, співвідношення IgG/IgA.

Аналіз клітинного місцевого імунітету у дітей був проведений на основі імуноцитохімічного та морфологічного дослідження клітинних популяцій піднебінних мигдаликів у 47 дітей. Проаналізовані показники експресії коstimуляційних молекул та імуноглобулінів на лімфоцитах в слині дітей з- та без НДСТ.

За результатами імуноцитохімічного мазків зішкрябів зі слизової оболонки мигдаликів у дітей з НДСТ виявлене зниження показників експресії

IgA, CD16 та CD68 в клітинах лімфоїдного ряду, нейтрофілах, макрофагах та більш високі показники експресії IgE в клітинах багатошарового плоского епітелію, ніж у дітей без НДСТ. Збільшення частоти ГРЗ у дітей супроводжувалось зростанням експресії IgA, IgE, CD68, CD16 у дітей з НДСТ в зішкрябах на піднебінних мигдаликах. Навпаки, у дітей без НДСТ спостерігається суттєве зменшення ступеню експресії CD16 зі збільшенням частоти ГРЗ. Частота реєстрації епізодів ГРЗ у дітей з найменшими показниками експресії CD16 та CD68 у дітей з- та без НДСТ була майже однакова ($6,50 \pm 0,49$ та $6,5 \pm 0,15$), але перебіг захворювань у них був більш затяжний.

Проведений ранговий кореляційний аналіз співвідношення CD68/CD16 виявив щільний кореляційний зв'язок даного показника із частотою захворюваності на ГРЗ протягом року у дітей з НДСТ ($r=0,87$), що можна вважати одним із прогностичних факторів ризику розвитку рекурентних респіраторних захворювань. Тобто, у дітей з НДСТ співвідношення CD68/CD16 може бути маркером для включення у групу, яка потребує проведення імунної корекції.

Згідно проведеного кореляційного аналізу прослідковувалось закономірне зниження експресії CD68 у дітей з проявами алергії. Це може опосередковано свідчити, що зниження активності фагоцитозу сприяє порушенню презентації антигенів і збільшує ризик розвитку алергічних процесів в організмі дитини

Отримані результати про стан клітинної ланки місцевого імунітету можуть свідчити про порушення міжклітинної взаємодії в процесі імунної відповіді організму дитини на антигени під час протікання ГРЗ. На фоні зниженої функціональної активності імунокомпетентних клітин, фагоцитозу у дітей з НДСТ це може приводити до персистенції вірусів та бактерій, сенсibilізації організму.

Оскільки клітинний і гуморальний імунітет взаємопов'язані, і при нормальному здоровому функціонуванні діють як одне ціле, були проаналізовані зв'язки між показниками місцевого гуморального та клітинного

імунітету.

В результаті проведеного аналізу виявлена взаємозалежність показників гуморальної та клітинної 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.

Підсумовуючи аналіз даних клінічних обстежень дітей з НДСТ, можна виділити у них наявність первинних структурних уражень опорно-рухового апарату і внутрішніх органів, котрі обумовлюють розвиток вторинної соматичної патології. В результаті дослідження виявлено, що дітям з НДСТ притаманна висока захворюваність на ГРЗ з тривалим та ускладненим перебігом, імовірно викликаних *Streptococcus pneumoniae*. Аналізуючи дані проведеного дітям ІФА дослідження змішаної слини та імуноцитохімічного і морфологічного дослідження клітинних популяцій піднебінних мигдаликів, можна зробити висновок, що діти з НДСТ мають певний дисбаланс місцевого імунітету, що веде до розвитку вторинного імунодефіцитного та інфекційного синдрому та потребує додаткової корекції.

Для підтвердження робочої гіпотези на третьому етапі дослідження було проаналізовано ефективність специфічної вакцинації від *Streptococcus pneumoniae* у 58 дітей, серед них 29 дітей з клінічними ознаками НДСТ. Для визначення вкладу специфічної імунної відповіді у загальну захворюваність, у дітей з груп порівняння проаналізована захворюваність на гостру респіраторну патологію протягом року до- та після вакцинопрофілактики (на прикладі вакцинації проти *Streptococcus pneumoniae*). В групи були включені лише ті діти, які отримали повний курс вакцинації кон'югованими вакцинами. Проведений аналіз їх катамнезу, шляхом реєстрації випадків респіраторних захворювань (гострих середніх та секреторних отитів, аденоїдитів, бронхітів, ринофарингітів) в обох групах спостереження до та після вакцинації, показав достовірне зменшення кількості ГРЗ протягом наступного сезону, проте навіть

після вакцинопрофілактики зберігалась вірогідна різниця між загальною захворюваністю дітей з НДСТ та без неї, що свідчило про суттєвий вплив не лише специфічної імунної відповіді, але й неспецифічних чинників на сукупну захворюваність на ГРЗ. Зменшення частоти ГРЗ більше ніж вдвічі у дітей протягом періоду спостереження після проведення вакцинації проти *Streptococcus pneumoniae* (у 3,2 рази в групі дітей з клінічними ознаками НДСТ та у 4,2 рази у групі дітей без НДСТ), може опосередковано підтверджувати значну роль *Streptococcus pneumoniae* в етіології бактеріальних ускладнень при ГРЗ. Відмічені деякі вікові особливості ефективності вакцинації: найбільш виражений вплив на частоту розвитку ринофарингіту відмічався у дітей 1-3-х років, середнього отиту, бронхіту, аденоїдиту у дітей 4-6 років в обох групах спостереження, що може бути пов'язано з високою частотою колонізації носоглотки *Streptococcus pneumoniae* саме в цьому віці.

Достовірними критеріями ефективності вакцинації є оцінка її профілактичної та епідеміологічної ефективності. Профілактична ефективність вакцинації досліджується шляхом вирахування КЕ, виходячи з різниці числа захворювань до та після вакцинації, в нормі має наближатись до 100 % [252-255].

Аналіз КЕ вакцинації проти *Streptococcus pneumoniae* показав, що він становив в середньому у всіх обстежених дітей 76,33 %, але у дітей з НДСТ КЕ був нижчим (69,8 % проти 82,85 % у дітей без НДСТ).

ІІ дає можливість оцінити частоту ГРЗ у певної дитини та її належність до групи ризику. Вираховується, як співвідношення суми всіх епізодів ГРЗ протягом року до віку дитини. Якщо дитина відноситься до групи ризику по розвитку рекурентних ГРЗ, то ІІ становить від 1,1 до 3,5. Всі діти, які пройшли курс вакцинації, мали високий ІІ. Аналіз показав, що у групі дітей, які отримали повний курс вакцинації проти *Streptococcus pneumoniae*, ІІ після вакцинації значно покращився як у дітей з НДСТ, так і у дітей без НДСТ, але не було його повної нормалізації. Так у дітей з НДСТ ІІ до вакцинації $1,35 \pm 0,19$, після - $0,47 \pm 0,08$, у дітей без клінічних проявів НДСТ до вакцинації ІІ - $1,63 \pm 0,26$, а

після вакцинації - $0,48 \pm 0,15$.

Таким чином, вакцинопрофілактика проти *Streptococcus pneumoniae* є одним із найбільш ефективних методів профілактики ускладнень при протіканні ГРЗ, що цілком відповідає даним попередніх досліджень. Оскільки вплив вітаміну D₃ на формування специфічної протиінфекційної відповіді раніше не вивчався, було проаналізовано його дію, на прикладі додаткового призначення у дозі 2000 МО при проведенні специфічної вакцинопрофілактики проти *Streptococcus pneumoniae*, на частоту респіраторних захворювань у дітей.

Достовірної різниці частоти окремих нозологічних одиниць ГРЗ у дітей з- та без клінічних ознак НДСТ при додаванні вітаміну D₃ під час вакцинопрофілактики проти пневмококової інфекції не було спостережено. Але відмічалась менша захворюваність на ринофарингіт, аденоїдит, секреторний отит, середній отит, бронхіт у дітей з- та без НДСТ після вакцинації на фоні прийому препаратів вітаміну D₃ ніж у дітей, які не приймали препарати вітаміну D₃. Загалом, у дітей, які отримували вітамін D₃ під час вакцинації проти *Streptococcus pneumoniae*, зменшення захворюваності на ГРЗ було меншим, ніж у дітей, які не отримували вітамін D₃ (у 1,3 рази), що свідчить про те, що його призначення є незалежним чинником профілактики ГРЗ. Призначення вітаміну D₃ сприяє зростанню коефіцієнта ефективності вакцинопрофілактики у дітей з НДСТ у 1,06 % рази.

