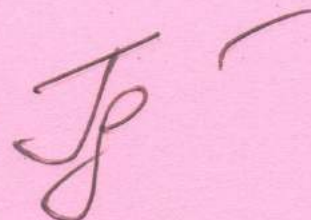


МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ГЕРАСИМЧУК ТЕТЯНА СЕРГІЇВНА



УДК 616.2-002.1-039.35-
036.87-053.3]-036-084

**УДОСКОНАЛЕННЯ ПРОФІЛАКТИКИ
РЕСПІРАТОРНИХ ІНФЕКЦІЙ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ
ТА ПРОГНОЗУВАННЯ ЇХ РЕКУРЕНТНОГО ПЕРЕБІГУ**

14.01.10 – педіатрія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата
медичних наук

Запоріжжя – 2016

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Запорізькому державному медичному університеті МОЗ України.

Науковий керівник:

кандидат медичних наук, професор **Боярська Людмила Миколаївна**, Запорізький державний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри дитячих хвороб факультету післядипломної освіти.

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Ільченко Світлана Іванівна**, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», завідувач кафедри пропедевтики дитячих хвороб;

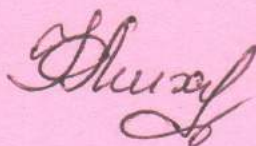
Заслужений діяч науки і техніки України, доктор медичних наук, професор **Омельченко Людмила Іванівна**, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», заступник директора з наукової роботи.

Захист відбудеться «14» червня 2016 року о 14⁰⁰ на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 17.600.02 при Запорізькому державному медичному університеті МОЗ України (69035, м. Запоріжжя, проспект Маяковського, 26).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Запорізького державного медичного університету (69035, м. Запоріжжя, проспект Маяковського, 26).

Автореферат розісланий «12» травня 2016 р.

Учений секретар
спеціалізованої вченої ради,
професор



Н.С. Михайловська

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Проблема частих респіраторних захворювань у педіатрії залишається актуальною. У структурі загальної захворюваності серед дітей переважають хвороби органів дихання (Панчишин Н. Я. та співав., 2013). У 2013 р. в Україні цей показник склав 1128,55 на 1000 дітей (Дудіна О. О. та співав., 2014), в м. Запоріжжі – 1122,91 у 2013 р., 1204,29 у 2014 р. на 1000 дитячого населення (Річний звіт про захворюваність лікувально-профілактичних установ Запорізької області за 2014 рік). Запорізька область відноситься до регіонів з високою захворюваністю органів дихання. Найбільша поширеність респіраторних інфекцій спостерігається у дітей раннього віку. Особливу занепокоєність викликають діти з рекурентними респіраторними інфекціями (РРІ), які характеризуються несприятливим, затяжним перебігом (Абатуров О. Є. та співавт., 2011). Існують дані, які стверджують, що частка таких дітей у популяції збільшується і становить 16-40 %, причому саме на них припадає до 70 % усіх випадків гострих респіраторних інфекцій (ГРІ) (Речкіна Е. А., 2013).

Часті респіраторні захворювання негативно впливають на фізичний і нервово-психічний розвиток дитини, її соціалізацію, супроводжуються порушенням становлення імунної системи, призводять до ускладнень, хронічних захворювань (Рубан А. П., 2013; Охотнікова О. М. та співавт., 2013). Всесвітня організація охорони здоров'я рекомендує звернути особливу увагу на розробку і впровадження у практику заходів профілактики гострих респіраторних інфекцій у дітей (Інформаційний бюлетень ВООЗ № 178, 2016). Діти з РРІ становлять проблему для педіатрів як з терапевтичних, так і профілактичних позицій. Респіраторні захворювання є основною причиною відвідування лікаря, госпіталізації та призначення широкого спектра медикаментозних засобів (Sybilski A. J. et al., 2014).

Методи лікування і профілактики РРІ зводяться, в основному, до стимуляції або корекції імунної системи та антибіотикотерапії, проте вони є малоефективними (Беш Л. В. та співавт. 2012; Речкіна Е. А., 2013; Бережний В. В., 2015). Підхід педіатрів та імунологів до призначення протівірусних, імуномодулюючих засобів, антибіотиків є неоднозначним, деякі спеціалісти вважають, що ці препарати застосовуються надміру (Чоп'як В. В., 2013; Дука К. Д., Ільченко С. І., 2015).

Проблема рекурентних респіраторних інфекцій посилюється урбанізацією населення, змінами умов проживання людей, скупченістю, інтенсивністю внутрішніх і зовнішніх міграційних процесів, що призводить до внутрішньо- і поза сімейного інфікування дітей (Абрамова Н. А., 2014).

У вивчених працях досліджені різні чинники, які, ймовірно, мають вплив на формування у дітей раннього віку рекурентної респіраторної захворюваності, її тривалість, тяжкість перебігу, розвиток ускладнень. Обговорені різні аспекти цієї проблеми: імунологічні, мікробіологічні, фізіологічні, інфекційні, соціально-гігієнічні (Муквіч О. М., Омельченко Л. І., 2013; Тяжка О. В. та співавт., 2014; Юліш Є.І., 2015; Беш Л. В. та співавт., 2015). Проте в літературі недостатньо висвітлена роль окремих чинників та значення їх комбінованого впливу на імунний статус цієї групи дітей. Нами знайдені поодинокі роботи з вивчення процесів обміну заліза при частих запальних процесах, вітаміну D як чинника, який відіграє значну роль в імунній відповіді, впливу пасивного тютюнопаління на імунний статус дітей раннього віку (Квашніна Л. В., 2013; Захарова И. Н. и соавт., 2014; Марушко Ю. В., 2015; Vanhosseini S. Z., 2013).

Багатьом аспектам негативного впливу на здоров'я дітей пасивного тютюнопаління присвячені зарубіжні та вітчизняні дослідження (Кваша О. О. та співавт.; 2010; Pateva I. V. et al., 2015). Однак психологічним особливостям матерів-курців присвячені поодинокі роботи (Харькова О. А., 2010; Rattan D., 2013). Літературні дані щодо цитокінового складу жіночого молока суперечливі (Szlagałtys-Sidorkiewicz A. et al., 2012; Ballard O. et al., 2013).

Пошук порушень в імунних реакціях дітей раннього віку з РРІ, аналіз чинників, які їх викликали, можуть надати додаткову інформацію про механізми розвитку рекурентного перебігу респіраторних інфекцій, що дозволить прогнозувати розвиток цих станів та розробити тактику їхньої профілактики.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана в рамках науково-дослідної роботи кафедри дитячих хвороб факультету післядипломної освіти ЗДМУ (завідувач кафедри – професор Боярська Л. М.) «Клініко-функціональна характеристика, прогнозування захворювань у дітей, які мешкають в екологічно несприятливих умовах, та розробка програм лікування та профілактики відхилень у стані їх здоров'я» (№ державної реєстрації 0109U003985). Автором виконано анкетування та клініко-лабораторне обстеження хворих.

Мета дослідження: підвищення ефективності комплексу профілактичних заходів у дітей раннього віку з респіраторними захворюваннями шляхом вивчення факторів ризику, клінічних, біохімічних, імунологічних, психологічних показників та прогнозування рекурентного перебігу за допомогою математичного методу бінарного дерева рішень.

Завдання дослідження:

1. Виявити чинники ризику розвитку респіраторних інфекцій рекурентного перебігу у дітей раннього віку та визначити їх пріоритетність за допомогою створеної математичної моделі (методом бінарного дерева рішень).

2. Дослідити особливості імунологічних показників у дітей 1-3-х років з рекурентним перебігом респіраторних інфекцій.

3. Вивчити особливості клінічних, біохімічних показників та їх вплив на імунну відповідь у дітей раннього віку з рекурентним перебігом респіраторних інфекцій у взаємозв'язку з факторами ризику.