Проведений аналіз імунологічних показників в обстежених дітей з- та без клінічних ознак НДСТ після вакцинації проти *Streptococcus pneumoniae* за ІФА змішаної слини показав тенденцію до зростання вмісту ІЛ-4 в слині, що обумовлювало посилення гуморальної імунної відповіді та підвищення активності В-лімофоцитів. Оскільки посилювалась переважно місцева імунна відповідь, вона відбувалася в більшості за рахунок підвищення ІgА. Рівень ІgG в слині дітей з НДСТ до- та після вакцинації суттєво перевищував його вміст у слині дітей без НДСТ.

Таким чином, отримані дані свідчили, що метаболічна корекція НДСТ шляхом профілактичного призначення вітаміну D₃ мало впливає на формування

місцевої імунної відповіді, проте впливає на клінічні показники загальної захворюваності.

Узагальнюючи вище зазначене, необхідно відмітити, що вакцинація дітей з НДСТ дозволяє зменшити загальну захворюваність на ГРЗ, більша клінічна ефективність вакцинації відмічається при призначенні профілактичних доз вітаміну D₃.

Отже, недиференційована дисплазія сполучної тканини на теперішній час може розглядатися як «хвороба цивілізації». Маючи прогресуючий перебіг під час життя людини, призводить до підвищення рівня загальної захворюваності вже в дитячому віці. Особливу увагу привертає підвищена вірогідність розвитку рекурентних ГРЗ з тривалим та ускладненим перебігом у дітей з клінічними ознаками дисплазії сполучної тканини. Можна сподіватися, що застосування запропонованих підходів ранньої профілактики та впровадження їх в широку педіатричну практику дозволить покращити якість життя дітей з НДСТ та упередить формування вторинної патології.

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 ($Pr=0,0$). Загрозливими чинниками формування клінічних проявів НДСТ були обтяжений перинатальний анамнез (внутрішньоутробні інфекції, плацентарна дисфункція, загроза передчасних пологів) ($Pr=0,021, OR=2,53$), обтяжений сімейний анамнез (захворювання серцево-судинної системи, захворювання опорно-рухового апарату, диспластико-асоційована патологія) ($Pr=0,04, OR=5,51$), тютюнопаління батьків ($Pr=0,003, OR=12,49$), тривалість грудного вигодовування менше 6 міс. ($Pr=0,001, OR=3,89$) та відсутність профілактичного призначення вітаміну D₃ після 1 р. ($Pr=0,025, OR=2,19$).

3. Діти з НДСТ хворіли на ГРЗ в 1,45 разів частіше, ніж діти без клінічних ознак НДСТ ($Pr=0,009, OR=2,54$). Найвища частота захворюваності ($Pr=0,010$) 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 ($Pr=0,034, OR=3,28$), короткий термін грудного вигодовування ($Pr=0,010, OR=2,77$), тютюнопаління батьків ($Pr=0,026, OR=4,92$), соціальна активність дитини ($Pr=0,0001, OR=1,83$), наявність у

дитини алергічних захворювань ($Pr=0,001$, $OR=3,44$), виявлення в бактеріологічних посівах з носоглотки *Streptococcus pneumoniae* ($Pr=0,017$, $OR=3,39$) та/або *Staphylococcus aureus* ($Pr=0,000$, $OR=5,5$), відсутність попередньої вакцинації від *Streptococcus pneumoniae* ($Pr=0,000$, $OR=3,48$).

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 С3 ($2,34\pm 0,53$ 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 ІgА, при зростанні рівня ІgG 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 ($r=-0,59$), С3-компоненту комплементу ($r=-0,55$), загального ІgА ($r=-0,63$), співвідношень ІЛ10/ІЛ4 ($r=-0,56$), ІЛ10/ γ -інтерферону ($r=-0,55$) та ІgG/ІgА ($r=0,53$).

6. При імуноцитохімічному дослідженні мазків зішкрябків зі слизової оболонки мигдаликів у дітей з НДСТ виявлене зниження показників експресії ІgА, CD16 та CD68 на клітинах лімфоїдного ряду, нейтрофілах, макрофагах та більш високі показники експресії ІgЕ 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 ІgА з вмістом ІЛ-4 ($r=-0,84$) та ІЛ-10 ($r=-0,83$) в слині, співвідношенням ІЛ-10/(ІgА+ІgG) ($r=-0,86$), ступенем експресії ІgА та співвідношенням ІЛ-10/ІFN- γ ($r=-0,83$), ІЛ-4/ІgА ($r=0,63$), ІgЕ на клітинах багатошарового плоского епітелію мигдаликів та ІgG ($r=0,66$) 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 *Streptococcus 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).

Прогнозування розвитку рекурентних респіраторних захворювань у дітей

№	Фактори ризику	Відповідь	ПК (бали)
1	2	3	4
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>Streptococcus pneumoniae</i>	так	4,4
		ні	-0,9
4.	Виявлення в бактеріологічних дослідженнях носоглотки <i>Staphylococcus 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>Streptococcus 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

Продовження табл.

1	2	3	4
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 $\Sigma ПК = ПК1 + ПК2 + \dots + ПК13$, 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 [$\Sigma ПК$ 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/ІgA, ІЛ-10/(ІgA+ 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 *Streptococcus 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 ІgA 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/ІgA>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.

ЛІТЕРАТУРНІ ДЖЕРЕЛА

1. Леженко ГО, Волосовець ОП, Кривоустов СП, та ін. Синдром недиференційованої дисплазії сполучної тканини у дітей і підлітків (поширеність, особливості діагностики і лікування). Запоріжжя: Видавництво Запорізького державного мед. університету; 2006. 134 с.
2. Нестеренко ЗВ. Классификационные концепции дисплазии соединительной ткани. Здоровье ребенка. 2010;5(26):131-3.
3. Нечаева ГИ, Викторова ИА, Друк ИВ. Дисплазия соединительной ткани: распространенность, фенотипические признаки, ассоциация с другими заболеваниями. Врач. 2006;1:19-23.
4. Омельченко ЛІ, Ошлянська ОА, Скибан ГВ, Ніколаенко ВБ. До питання про поширеність дисплазії сполучної тканини у дітей. Перинатология и педиатрия. 2007;3(31):80-3.
5. Кадурина ТИ. Наследственные коллагенопатии (клиника, диагностика, лечение и диспансеризация) [текст]. СПб.: Невский диалект; 2000. 271 с.
6. Клеменов АВ. Клиническое значение недифференцированной дисплазии соединительной ткани [автореф. дис. ... д.м.н.]. М., 2005. 27 с.
7. Кондусова ЮВ. Бронхиальная астма, ассоциированная с дисплазией соединительной ткани: особенности течения и реабилитации [автореф. ... дис. к.м.н в інтернеті]. Воронеж, 2009. Доступно на: <http://www.pandia.ru/393426/>
8. Кухарська НГ. Імунологічні особливості дітей з недиференційованою дисплазією сполучної тканини та шляхи до їх імунореабілітації [автореф. дис. ... канд. мед. наук]. Київ: Нац. мед. ун-т ім О.О. Богомольця; 2011. 23 с.
9. Конюшевская АА, Франчук МА. Синдром недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Пульмонологические аспекты. Здоровье ребёнка. 2012; 7(42):46-8.
10. Процюк ТЛ, Чирка ОВ, Суркова НМ, Гулько ОГ, Ганина ИМ, Изюмец ОИ. Особенности клинического течения бронхиальной астмы и атопического

дерматита, асоційованих с проявленнями недиференцірованої дисплазії соединительной ткани у дітей. Перинатология и педиатрия. 2011; 2(46):113-5.

11. Ошлянська ОА. До питання про роль місцевого специфічного імунітету у формуванні аутоімунної патології у дітей з вродженою недиференційованою дисплазією сполучної тканини. Перинатология и педиатрия. 2007;4:81-4.

12. Jonathan Cohen, Hope L Johnson, Maria Deloria_Knoll, et al. Systematic Evaluation of Serotypes Causing Invasive Pneumococcal Disease among Children Under Five: The Pneumococcal Global Serotype Project. PLoS Medicine. 2010;7 (10):1000-348. DOI: 10.1371/journal.pmed.1000348

13. World Health Organization and UNICEF. Global immunization data. October 2012. Available at: http://www.who.int/immunization_monitoring/Global_Immunization_Data.pdf.p.2. Accessed February 4, 2013.

14. World Health Organization. Pneumococcal vaccines WHO position paper — 2012. Weekly epidemiological record. 2012;87(14):129-44.

15. Дранник ГН, Прилуцький ОС, Бажора ЮГ. Клінічна імунологія та алергологія. К.: Здоров'я; 2006. 888с.

16. Наказ МОЗ України від 18.05.2018 № 947 «Про внесення змін до Календаря профілактичних щеплень в Україні» // Офіційний вісник України. 2018;50.

17. Квашнина ЛВ. Иммуномодулирующие эффекты витамина D у детей. Здоровье ребёнка. 2013;7 (50):98-102.

18. Квашніна ЛВ. Нормалізація рівня вітаміну D та мікробіоценозу кишечника – обов'язкові складові неспецифічної імунопрофілактики і реабілітації дітей, що часто хворіють. Дитячий лікар. 2014;7(36):20-6.