4. Визначити психологічні особливості матерів-годувальниць, які палять, рівень прозапального інтерлейкіну-1 α в їх молоці та імунну реакцію дітей - пасивних курців на різних видах вигодовування.

5. На основі розробленої математичної моделі (методом бінарного дерева рішень) скласти алгоритм визначення ризику розвитку рекурентного перебігу ГРІ та удосконалити профілактичні заходи щодо респіраторних інфекцій, оцінити їх ефективність у дітей раннього віку.

Об'єкт дослідження: респіраторні інфекції з рекурентним перебігом у дітей раннього віку.

Предмет дослідження: анамнестичні, клінічні дані, фактори ризику формування рекурентного перебігу респіраторних інфекцій, їх пріоритетність, взаємовплив, пасивне тютюнопаління, імунологічні, біохімічні показники, прогнозування рекурентного перебігу, профілактичні заходи.

Методи дослідження: ретроспективний аналіз (архівні історії хвороб) – для встановлення особливостей анамнезу життя, соціально-гігієнічних факторів розвитку дітей раннього віку; загальноклінічне обстеження – для оцінки стану здоров'я дітей раннього віку; імунологічний метод (імунограма 1-го рівня) – для визначення показників імунної відповіді; імунохемілюмінісцентний – для дослідження обміну заліза (сироваткове залізо, феритин) та рівнів метаболіта вітаміну D (25(OH)D₃) – для встановлення впливу його дефіциту на імунологічні реакції; імуноферментний аналіз (ИФА) фракцій імуноглобуліна (Ig) G – для визначення особливостей імунологічних реакцій у дітей з рекурентним перебігом респіраторних інфекцій, прозапального цитокіну інтерлейкіну-1 α (IL-1 α) у молоці матерів-годувальниць; IgG до цитомегаловірусу (ЦМВ), Ig M до ЦМВ у сироватці крові – для визначення з урахуванням наявності геному вірусу цитомегалії у сечі (методом полімеразно-ланцюгової реакції) інфікованості ЦМВ та активності ЦМВ-інфекції; психологічне тестування матерів-годувальниць за допомогою «Теста-опитувальника рівня суб'єктивного контролю Дж. Ротора» – для встановлення рівня суб'єктивного контролю матерів-годувальниць, що палять; математично-статистичні – методи варіаційної статистики, кореляційний аналіз, бінарне дерево рішень з визначенням показників індивідуальної інформативності.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше шляхом аналізу індивідуальної інформативності предикторів розвитку ГРІ за допомогою математичного методу бінарного дерева рішень визначені фактори ризику, їх

пріоритет, взаємозв'язок та створена математична модель, а на її основі – алгоритм для визначення ризику розвитку рекурентного перебігу респіраторних інфекцій у дітей раннього віку.

Уточнені наукові дані щодо особливостей імунних реакцій у дітей раннього віку з рекурентним перебігом ГРІ, які полягають у зниженні фагоцитарного індексу на 8,3% ($p < 0,05$), підвищеній схильності імунних клітин до апоптозу, що підтверджується збільшенням на 20,0% ($p < 0,05$) відносної кількості CD95+, рівня IgG4 на 60,7% ($p < 0,05$) у групі дітей РРІ, ніж у епізодично хворіючих однолітків. Уточнені наукові дані про наявність впродовж всього року зниженого рівня метаболіту 25(OH)D₃ до 27,04 (22,00; 39,81), нг/мл у сироватці крові дітей з рекурентним перебігом ГРІ, що в 1,9 раза нижче ($p < 0,05$), ніж у малюків з епізодичними респіраторними інфекціями.

Дістало подальшого розвитку вивчення впливу тютюнопаління на вміст молока жінок-курців, а саме збільшення у 1,48 раза ($p < 0,05$) рівня прозапального цитокіну інтерлейкіну-1 α . Підтверджені дані про доцільність збереження природного вигодовування у дітей-пасивних курців навіть при тютюнопалінні матері-годувальниці, про що свідчать виражені порушення імунологічних реакцій у дітей-пасивних курців на штучному вигодовуванні в періоді ранньої реконвалесценції респіраторних інфекцій.