19. Hewison M. Vitamin D and the immune system: new perspectives on an old theme. Endocrinol. Metab. Clin. North. Am. 2010;39(2):365-79.

20. Braegger C, Campoy C, Colomb V, et al. Vitamin D in the healthy European Pediatric population. JPGN. 2013;56(6):692-700.

21. Bai SW, Choe BH, Kim JY, Park KH. Pelvic organ prolapse and connective tissue abnormalities in Korea women. J. Reprod. Med. 2002;47(3):231-5.

22. Нечаева ГИ, Яковлев ВМ, Конев ВП, Друк ИВ, Морозов СЛ. Дисплазия соединительной ткани: основные клинические синдромы, формулировка диагноза, лечение [Текст]. Лечащий врач. 2008;2:22-5.
23. Алексеев АА. Интегративная (системная, семейная) соединительнотканная медицина. М.:Ленанд, 2005. 517 с.
24. Нечаева ГИ, редактор. Дисплазия соединительной ткани. Материалы симп.; 1 ноября 2002 Омск. Омск, 2002. 167с.
25. Zhang M.-C et al. Cutis laxa arising from frameshift mutations in exon 30 of the elastin gene (ELN). J Biol Chem .1999;274(2):981-6.
26. Henney AM et al. Genetic evidence that mutations in the COL1A1, COL1A2, COL3A1, or COL5A2 collagen genes are not responsible for mitral valve prolapse. Br Heart J. 1989;61(3):292-9.
27. Верещагина ГН. Системная дисплазия соединительной ткани. Методическое пособие для врачей. Новосибирск; 2008. 35 с.
28. Disse S. et al. Mapping of the first locus for autosomal dominant myxomatous mitral valve prolapse to chromosome 16p11.2-p.12.1. Am J Hum Genet 999;65(5):1242-51.
29. Milewicz DM, Urban Z, Boyd C. Genetic disorders of the elastic fiber system. Matrix Biology. 2000;19(6):471-80.
30. Баклунов ВВ. Иммунный статус и характер противовоспалительной терапии обострения рецидивирующего бронхита у детей с дисплазией соединительной ткани. Врачебная практика. 2006;6:69-72.
31. Евтушенко СК, Лисовский ЕВ, Евтушенко ОС. Дисплазия соединительной ткани в неврологии и педиатрии. Руководство для врачей. Донецк: ИД «Заславский»; 2009. 361 с.
32. Арсентьев ВГ, Арзуманова ТИ, Асеев МВ и др. Полиорганные нарушения при дисплазиях соединительной ткани у детей и подростков. Педиатрия. 2009; 87(1):135-8.
33. Демин ВФ, Ключников СО, Ключникова МА. Значение соединительнотканых дисплазий в патологии детского возраста. Вопросы

современной педиатрии. 2005;4(1):50-6.

34. Нечаева ГИ, Викторова ИВ, Друк ИВ, Вершинина МВ. Дисплазия соединительной ткани: пульмонологические аспекты. Пульмонология. 2004;2:116-120.

35. Починок ТВ, Васюкова ММ, Козакова ЛМ. та ін. Корекція порушень імунітету у дітей з ознаками недиференційованої дисплазії сполучної тканини. Современная педиатрия. 2008;4(21):103-5.

36. Трубников ГВ. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани: право на диагноз (по клиническим наблюдениям). Врачебные ведомости. 2009;4(50):65-73.

37. Цимбаліста ОЛ, Дехтяр ВБ, Савчук ЛЯ. Вплив препарату «кардонат» на клінікоімунологічні показники у дітей, хворих на бронхіальну астму на фоні недиференційованої дисплазії сполучної тканини. Современная педиатрия. 2008;4(21):21-4.

38. Дехтяр ВБ. Залежність анамнестичної характеристики дітей, хворих на бронхіальну астму, щодо розвитку у них недиференційованої дисплазії сполучної тканини. Галицький лікарський вісник. 2009;16(1):27-30.

39. Нестеренко ЗВ. Преобразование структуры органов и тканей человека. Здоровье ребенка. 2010;4(25):136-9.

40. Клеменов АВ, Суслов АС. Современные подходы к диагностике наследственных нарушений соединительной ткани. Лечащий врач. 2014; 3. <https://www.lvrach.ru/2014/03/15435926/>

41. Сорокман ТВ, Ластівка ІВ. Епідеміологія та структура дисплазій сполучної тканини в дітей. Здоровье ребенка. 2009;1(16):57-61.

42. Цимбаліста ОЛ, Гаврилюк ОІ. Синдром недиференційованої дисплазії сполучної тканини у дітей, хворих на ускладнену позалікарняну пневмонію. Здоровье ребенка. 2011; 3(30):52-4.

43. Цимбаліста ОЛ, Дехтяр ВБ, Ерстинюк АМ. Особливості патогенетичних механізмів прогресування бронхіальної астми на фоні недиференційованої дисплазії сполучної тканини. Галицький лікарський вісник. 2008;15(4):66-8.

44. Ягода АВ, Гладких НН, Семенова АБ. Недифференцированные дисплазии соединительной ткани, ассоциированные с хроническими заболеваниями ЛОР-органов: особенности фенотипа и уровень сывороточных цитокинов. Медицинская помощь. 2007;2:29-32.
45. Фролова ТВ, Охалкіна ОВ. Регіональні особливості проявів недиференційованої дисплазії сполучної тканини в дитячій популяції Харківського регіону. Боль. Суставы. Позвоночник. 2012;15(1):24-7.
46. Кадурина ТИ, Корженевская МА, Михеев ВС. Сердечно-сосудистая патология у детей с генерализованной дисплазией соединительной ткани, включающей MASS-фенотип. Артериальная гипертензия. СПб., 1999;5(1):26-7.
47. Земцовский ЭВ. Соединительнотканые дисплазии сердца. СПб.: ТОО «Политекс-Норд-Вест»; 2000. 115 с.
48. Соловейко ОВ, Осипенко ІП, Соловейко ЛП. «Біохімічне обличчя» синдрому недиференційованої дисплазії сполучної тканини. Кардіоревматологія. 2014;1(177):6-14.
49. Земцовский ЭВ. Диспластические фенотипы. Диспластическое сердце. Аналитический обзор [Текст]. СПб.: Ольга; 2007.80 с.
50. Назаренко ЛГ. Дисплазія сполучної тканини: роль в патології людини і проблемах гестаційного періоду (Огляд). Жіночий лікар. 2010;1:42-8.
51. Богмат ЛФ, Ахназарянц ЭЛ, Кашина ВА. Дисплазия соединительной ткани – основа формирования воспалительных и дегенеративных процессов у детей и подростков. Травма. 2005;6(4):381-4.
52. Баклунов ВВ. Системная дисплазия соединительной ткани – один из важных факторов формирования рецидивирующего бронхита у детей (обзор литературы). Современная педиатрия. 2006;4(13):193-6.
53. Дорофеева ГД, Чурилина АВ, Дорофеев АЕ. Недифференцированные синдромы дисплазии соединительной ткани и внутренняя патология. Донецк; 1998. 144 с.
54. Кадурина ТИ, Горбунова ВН. Дисплазия соединительной ткани. Руководство для врачей. СПб.: ЭЛБИ; 2009. 714 с.

55. Кашіна ВЛ. Клінікобіохімічна характеристика сполучнотканинної дисплазії в підлітків [автореф. дис... канд. мед. наук]. Харків; 2002. 20 с.
56. Калмыкова АС, Герасимова ТС. Синдром дисплазии соединительной ткани. Взгляд педиатра. Российский педиатрический журнал. 2007;5:27-30.
57. Красавина Д.А. Соединительнотканые дисплазии у детей, их диагностика и лечение. СПб.; 2004. 198 с.
58. Марушко ЮВ, Гордиенко ИН. Синдром дисплазии соединительной ткани (обзор литературы). Современная педиатрия. 2005;4(9):167-172.
59. Нестеренко ЗВ. Феномен дисплазии соединительной ткани. Украинский медицинский альманах. 2008;4:105-9.
60. Омельченко ЛИ, Николаенко ВБ. Дисплазии соединительной ткани у детей. Доктор. 2004;1:44-7.
61. Починок ТВ, Васюкова ВВ, Горобець НІ. та ін. Недиференційована дисплазія сполучної тканини у дітей: діагностика і тактика лікування. Медицина транспорту України. 2007;1:85-9.
62. Чуриліна АВ, Арбузова СБ, Москалюк ОМ. та ін. Біохімічні критерії дисплазії сполучної тканини за деяких патологічних станів. Педіатрія. 2007;2: 25-8.
63. Чуриліна АВ, Москалюк ОН, Чалая ЛФ. и др. Роль магния в формировании дисплазии соединительной ткани (обзор литературы). Современная педиатрия. 2009;4(26):44-8.
64. Земцовский ЭВ. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани. Без права на диагноз. Врачебные ведомости. 2010;3(53):76-80.
65. Bravo JF, Wolff C. Clinical Study of Hereditary Disorders of Connective Tissues in a Chilean Population. Joint Hypermobility Syndrome and Vascular EhlerDanlos Syndrome. Arthritis Rheum. 2006;54(2):515-523.
66. Чемоданов ВВ, Краснова ЕЕ. Особенности течения заболеваний у детей с дисплазией соединительной ткани. Иваново; 2010. 140 с.
67. Чуриліна АВ, Москалюк ОН. Нарушение метаболизма соединительной ткани при некоторых патологических состояниях у детей. Здоровье ребенка.