Розширені наукові поняття про психологічні особливості матерів-годувальниць, які не можуть відмовитись від тютюнопаління: 60% з них мають низькі показники рівня суб'єктивного контролю ($p < 0,05$); екстернальний тип реагування спостерігається у них у 2,2 раза частіше ($p < 0,05$), ніж серед годувальниць без цієї шкідливої звички.

Поглиблені дані щодо взаємозв'язку предикторів РРІ: дефіцит заліза і метаболіту 25(OH)D₃ негативно впливають на імунну відповідь дітей раннього віку, призводячи до зменшення продукції IgG до ЦМВ: визначено пряму кореляційну взаємозалежність між рівнем сироваткового заліза та IgG до ЦМВ ($r = +0,50$; $p < 0,05$); між рівнем метаболіту 25(OH)D₃ та IgG до ЦМВ ($r = +0,36$; $p < 0,05$). Доповнені наукові дані про те, що у дітей молодшого віку з алергічними захворюваннями спостерігається зниження в 1,5 раза ($p < 0,05$) показників метаболіту 25(OH)D₃ у сироватці крові. Уточнено, що пасивне тютюнопаління у дітей призводить до зниження в 1,2 раза ($p < 0,001$) показників метаболіту 25(OH)D₃.

Практичне значення одержаних результатів. На основі комплексного дослідження обґрунтовані предиктори розвитку рекурентного перебігу респіраторних інфекцій у дітей раннього віку: пасивне тютюнопаління дитини, наявність алергічних захворювань, раннє штучне вигодовування, інфікування ЦМВ, недостатній рівень вітаміну D, залізодефіцитні стани. На підставі вивчення взаємозв'язку між ними розроблено математичну модель та запропоновано

алгоритм прогнозування розвитку рекурентного перебігу респіраторних інфекцій у дітей раннього віку. Удосконалено профілактичні заходи щодо рекурентного перебігу респіраторних інфекцій у дітей раннього віку шляхом впливу на провокуючі фактори, а саме: корекція дефіциту заліза, вітаміну D; діагностика і лікування активної ЦМВ-інфекції; боротьба з пасивним тютюнопалінням, це дозволяє зменшити кількість епізодів, тяжкість перебігу респіраторних інфекцій протягом року. Результати дослідження впроваджені в роботу КУ «Міська багатопрофільна дитяча лікарня №5» (м. Запоріжжя), КУОЗ «Обласна дитяча клінічна лікарня» (м. Харків), КУОЗ «Міська дитяча поліклініка №14» (м. Харків), КУОЗ «Обласна дитяча клінічна лікарня» (м. Полтава), КУ «Міська дитяча клінічна лікарня №1» (м. Харків), Національна дитяча спеціалізована лікарня «Охматит» (м. Київ).

Теоретичні положення і практичні рекомендації включені у навчальний процес на кафедрі дитячих хвороб факультету післядипломної освіти Запорізького державного медичного університету, на кафедрі педіатрії та неонатології з курсом амбулаторної педіатрії ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України».

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є особистою працею автора. Здобувачем самостійно проаналізований сучасний стан вивчення проблеми за даними літератури, проведений ретроспективний аналіз архівних історій хвороб дітей, які знаходились на лікуванні в інфекційно-боксованому відділенні для дітей раннього віку, за термін 5 років. Проведено клінічне обстеження та анкетування матерів хворих дітей. Після оволодіння методиками самостійно визначені імунोगрами 1-го рівня, концентрація ІЛ-1 α в молоці матерів-годувальниць. Здобувачем самостійно створено комп'ютерну базу даних та проведено її статистичну обробку. У публікаціях, виданих у співавторстві, основні ідеї, матеріали та результати досліджень належать дисертанту.