2006;1:122-6.

68. Российские национальные рекомендации. Наследственные нарушения структуры и функции соединительной ткани. М., 2009. 66 с.

69. Казначеев В.П., Маянский Д.Н. Соединительная ткань и стромально-паренхиматозные взаимоотношения при патологии. Патол. физиология и эксперим. терапия. 1988;4:79-83.

70. Серов ВВ, Шехтер АБ. Соединительная ткань. М.: Медицина; 1981. 312 с.

71. Семячкина АН. Клинический полиморфизм наследственных болезней соединительной ткани у детей [автореф. дисс. докт. мед. наук]. М.: 1995.

72. Kallenberg CG. Overlapping syndromes, undifferentiated connective tissue disease, and other fibrosing conditions. *Curr Opin Rheumatol.* 1995;7(6):568-73.

73. Єршова ІБ, Нестеренко ЗВ, Осичнюк ЛМ, Головченко НМ. Позалікарняні пневмонії у дітей. Особливості діагностики і лікування. Луганськ; 2010:13-15.

74. Пашкова ОЄ. Функціональний стан зовнішнього дихання при бронхіальній астмі у дітей з ознаками дисплазії сполучної тканини. *Мат. наук. практ. конф. «Патологія сполучної тканини – основа формування хронічних захворювань у дітей і підлітків».* Харків; 2004, с. 108-110.

75. Егорова ЛВ. Алгоритм практического врача по раннему выявлению идиопатического пролапса митрального клапана [метод. пособие]. Омск; 1999. 18 с.

76. Bobkowski W, Siwinska A, Zachwieja J et al. Electrolyte abnormalities and ventricular arrhythmias in children with mitral valve prolapse. *Pol. Merkuriusz Lek.* 2001;11(62):125-128.

77. Нестеренко ЗВ. Новые аспекты в лечении рецидивирующих атипично протекающих пневмоний у детей с врожденной дисплазией соединительной ткани. *Перинатология и педиатрия.* 2007;4(32):85-7.

78. Baker PB et al. Floppy mitral valve chordae tendineae: histopathologic alterations. *Hum Pathology.* 1998;19:507-12.

79. Boudoulas H et al. Mitral valve prolapse and the mitral valve prolapse syndrome: a diagnostic classification and pathogenesis of symptoms. *Am Heart J.*

1989;118(4):796–818.

80. Schmidt MA et al. Autosomal dominant supravalvular aortic stenosis: largethree-generation family. *Am J Med Genet.* 1989;32(3):384–9.

81. Геппе Н.А., Малахов А.Б. Пневмококковая инфекция респираторной системы в детском возрасте. Практическое руководство для врачей. Москва: ГЭОТАР-«Медиа»; 2005. 84с.

82. Починок ТВ, Тяжка ОВ, Сміхульська РІ. та ін. Клінікоімунологічні особливості дітей з ознаками недиференційованої дисплазії сполучної тканини, що страждають на часті ГРВІ. ПАГ. 2006;3:27-32.

83. Почивалов АВ, Иванникова АС, Бугрмов ДЮ, Цветикова ЛН. Влияние дисплазии соединительной ткани на течение респираторной патологии у детей. *Научные ведомости.* 2013;5(168):45-9.

84. Охотникова ЕН, Руденко СН, Коломиец ЕН. Рекуррентные инфекции респираторного тракта у детей и их иммунопрофилактика в свете современных представлений об иммуномодулирующей активности иммуотропных препаратов. *Современная педиатрия.* 2013;1(49):42-50.

85. Цимбаліста ОЛ, Дехтяр ВБ. Функція зовнішнього дихання у дітей, хворих на бронхіальну астму на тлі недиференційованої дисплазії сполучної тканини. *Перинатология и педиатрия.* 2009;1(37):48-52.

86. Rigante D, Segni G, Bush A. Persistent spontaneous pneumothorax in an adolescent with Marfan's syndrome and pulmonary bullous dysplasia. *Respiration.* 2001;68(6):621-24.

87. Edmond et al. Global and regional risk of disabling sequelae from bacterial meningitis: a systematic review and metaanalysis. *Lancet Inf. Dis.* 2010; 10:317-28.

88. Чернишова ЛГ. Пневмококові захворювання – проблема, що має рішення. *Здоровье ребёнка.* 2013;3(46):6-8.

89. Sleeman KL, Griffiths D, Shackley F, et al. Capsular serotype specific attack rates and duration of carriage of *Streptococcus pneumoniae* in a population of children. *J. Infect. Dis.* 2006;194 (5):682-88.

90. CDC. Prevention of Pneumococcal Disease Among Infants and Children Use of

- 13 Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 23 Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR*. 2010;59 (No. RR_11) [Electronic resource]. Available from: <http://www.cdc.gov>.
91. Dagan R. New insights on pneumococcal disease: What we have learned over the past decade. *Vaccine*. 2009;27:3-5.
92. Farha T, Thomson AH. The burden of pneumonia in children in the developed world. *Paediatr Respir Rev*. 2005;6(2):76-82.
93. Taketo Otsuka, Bin Chang, et al. Individual Risk Factors Associated With Nasopharyngeal Colonization With *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae*: A Japanese Birth Cohort Study. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2013;32(7):709-714.
94. Levine BS, Cherian T, Hajjeh R, et al. Progress and Future Challenges in Coordinated Surveillance and Detection of Pneumococcal and Hib Disease in Developing Countries. *Clinical Infectious Diseases*. 2009;48(2):33-36.
95. Чернишова ЛІ, Гільфанова АМ, Бондаренко АВ, Яновська ВВ, Глушкевич ТГ. Назофарингеальне носійство *Streptococcus pneumoniae* у вихованців будинків дитини: серотиповий репертуар та чутливість до антимікробних препаратів. *Здоров'є ребенка*. 2014;6:9-14.
96. Чернишова ЛІ, Гільфанова АМ, Бондаренко АВ, Якимович СА, Рабош ОВ, Яновська ВВ, та ін. Розподіл серотипів *Streptococcus pneumoniae* при назофарингеальному носійстві у здорових дітей віком від 6 місяців до 5 років в Україні. *Современная педиатрия*. 2014;4:77-83.
97. Бремя пневмококковых заболеваний в России. *Вопросы современной педиатрии*. 2009;8(2):104-108.
98. O'Brien et al. Burden of disease caused by *Streptococcus pneumoniae* in children younger than 5 years: global estimates. *Lancet*. 2009;374:893-902.
99. Soley C, Arguedas A. Understanding the link between pneumococcal serotypes and invasive disease. *Vaccine*. 2009;27:19-21.
100. Kadioglu A, Weiser J N, Paton JC, Andrew PW. The role of *Streptococcus*

pneumoniae virulence factors in host respiratory colonization and disease. *Nat. Rev. Microbiol.* 2008;6 (4):288-301.

101. Brueggemann AB, Peto TE, Crook DW, et al. Temporal and geographic stability of the serogroup-specific invasive disease potential of *Streptococcus pneumoniae* in children. *J. Infect Dis.* 2004;190(7):1203-11.

102. Tzanakaki G, Mastrantonio P. Aetiology of bacterial meningitis and resistance to antibiotics of causative pathogens in Europe and in the Mediterranean region. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2007;29(6):621-29.

103. Чернишова ЛІ, Бондаренко АВ, Винник НП та ін. Чи потрібна Hib вакцинація дітям в Україні? *Здоров'я ребенка.* 2010;2(23):120-123.

104. Платонов АЕ, Николаев МК. Заболеваемость гнойными менингитами у детей в возрасте до 5 лет в регионах России: изучение методом Hib-RAT. *Эпидемиология и инфекционные болезни.* 2007;3:10-18.

105. Таточенко ВК. Пневмококковая инфекция: современный взгляд на проблему и профилактику. *Вопросы современной педиатрии.* 2007;5(1):107-112.

106. Susanna Esposito et al. Antibiotic Therapy for Pediatric Community-acquired Pneumonia. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2012;31(6):78-85. doi: 10.1097/INF.0b013e318255dc5b.

107. Pneumonia hospitalizations among young children before and after introduction of pneumococcal conjugate vaccine-United States, 1997-2006. *MMWR. Morb. Mortal. Wkly Rep.* 2009;58(1):1-4.

108. Welte T, Kohnlein T. Global and local epidemiology of community-acquired pneumonia: the experience of the CAPNETZ Network. *Semin Respir Crit Care Med.* 2009;30(2):127-135.

109. Schnoor M, Hedicke J, Dalhoff K, et al. Approaches to estimate the population-based incidence of community acquired pneumonia. *J. Infect.* 2007;55(3):233-239.

110. Харит СМ, Иозефович ОВ, Кокарева ТГ, Акинчева НП. Болезни органов дыхания, уха и сосцевидного отростка в Санкт-Петербурге (анализ за 2003-2009 гг.). *Вопросы современной педиатрии.* 2010;9(5):24-8.

111. Харит СМ, Сидоренко СВ, Рулева АА. Распространенность

пневмококковых пневмоний и отитов у детей младшего возраста (предварительные данные). *Вопр. совр. педиатрии*. 2011;6:103-107.

112. Абатуров АЕ, Больбот ЮК, Алифанова СВ, Бордий ТА, Агафонова ЕА, Никулина АА. Пневмококковая инфекция у детей: монография. Хмельницкий: ФЛП Сторожук; 2016. 200 с.

113. Howie PW, Forsyth JS, Ogston SA et al. Protective effect of breastfeeding against infection. *CV BMJ*. 1990;300:11-15.

114. Bauchner H, Leventhal JM, Shapiro ED et al. Studies of breast-feeding and infections: how good is the evidence? *JAMA*. 1986;256:887-92.

115. Gessner BD, Ussery XT, Parkinson AJ, et al. Risk factors for invasive disease caused by *Streptococcus pneumoniae* among Alaska native children younger than two years of age. *Pediatr Infect Dis J*. 1995;14:123-8.

116. Takala AK, Jero J, Kela E, et al. Risk factors for primary invasive pneumococcal disease among children in Finland. *JAMA*. 1995; 273:859-64.

117. Pneumococcal disease risk factors & transmission. www.cdc.gov/pneumococcal/about/risk-transmission.html. Accessed August 7, 2013.

118. Покровский ВИ, Поздеев ОК. Медицинская микробиология. М.: ГЭОТАР-МЕДИЦИНА; 1999. 1200 с.

119. Shouval DS, Greenberg D, Givon-Lavi N, et al. Site-specific disease potential of individual *Streptococcus pneumoniae* serotypes in pediatric invasive disease, acute otitis media and acute conjunctivitis. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25:602-7. doi: 10.1097/01.inf.0000220231.79968.f6.

120. Schutze GE, Mason Jr OE, Barson WJ, et al. Invasive pneumococcal infections in children with asplenia. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21:278-82.

121. Pearson HA. Prevention of pneumococcal disease in sickle cell anemia. *J Pediatr*. 1996;129:788-9.

122. Mao C, Harper M, McIntosh K, et al. Invasive pneumococcal infections in human immunodeficiency virus-infected children. *J Infect Dis*. 1996; 173:870-876.

123. Gallin JI, Buescher ES, Seligmann BE et al NIH conference. Recent advances in chronic granulomatous disease. *Ann Intern Med*. 1983;99:657-74.

124. Roy S, Knox K, Segal S, et al. Oxford Pneumococcal Surveillance Group. MBL genotype and risk of invasive pneumococcal disease: a case-control study. *Lancet*. 2002;359:1569-73.
125. American Academy of Pediatrics. Pneumococcal infections. In: Pickering LK, editor. Red book: 2012 report of the Committee on Infectious Diseases. Elk Grove Village, Ill.: American Academy of Pediatrics; 2012. p. 571-82.
126. Foo RL, Graham SM, Suthisarnsuntorn U, et al. Detection of pneumococcal capsular antigen in saliva of children with pneumonia. *Ann Trop Paediatr*. 2000;20:161-3.
127. Дранник ГН. Клиническая иммунология и аллергология. М.: ООО «Медицинское информационное агентство»; 2003. 604 с.
128. Абатуров АЕ, Герасименко ОН, Высочина ИЛ, Завгородняя НЮ. Дефензины и дефензинзависимые заболевания. Одесса: Издательство ВМВ; 2011. 264 с.
129. Островский ОВ, редактор. Биохимия полости рта: учебное пособие. Волгоград: Изд-во ВолГМУ; 2010. 184 с.
130. Иудина ТА, Зайцев ВС, Насыров РА. Иммуногистохимическое исследование небных миндалин у детей с хроническим тонзиллитом. Материалы III съезда Российского общества патологоанатомов; 26-30 мая 2009 май 26-30; Самара. 2009, с. 199-200.
131. Насыров РА, Иудина ТА, Цветков ЭА, Зайцев ВС, Кукушкина ОЕ. Характер морфологических изменений в гипертрофированных небных миндалинах при экспрессии антигенов вирусов группы герпеса и папилломы человека. *Российская оториноларингология. Приложение*. 2010;1:170-75.
132. Иудина ТА, Насыров РА. Иммуногистохимическое исследование гипертрофии небных миндалин у детей. Труды IV съезда Российского общества детских патологов; 2010 май 17-19. СПб; 2010, с.255-6.
133. Иудина ТА, Насыров РА. Иммуногистохимическое исследование экспрессии иммуноглобулинов и локализации Т- и В-лимфоцитов в небных миндалинах при их гипертрофии у детей. *Высокотехнологическая медицинская*

помощь в клинике педиатрической академии. Особенности ведения новорожденных. Материалы научно-практической конференции; 2010 ноябрь 8-9. СПб; 2010, с.37-39.

134. Иудина ТА, Насыров РА. Морфологическое и иммуногистохимическое исследование гипертрофии небных миндалин у детей. Архив патологии. 2010;6: 21-25.

135. Насыров РА, Иудина ТА. Иммуноморфологическое исследование небных миндалин при их гипертрофии у детей различного возраста. Архив патологии. 2011;5:32-36.

136. Абакушева ЕВ, Кузьмина ЕГ, Коваленко ЕИ. Основные свойства и функции НК-клеток человека. Иммунология. 2012;4:220-4.

137. Ошлянська ОА. Передумови та імунопатологічні механізми розвитку ревматичних хвороб у дітей з дисплазіями сполучної тканини [автореф. дис. д-ра мед. наук]. Київ. ДУ "Ін-т педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України"; 2012. 31 с.

138. Омельченко ЛІ, Ошлянська ОА, Людвік ТА, Дудка ІВ, Апуховська ЛІ, Чернишов ВП. Показники кальцієвого гомеостазу та моноцитарно-макрофагальної ланки імунітету при хворобах сполучної тканини у дітей. Перинатология и педиатрия. 2006;1:49-52.

139. Ошлянська ОА, Задорожна ТД, Омельченко ЛІ, Пустовалова ОІ, Чернишов ВП, Галазюк ЛВ. Апоптоз імунокомпетентних клітин мигдаликів і місцевий імунітет у дітей з патологією сполучної тканини. Перинатология и педиатрия. 2009;1:53-57.

140. Омельченко ЛІ, Чернишов ВП, Ошлянська ОА. Роль регуляторних молекул в адаптаційній імунній відповіді у дітей з вродженою та набутою патологією сполучної тканини. Перинатология и педиатрия. 2008;4:33-37.

141. Аббакумова ЛН. Клинические формы дисплазии соединительной ткани у детей [Электронный ресурс]. Санкт-Петербург: 2006; 36 с. Режим доступа: http://window.e-du.ru/window_catalog/files/r60403/displ.pdf.

142. Кадурина ТИ, Гнусаев СФ, Аббакумова ЛН и др. Наследственные и

многофакторные нарушения соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики, тактика ведения. Педиатрия. 2014;93(5):1-40.

143. Лукьянова ЕМ, Антипкин ЮГ, Омельченко ЛИ, Апуховская ЛИ . Витамин D и его роль в обеспечении здоровья детей и беременных женщин. Киев; 2005. 229 с.

144. Gombart AF. The vitamin D antimicrobial peptide pathway and its role in protection against infection. *Future Microbiol.* 2009;4(9):1151-1165.

145. Lemire J. 1,25 Dihydroxyvitamin D₃a hormone with immunomodulatory properties. *Z. Rheumatol.* 2000;59(1):24-27.

146. Beard JA, Bearden A, Striker R. Vitamin D and the antiviral state. *J. Clin. Virol.* 2011;50(3):194-200.

147. De Luca HF, Cantorna MT. Vitamin D: its role and uses in immunology. *FASEB J.* 2001;14:2579-2585.

148. Veldman CM, Cantorna MT, De Luca HF. Expression of 1,25dihydroxyvitamin D (3) receptor in the immune system. *Arch. Biochem. Biophys.* 2000;374(2):334-38.