Апробація роботи. Основні положення і результати дисертаційної роботи доповідалися та обговорювалися на науково-практичному симпозіумі з міжнародною участю «Проблемні питання лікування дітей та підлітків» (м. Київ, 2011); науково-практичній конференції «Актуальные проблемы острых респираторных заболеваний у детей» (м. Запоріжжя, 2011); Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання дитячої та дорослої алергології: від дитини до дорослого» (м. Запоріжжя, 2011); науково-практичній конференції «Актуальні проблеми алергології дитячого віку» (м. Запоріжжя, 2012); XIV Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання педіатрії», присвяченій пам'яті члена-кореспондента НАН, АМН України, РАМН, професора В.М. Сідельникова (м. Судак, 2012); науковому симпозіумі з міжнародною участю «Проблемні питання лікування дітей та підлітків» (м. Київ, 2012); VI World Asthma,

Allergy & XVIII International Congress on Rehabilitation in Medicine & Immunorehabilitation (м. Лондон, 2013); Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання дитячої та дорослої алергології: від дитини до дорослого» (м. Запоріжжя, 2013); науковому симпозиумі з міжнародною участю «Проблемні питання медичної допомоги дітям та підліткам» (м. Київ, 2014).

Апробація дисертації проведена на спільному засіданні кафедр дитячих хвороб ФПО, госпітальної педіатрії, дитячих інфекційних хвороб, факультетської педіатрії, пропедевтики дитячих хвороб Запорізького державного медичного університету, кафедри педіатрії та неонатології з курсом амбулаторної педіатрії ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України» 15 червня 2015 року.

Публікації. За темою роботи опубліковано 11 наукових праць, з яких 5 статей у фахових наукових виданнях України, 6 статей – у журналах, включених до міжнародних наукометричних баз, 1 стаття – без співавторів, 4 – тези доповідей.

Обсяг та структура роботи. Дисертація викладена на 147 сторінках рукопису, ілюстрована 29 таблицями, 14 рисунками. Дисертація складається зі вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали і методи дослідження», 4-х розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку літератури, що містить 189 джерела (з них 82 написано кирилицею, 107 – латиною) та займає 21 сторінку.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Клінічна характеристика хворих і методи дослідження. З метою оцінки впливу соціально-гігієнічних, медико-біологічних чинників на розвиток рекурентного перебігу респіраторної патології, визначення їхнього пріоритету, ретроспективно проведений аналіз історій хвороб та амбулаторних карт розвитку 364 дітей у віці від 1 до 3 років, які перебували на лікуванні в інфекційно-боксованому відділенні раннього віку комунальної установи «Запорізька міська дитяча багатопрофільна лікарня №5». Критерії включення у дослідження: наявність респіраторного захворювання, вік від 1 до 3 років. Критерії виключення: пацієнти з вадами розвитку, спадковими захворюваннями, аденоїдними вегетаціями, народжені з екстримальною масою тіла, діти з первинними імунodefіцитами, діти, батьки котрих не дали інформовану згоду в письмовому вигляді на проведення досліджень. Всього відібрано 344 дитини. В усіх дітей реєстрували сумарне число епізодів гострої респіраторної патології інфекційного генезу. За основу розподілу дітей на групи рекурентних та епізодичних респіраторних інфекцій (ЕРІ) прийнята класифікація В. Ю. Альбіцького та співав. (1986). Також брали до уваги розповсюдженість запального процесу і тяжкість перебігу захворювання (табл. 1).

Критерії включення дітей раннього віку в дослідження

Критерії оцінювання	РРІ (n=124)	ЕРІ (n=110)
Вік, міс.	12 – 36	12 - 36
Кількість респіраторних інфекцій на рік із залученням верхніх дихальних шляхів	6 і більше	5 і менше
Кількість респіраторних інфекцій на рік із залученням нижніх дихальних шляхів, частота епізодів бактеріальних ускладнень.	3 і більше	2 і менше

Дизайн дослідження на першому етапі передбачав клініко-лабораторне обстеження дітей з вивченням стану імунної системи, біохімічних показників обміну заліза, рівнів метаболіту вітаміну D (25(OH)D₃), визначення інфікованості цитомегаловірусом та активності цитомегаловірусної інфекції. Досліджено стан здоров'я дітей-пасивних курців при природньому вигодовуванні матерями, які палять. Визначено вміст прозапального цитокіну ІЛ-1α у молоці матерів-курців.

На підставі зіставлення анамнестичних даних 124 дітей основної групи з РРІ та 110 малюків, у яких реєструвались ЕРІ (група порівняння), проведено навчання експертної системи, створена математична модель та на її основі алгоритм прогнозування ризику розвитку РРІ. Тестування зазначеної програми проведено на вибірці із 50 дітей (25 пацієнтів з РРІ і 25 пацієнтів з ЕРІ), які не були залучені у попередній етап навчання експертної системи.

На другому етапі досліджень із 60 дітей з ЕРІ за допомогою створеного алгоритму виділені діти з високим ризиком розвитку РРІ, які обстежені й отримали профілактику респіраторних інфекцій за індивідуальною програмою. Проведено оцінку ефективності профілактики респіраторних інфекцій.

Середній вік дітей склав 20,89±8,63 міс. в основній групі, 19,86±6,65 міс. – у групі порівняння (p>0,05). За нашими даними, схильність до РРІ реєструвалась у хлопчиків в 1,5 раза частіше, ніж серед дівчаток (60,48% та 39,52% відповідно) (p<0,05).

У частини дітей визначена імунограма першого рівня як показник імунного статусу, а також імунологічні і біохімічні показники, що відображають вплив значущих чинників, а саме: рівень метаболіту 25(OH)D₃, феритину, заліза сироватки, рівень ІЛ-1α у жіночому молоці. Дослідження стану імунітету проводилося в періоді ранньої реконвалесценції, у частини дітей – в динаміці: до та після курсу профілактики ГРІ. Вивчення показників імунної системи здійснювалося методом прямого розеткоутворення з еритроцитами, вкритими моноклональними антитілами до CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD19+, CD25+ (набір реактивів

Вітебського медичного університету, м. Вітебськ, Білорусь), тестом відновлення нітросинього тетразолію (НСТ-тест) – спонтанного та стимульованого (антигеном *Staphilococcus*), розрахуванням фагоцитарного числа, індексу завершеності фагоцитозу, визначенням рівня IgA, IgG, IgM у плазмі крові методом радіальної імунодифузії в агарі за G. Mancini et al. (1965). Кількісне визначення рівнів субкласів IgG1, 2, 3, 4 в крові здійснювалося методом ІФА з використанням тест-системи ЗАТ «Вектор-Бест» (м. Новосибірськ). Для діагностики інфікування дитини ЦМВ використовували імуноферментний аналіз, за допомогою якого визначали наявність специфічних імуноглобулінів класу M і G у сироватці крові та полімеразно ланцюгову реакцію, яка дала змогу визначити наявність ДНК вірусу в слині чи сечі пацієнтів. Рівні загального IgE, метаболіту 25(OH)D₃, феритину вимірювали за допомогою імунохемилюмінесцентного методу. Визначення ІЛ-1α в молоці жінок-годувальниць проводили імуноферментним методом (набір реактивів Human IL-1 alpha Platinum ELISA Bender MedSystem).