149. Boonstra A, Barrat FJ, Crain C, Neath VL, Savelkoul H, O'Garra A. 1 α ,25-Dihydroxyvitamin d₃ has a direct effect on naive CD4(+) T cells to enhance the development of Th₂ cells. *J. Immunol.* 2001;167(9):4974-4980.

150. Омельченко ЛІ, Муквіч ОМ, Лавренчук ОВ. До питання вітамін D-залежної регуляції локальних механізмів неспецифічного захисту в дітей із дисплазією сполучної тканини. *Здоровье ребёнка.* 2017;12(8):890-894.

151. Фролова ТВ, Охупкина ОВ. Особенности микроэлементного баланса при диспластикозависимой патологии соединительной ткани у детей. *Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы: сб. науч. трудов с междунар. Участием. (Москва –Тверь –Санкт-Петербург, 2010).* Москва. 2010:86-91.

152. Tsao BP, Cantor RM, Grossman JM, et al. ADPRT alleles from the chromosome 1q41_q42 linked region are associated with SLE. *Arthritis Rheum.* 1998;41:80.

153. Ершова ИБ, Кунегина ЕН, Литус ВИ, Федосеев БА. Проблемы и перспективы лечения острых респираторных вирусных заболеваний в

педиатрии. Здоровье ребенка. 2007;5(8):79–81.

154. Musher DM. *Streptococcus pneumoniae*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Principles and practice of infectious disease. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000. p. 2128-147.

155. Balicer RD, Zarka S, Levine Y, et al. Control of *Streptococcus pneumoniae* serotype 5 epidemic of severe pneumonia among young army recruits by mass antibiotic treatment and vaccination. *Vaccine*. 2010;28:5591-6. doi: 10.1016/j.vaccine.2010.06.031.

156. Gosink KK, Mann ER, Guglielmo C, et al. Role of novel choline binding proteins in virulence of *Streptococcus pneumoniae*. *Infect Immun*. 2000;68:5690-5.

157. Hollingshead SK, Becker R, Briles DE. Diversity of PspA: mosaic genes and evidence for past recombination in *Streptococcus pneumoniae*. *Infect Immun*. 2000;68:5889-900.

158. Duan M, Li WC, Vlahos R, et al. Distinct macrophage subpopulations characterize acute infection and chronic inflammatory lung disease. *J Immunol*. 2012 Jul 15;189(2):946-55. doi: 10.4049/jimmunol.1200660.

159. Menter T, Giefing-Kroell C, Grubeck-Loebenstein B, Tzankov A. Characterization of the inflammatory infiltrate in *Streptococcus* in young and elderly patients. *Pathobiology*. 2014;81(3):160-7. doi: 10.1159/000360165.

160. Aberdein JD, Cole J, Bewley MA, et al. Alveolar macrophages in pulmonary host defence the unrecognized role of apoptosis as a mechanism of intracellular bacterial killing. *Clin Exp Immunol*. 2013 Nov;174(2):193-202. doi: 10.1111/cei.12170.

161. Dockrell DH, Whyte MK, Mitchell TJ. Pneumococcal pneumonia: mechanisms of infection and resolution. *Chest*. 2012 Aug;142(2):482-91. doi: 10.1378/chest.12-0210.

162. Абатуров АЕ. Молекулярные механизмы неспецифической защиты респираторного тракта. *Здоровье ребенка*. 2007;3(6):121–126.

163. Абатуров АЕ. Катионные антимикробные пептиды системы неспецифической защиты респираторного тракта: дефензины и кателицидины.

Здоровье ребенка. 2011;8(35):137-142.

164. Савчук НО. Колонізаційна резистентність порожнини рота. Укр. Мед. Часопис. 2012;4(90):57-61.

165. Мельников ОФ. Концепция диагностики иммунной недостаточности на основании определения защитных белков в секретах. Імунологія та алергологія. 2011;1:3-8.

166. Будихина АС, Пинегин БВ. Дефензины – мультифункциональные катионные пептиды человека. Иммунология, алергология, инфектология. 2008; 2:31-40.

167. Марушко ЮВ, Зелена НА, Мельніков ОФ, Мовчан ОС. Стан місцевого імунітету в дітей, які часто хворіють на респіраторні інфекції. Здоровье ребёнка. 2013;1(1):79-81.

168. Parker D, Ahn D, Cohen T, Prince A. Innate Immune Signaling Activated by MDR Bacteria in the Airway. *Physiol Rev.* 2016Jan;96(1):19-53. doi: 10.1152/physrev.00009.2015.

169. Cao X. Self-regulation and cross-regulation of pattern-recognition receptor signalling in health and disease. *Nat Rev Immunol.* 2016 Jan;16(1):35-50. doi: 10.1038/nri.2015.8

170. Kim YK, Shin JS, Nahm MH. NOD-Like Receptors in Infection, Immunity, and Diseases. *Yonsei Med J.* 2016 Jan;57(1):5-14. doi:10.3349/ymj.2016.57.1.5.

171. Agarwal V, Sroka M, Fulde M, et al. Binding of *Streptococcus pneumoniae* endopeptidase O (PepO) to complement component C1q modulates the complement attack and promotes host cell adherence. *J Biol Chem.* 2014 May 30;289(22):15833-44. doi: 10.1074/jbc.M113.530212.

172. Albiger B, Dahlberg S, Sandgren A, et al. Toll-like receptor 9 acts at an early stage in host defence against pneumococcal infection. *Cell Microbiol.* 2007 Mar;9(3):633-44. doi: 10.1111/j.1462- 5822.2006.00814.x.

173. Schmeck B, Huber S, Moog K, et al. Pneumococci induced TLR- and Rac1-dependent NF-kappaB-recruitment to the IL-8 promoter in lung epithelial cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2006 Apr;290(4):L730-L737. doi:

10.1152/ajplung.00271.2005.

174. Tomlinson G, Chimalapati S, Pollard T, et al. TLR-mediated inflammatory responses to *Streptococcus pneumoniae* are highly dependent on surface expression of bacterial lipoproteins. *J Immunol*. 2014 Oct 1;193(7):3736-45. doi: 10.4049/jimmunol.1401413.30. Dąbrowska L. Szulc- Limfocyty Th17 w zakażeniach.

175. Mitchell TJ, Dalziel CE. The biology of pneumolysin. *Subcell Biochem*. 2014;80:145-60. doi: 10.1007/978-94-017-8881-6_8.

176. Lich JD, Ting JP. CATERPILLER (NLR) family members as positive and negative regulators of inflammatory responses. *Proc AmThorac Soc*. 2007 Jul;4(3):263-6. PMID: 17607010.

177. Motta V, Soares F, Sun T, Philpott DJ. NOD-like receptors: versatile cytosolic sentinels. *Physiol Rev*. 2015 Jan;95(1):149-78. doi: 10.1152/physrev.00009.2014.

178. Zhang Z, Clarke TB, Weiser JN. Cellular effectors mediating Th17-dependent clearance of pneumococcal colonization in mice. *J Clin Invest*. 2009 Jul;119(7):1899-909. doi: 10.1172/JCI36731.

179. Malley R. Antibody and cell-mediated immunity to *Streptococcus pneumoniae*: implications for vaccine development. *J Mol Med (Berl)*. 2010 Feb;88(2):135-42. doi: 10.1007/s00109-009-0579-4.

180. Pido-Lopez J, Kwok WW, Mitchell TJ, et al. Acquisition of pneumococci specific effector and regulatory Cd4+ T cells localising within human upper respiratorytract mucosal lymphoid tissue. *PLoS Pathog*. 2011 Dec;7(12):e1002396. doi: 10.1371/journal.ppat.1002396.

181. Lemon JK, Miller MR, Weiser JN. Sensing of interleukin-1cytokines during *Streptococcus pneumoniae* colonization contributes to macrophage recruitment and bacterial clearance. *Infect Immun*. 2015 Aug;83(8):3204-12. doi: 10.1128/IAI.00224-15.

182. Schaper F, Rose-John S. Interleukin-6: Biology, signaling and strategies of blockade. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2015 Oct;26(5):475-87. doi: 10.1016/j.cytogfr.2015.07.004.

183. Lu YJ, Gross J, Bogaert D, et al. Interleukin-17A mediates acquired immunity to pneumococcal colonization. *PLoS Pathog.* 2008 Sep 19;4(9):e1000159. doi: 10.1371/journal.ppat.1000159.
184. Albrecht LJ, Tauber SC, Merres J, et al. Lack of Proinflammatory Cytokine Interleukin-6 or Tumor Necrosis Factor Receptor-1 Results in a Failure of the Innate Immune Response after Bacterial Meningitis. *Mediators Inflamm.* 2016;2016:7678542. doi: 10.1155/2016/7678542.
185. Rijneveld AW, van den Dobbelsteen GP, Florquin S, et al. Roles of interleukin-6 and macrophage inflammatoryprotein-2 in pneumolysin-induced lung inflammation in mice. *J Infect Dis.* 2002 Jan 1;185(1):123-6. doi: 10.1086/338008.
186. van Der Poll T, Buurman WA, Lowry SF. Passive immunization against tumor necrosis factor-alpha impairs host defense during pneumococcal pneumonia in mice. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155: 603–608. doi: 10.1164/ajrccm.155.2.9032201.
187. Peñaloza HF, Nieto PA, Muñoz-Durango N, et al. Interleukin-10 plays a key role in the modulation of neutrophils recruitment and lung inflammation during infection by *Streptococcus pneumoniae*. *Immunology.* 2015 Sep;146(1):100-12. doi: 10.1111/imm.12486.
188. Simell B, Vuorela A, Ekström N, et al. Aging reduces the functionality of anti-pneumococcal antibodies and the killing of *Streptococcus pneumoniae* by neutrophil phagocytosis. *Vaccine.* 2011;29(10):1929-34. doi: 10.1016/j.vaccine.2010.12.121.
189. Абатуров АЕ. Опсонизирующая сеть протеинов системы неспецифической защиты респираторного тракта. Коллектины: маннозосвязывающий лектин, фиколины. *Теорет. Мед.* 2010;6(27):104-108.
190. Омельченко ЛИ, Ошлянская ЕА. Влияние фитопрепаратов на отдельные показатели иммунитета у детей с дисплазиями соединительной ткани. *Современная педиатрия.* 2009;5(27):43-48.
191. Watera C, Nakiyingi J, Miro G, Muwonge R, Whitworth JA, et al. 23-Valent pneumococcal polysaccharide vaccine in HIV-infected Ugandan adults: 6-year follow-up of a clinical trial cohort. *AIDS.* 2004;18:1210–1213.

192. Stray-Pedersen A, I. S. Aaberge IS, Früh A, Abrahamsen TG. Pneumococcal conjugate vaccine followed by pneumococcal polysaccharide vaccine; immunogenicity in patients with ataxiatelangiectasia. *British Society for Immunology, Clinical and Experimental Immunology*. 2005;140:507-516.
193. Vernacchio L, Neufeld EJ, MacDonald K, et al. Combined schedule of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine followed by 23-valent pneumococcal vaccine in children and young adults with sickle cell disease. *J Pediatr* 1998;133:275-8.
194. Esposito S, Principi N. Impacts of the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Children. *J Immunol Res*. 2015;2015:591580. doi: 10.1155/2015/591580.
195. Tregnaghi et al., XIV SLIPE, Punta Cana, May 2011.
196. Tregnaghi et al., 29th ESPID, The Hague, June 2011.
197. Palmu A, et al. Effectiveness of the ten-valent pneumococcal Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV10) against invasive pneumococcal disease: a cluster randomised trial. *The Lancet*. 2012.
198. Николаенко ВВ, Фельдблюм ИВ, Воробьева НН, Зернина МГ. Характеристика поствакцинального пневмококкового иммунитета у ВИЧ-позитивных пациентов через 2 года после иммунизации. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2013;4:27-31.
199. Abzug MJ, Pelton SI, Song LY, Fenton T, et al. Immunogenicity, safety, and predictors of response after a pneumococcal conjugate and pneumococcal polysaccharide vaccine series in human immunodeficiency virus-infected children receiving highly active antiretroviral therapy. *Pediatric AIDS Clinical Trials Group P1024 Protocol Team. Pediatr Infect Dis J*. 2006;25(10):920.
200. Molrine DC, Siber GR, Samra Y, Shevy DS, MacDonald K, Cieri R, et al. Normal IgG and impaired IgM responses to polysaccharide vaccines in asplenic patients. *J Infect Dis*. 1999;179:513-7.
201. Гречуха ТА, Маянский НА. Оценка уровня специфических антител против пневмококка класса IgG у детей с заболеваниями почек до и после вакцинации. *Педиатрическая фармакология: научно-практический журнал Союза педиатров России*. 2010;7(1):105.

202. Квасова МА, Лукушкина ЕФ, Костинов МП, Тарасова АА, Прошагина ВС. Профилактическая роль вакцинации «Пневмо-23» среди детей с гломерулонефритами. Вопросы современной педиатрии. 2006;5(1):727-728.
203. Тарасова АА. Состояние специфического иммунитета у детей с иммунопатологическими заболеваниями, вакцинированными в рамках календаря прививок, и клинико-иммунологический эффект бактериальной и гриппозной вакцин [автореф.дисс.докт.мед.наук]. Нижний Новгород, 2006. 46с.
204. Коровкина ТИ, Лукушкина ЕФ, Костинов МП, Тарасова АА. Респираторные инфекции при ревматических заболеваниях и возможность их вакцинопрофилактики. Детские инфекции. 2005;4(3):58-60.
205. Егоров АМ. Теория и практика иммуноферментного анализа. М.: Высшая школа; 1991. 288 с.
206. Самойленков ПВ. Принципы иммуноферментного анализа, основные виды ИФА, применение в диагностике. Москва; 2009, РГМУ.
207. Долгов ВВ, Ракова НГ, Колупаев ВЕ, Рытикова НС. Иммуноферментный анализ в клинико-диагностических лабораториях. Тверь: М.-ТВЕРЬ: Триада; 2007. 320 с.
208. Кучеренко ВЗ, редактор. Применение методов статистического анализа для изучения общественного здоровья и здравоохранения: учеб. пособие для практических занятий. М., 2011. 256 с.
209. Бююль А, Цёфель П. SPSS: искусство обработки информации. Platinum Edition, пер. с нем. СПб.: ООО «ДиаСофтЮП»; 2005. 608 с.
210. Милковська-Димитрова Т, Каракашов А. Врождена соединительнотканна малостойкост у децата. София: Медицина и физкультура; 1987. 189 с.
211. Ковальчук ТА. Генетичні аспекти розвитку дисплазії сполучної тканини серця у дітей. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2014;2:81-85.
212. Костик ИА, Чухловина МЛ, Ларионова В И, Кадурина ТИ. Генетические маркеры сосудистой патологии у детей с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. Медицинский вестник северного кавказа. 2008;2:21-24.
213. Земцовский ЭВ. Недифференцированные дисплазии соединительной

- ткани. Состояние и перспективы развития представлений о наследственных расстройствах соединительной ткани. Дисплазия соединит. ткани. 2008;1:5-9.
214. Ропотан АГ, Бенюк ВО, Щерба ОА, Ластовецька ЛД. Оцінка факторів та прогнозування перинатальних ускладнень. Таврический медикобиологический вестник. 2012. Том 15;1(58):259-261.
215. Умарбаева ДА. Анализ факторов риска у женщин с пороками развития плода. Умарбаева Д.А. Вестник КРСУ; 2011. Том 11;3:175-178.
216. Тихоненко ИВ. Прогнозирование и диагностика плацентарной недостаточности [автореф. дис. ... канд.мед. наук]. Минск: УО«БГМУ», 2014. 23 с.
217. Лихачов ВК. Неотложное акушерство с неотложными состояниями: Руководство для врачей. М.: ООО «Медицинское информационное агенство»; 2010. 720с.
218. Клінічний протокол з акушерської допомоги «Кесарів розтин» (Наказ МОЗ України № 977 від 27.12.2011). Київ; 2012. 16с.
219. Вельтищев ЮЕ. Экологически детерминированные нарушения состояния здоровья детей. Рос. педиатр. ж. 1999;3:7-8.
220. Braun-Fahrlander C. Allergic diseases in farmer's children. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2000;11:19-22.
221. Федорців ОЄ, Зейда ЯІ, Шпаков АІ, Козак ДВ. Епідеміологія алергічних захворювань серед дітей Східної Європи. Інфекційні хвороби. 2015;3:39-43.
222. Myers TR. Pediatric asthma epidemiology: incidence, morbidity, and mortality. *Respir. Care Clin. N. Am.* 2000;6:1-14.
223. Зайков СВ. Диференціальна діагностика синдрому лімфаденопатії. Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. 2012;4:16-24.
224. Терещенко СЮ. Периферична лімфаденопатія у дітей: диференціальна діагностика. *Consilium Medicum, Педіатрія.* 2011;4:54-59.
225. Терещенко СЮ. Генералізована лімфаденопатія інфекційної етіології у дітей. Російський медичний журнал. 2013;3:129.
226. Майданник ВГ. Некоторые проблемные вопросы естественного

вскармливания детей первого года жизни с позиций доказательной медицины. Педиатрия. 2003;1:56-63.

227. Романова ЮМ, Гинцбург АЛ. Бактериальные биопленки как естественная форма существования бактерий в окружающей среде и в организме хозяина. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2011;3: 99-109.

228. Крамарь ЛВ, Хлынина ЮО. Микроэкологическая характеристика слизистых оболочек верхних дыхательных путей у часто болеющих детей. Волгоградский научно-медицинский журнал. 2014;1:35-39.

229. Симбирцев АС. Цитокины – новая система регуляции защитных реакций организма. Цитокины и воспаление. 2002;1:9-17.

230. Притулина ЮГ, Криворучко ИВ, Шенцова ВВ, Филь ГВ, Астапченко ДС, Сахарова ЛВ. Практическая значимость анализа цитокинового профиля при ряде инфекционных заболеваний. Здоровье ребёнка. 2014;1(2):54-61.

231. Сенаторова ГС, Лупальцова ОС. Маркеры запалення (ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10) в індукованому мокротинні в дітей із бронхітами. Здоровье ребенка. 2013;3 (46):74-77.

232. Дудникова ЭВ, Шестопалова МА, Трофименко ОВ, Шестопалов АВ, Сависько АА. Система про- и противовоспалительных цитокинов при хронических гастроудоденитах у детей. Современные проблемы науки и образования. 2012;1:25-26.

233. Нестерова ИВ, Малиновская ВВ, Тараканов ВА, Ковалева СВ. Интерфероно- и иммунотерапия в практике лечения часто и длительно болеющих детей и взрослых. М.; 2004. 160 с.

234. Belz GT. Regulating inflammatory diseases. Life in the balance: killer T-cell self control fends off lethal influenza? Immunology and Cell Biology. 2009;87:364-365.

235. Bermejo-Martin JF, Garcia-Arevalo MC, de Lejara-zu RO, et al. Predominance of Th2 cytokines, CXC chemokines and innate immunity mediators at the mucosal level during severe respiratory syncytial virus infection in children. Eur. Cytokine Netw. 2007;18(3):162-167.

236. Пашкова ОЄ. Клінікопатогенетичні особливості бронхіальної астми та її лікування у дітей з синдромом недиференційованої системної дисплазії сполучної тканини [втореф. дис... канд. мед. наук]. Донецьк, 2005. 20 с.
237. Барсук АВ, Славинский АА. Особенности экспрессии CD68 в тканевом воспалительном инфильтрате поджелудочной железы при остром панкреатите. *Успехи современного естествознания*. 2013;2:106-106.
238. Ерохин ВВ, Лепеха ЛН, Ловачева ОВ, и др. Особенности макрофагальной формулы бронхоальвеолярного смыва у больных с деструктивным туберкулезом легких. *Проблемы туберкулеза и болезней легких*. 2003;12:17-21.
239. Антипкін ЮГ, Квашніна ЛВ, Омельченко ЛІ. Обґрунтування доз вітаміну D₃ для профілактики D-вітамінної недостатності та вітамін D-дефіцитних станів у здорових дітей різного віку. Інформаційний лист № 63-2017. Київ; 2017.
240. Лук'янова ОМ, Антипкін ЮГ, Омельченко ЛІ, Квашніна ЛВ, та ін. Використання препарату вітаміну D₃ – відеїн у педіатричній практиці. *Методичні рекомендації*. Київ; 2006. 29 с.
241. Camargo CA Jr, Ganmaa D, Frazier AL, et al. Randomized trial of vitamin D supplementation and risk of acute respiratory infection in Mongolia. *Pediatrics*. 2012;130:5617.
242. Manaseki-Holland S, Maroof Z, Bruce J, et al. Effect on the incidence of pneumonia of vitamin D supplementation by quarterly bolus dose to infants in Kabul: a randomised controlled superiority trial. *Lancet*. 2012; 379:1419-27.
243. Егорова ЛВ, Глотов АВ, Плотникова ОВ, и др. Эпидемиологический анализ фенотипических и висцеральных проявлений дисплазии соединительной ткани у городских жителей. *Бюл. физиол. и патол. дыхания*. 2007;25:80-82.
244. Миньков ИВ. Клиническая классификация синдромов врожденной дисплазии соединительной ткани. *Врач. практика*. 1999;5:31-32.
245. Шиляев РР, Шальнова СН. Дисплазия соединительной ткани и ее связь с патологией внутренних органов у детей и взрослых. *Вопр. совр. педиатрии*. 2003;2(5):61-67.
246. Острополец СС. К проблеме дисплазии соединительной ткани в патологии

- сердечнососудистой системы у детей. Теорет. мед. 2007;4(7):34-38.
247. Нагорная НВ, Баешко ГИ, Бордюкова ЕВ, и др. Синдром дисплазии соединительной ткани у детей. Здоровье Донбасса. 2007;2:47-53.
248. Починок ТВ, Тяжка ОВ, Антошкіна АМ, та ін. Метод прогнозування формування недиференційованої дисплазії сполучної тканини та порушень імунітету у дітей. Педіатрія. 2005;1:69-75.
249. Pyeritz RE. Small molecule for a large disease. N. Engl. J. Med. 2008;358(26): 2829-2831.
250. Нагорная НВ, Дубовая ГВ. Екологія та патологія органів дихання у дітей: медико-соціальні аспекти. Здоровье ребенка. 2009;4(19):37-40.
251. Парамонова НС, Волкова ОА. Проблемы острых респираторных вирусных заболеваний в педиатрии. Здоровье ребенка. 2010;2(23):21-23.
252. Горбунов М. А. Принципи та система організації польових випробувань епідеміологічної ефективності вакцин. Вакцинація. 2000;11 (5):6-7.
253. Зверев ВВ, Юмінова НВ. Ефективність вакцинації проти кору і епідемічного паротиту. Вакцинація. 2000;11 (5):10-11.
254. Медуницын НВ. Вакцинология. М.: Триада-Х; 1999. 272 с.
255. Флетчер Р, Флетчер С, Вагнер Е. Клінічна епідеміологія (основи доказательной медицины). М.: Медіа Сфера; 1998. 345 с.

ДОДАТОК 1

Таблиця – Прогностичні чинники ризику високої частоти гострих респіраторних захворювань у дітей

№	Фактори ризику	Групи	n	Прогно- стичний коефіцієнт (ПК)	Коефіцієнт інформативності
1	2	3	4	5	6
1.	Наявність у дитини ознак НДСТ	так	79	1,8	1,5
		ні	59	-2,2	
2.	Дослідження наявності алергічних захворювань та реакцій	так	75	2,6	1,8
		ні	63	-2,8	
3.	Дослідження та виявлення в бактеріологічних посівах із носоглотки <i>Streptococcus pneumoniae</i>	так	26	4,4	1,4
		ні	112	-0,9	
4.	Дослідження та виявлення в бактеріологічних посівах із носоглотки <i>Staphylococcus aureus</i>	так	44	5,4	2,2
		ні	94	-2,0	
5.	Ускладнений перебіг вагітності	так	40	-1,4	1,1
		ні	98	0,6	
6.	Ускладнений перебіг пологів	так	24	-0,3	0,5
		ні	114	0,1	
7.	Профілактичні щеплення за індивідуальним графіком	так	89	1,6	1,5
		ні	49	-2,7	
8.	Відсутність вакцинації від <i>Streptococcus pneumoniae</i>	так	80	2,4	1,8
		ні	58	-3,0	
9.	Профілактика	так	76	0,8	1,1

	гіповітамінозу D тільки на першому році життя	ні	62	-0,9	
--	---	----	----	------	--

Продовження табл.

1	2	3	4	5	6
10.	Наявність шкідливих звичок у батьків	так	15	6,3	1,4
		ні	123	-0,6	
11.	Грудне вигодовування менше 6 міс	так	45	3,1	1,5
		ні	93	-1,3	
12.	Обтяжений сімейний анамнез	так	21	4,5	1,3
		ні	117	-0,7	
13.	Соціальна активність дитини	так	76	3,3	2,3
		ні	62	-3,5	

ДОДАТОК 2

ПЕРЕЛІК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

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.
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.
3. Ошлянська ОА, Вовк ВМ. Особливості гуморального місцевого імунітету у дітей з недиференційованою дисплазією сполучної тканини. Перинатология и педиатрия. 2017;4(72):89-94.
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.
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.
6. Ошлянська ОА, Вовк ВМ. Что нужно делать, если у ребёнка болят ножки. Здоров'я України. 2017;3(42):5.
7. Ошлянська ОА, Вовк ВМ. Особливості імунної відповіді та імуноопосередкована патологія у дітей з дисплазією сполучної тканини. Матеріали V Ювілейний міжнародний медичний конгрес. Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України; 2016 квіт.19-21; Київ. Київ:М.; 2016. с.88.
8. Ошлянська ОА, Муквіч ОМ, Лавренчук ОВ, Вовк В.М. 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.

ДОДАТОК 3

ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

Основні ідеї та результати дослідження висвітлені у доповідях на всеукраїнських і міжнародних конференціях, міжнародних медичних конгресах: 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, квітень 2019).