Ступінь нікотинової залежності у матерів-годувальниць визначали за тестом Фагерстрема (Кваша О. О. та співавт., 2010). Визначення індивідуально-типологічних особливостей матерів-годувальниць, які палять, – за допомогою «Теста-опитувальника рівня суб'єктивного контролю» Дж. Роттера (адаптованого Бажиним Е. Ф. та співавт., 1993), в якому для медико-психологічних досліджень включені пункти, які вимірюють рівень суб'єктивного контролю стосовно хвороби та здоров'я.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програмного забезпечення STATISTICA 6.1 (StatSoft Inc., № AXXR712D833214FAN5). Аналіз досліджуваних ознак щодо нормальності розподілу здійснювали за тестами Колмогорова-Смирнова та Шапіро-Уїлка. Описова статистика для кількісних показників представлена у вигляді середнього арифметичного та стандартної помилки середнього ($M \pm m$) за умови нормального розподілу або у вигляді медіани та інтерквартильного розмаху Me (Q25; Q75) – у разі асиметричного розподілу. Якісні показники надано у вигляді абсолютної кількості та процентів. Порівняння якісних показників здійснювали за критерієм Хі-квадрат (χ^2) Пірсона, кількісних – методом Манна-Уїтні для непов'язаних вибірок та критерієм Вілкоксона (W) – для пов'язаних вибірок. Відмінність у всіх випадках вважали достовірною при $p < 0,05$. Для виявлення кореляційних взаємозв'язків використовували коефіцієнт кореляції Спірмена (r). У якості критеріальної статистики використовували відношення шансів при 95% довірчому інтервалі (ДІ). Для створення математичної моделі прогнозування ризику розвитку рекурентного перебігу респіраторних захворювань використовували бінарне дерево прийняття рішень з визначенням показників індивідуальної інформативності (e).

Результати дослідження та їх обговорення. Встановлено, що майже всі показники клітинної, гуморальної ланок імунітету в періоді ранньої реконвалесценції в основній групі (діти з РРІ) та в групі порівняння (діти з ЕРІ) знаходилися в межах референтних значень, проте статистично значуща відмінність спостерігалася при аналізі показників неспецифічної резистентності: виявлено зниження фагоцитарного індексу до 72,0 (62,0; 81,0) ($p < 0,05$), індекс завершеності фагоцитозу був у 5,5 раза частіше зниженим у дітей з групи РРІ, ніж у групі порівняння ($p < 0,05$) (табл. 2). Зменшення фагоцитарної активності моноцитарно-макрофагальної системи при РРІ, вірогідно, обумовлено швидким виснаженням механізмів природнього захисту у дітей та неможливістю ефективного відновлення за умов повторення у них респіраторних інфекційних захворювань.

Таблиця 2

Показники фагоцитарної ланки імунітету дітей груп з РРІ та ЕРІ, Ме (Q25;Q75)

Показники	РРІ (n=52)	ЕРІ (n=55)
Фагоцитарний індекс, %	72,0 (62,0;81,0)*	78,0 (68,0;85,0)
Фагоцитарне число	5 (4;6)	5 (4;6)
Індекс завершеності фагоцитозу, %	1,2 (1,1;1,2)	1,2 (1,1;1,3)
НСТ - тест, спонтанний	22,0 (14,0;32,0)	18,0 (12,0;30,0)
Індекс НСТ- тесту	0,5 (0,3;0,7)	0,5 (0,2;0,7)

Примітка. * - достовірність різниці між групами дітей РРІ та ЕРІ ($p < 0,05$).

При аналізі клітинної ланки імунітету у дітей з РРІ у 3 раза частіше спостерігалось збільшення відносних кількостей CD4+ ($p < 0,05$) та у 4,5 раза частіше – відносних кількостей CD8+ ($p < 0,05$). Одночасна активація CD8+, що пов'язана з противірусним імунітетом, CD4+ і гуморальної ланки, як відповіді на бактеріальну інфекцію, може призвести до гальмування обох форм імунної відповіді та викликати пригнічення системи імунітету в цілому при РРІ (Ярилин А. А., 2010). Також спостерігалось збільшення показника імунорегуляторного індексу у половини (51,92%) дітей з РРІ ($p < 0,05$) в періоді ранньої реконвалесценції, що може свідчити про неадекватність імунної відповіді і можливість хронізації інфекції у зв'язку з неповною ерадикацією збудника. Серед дітей з РРІ визначили збільшення показників активаційних маркерів у 4 рази частіше ($p < 0,05$): посилення експресії рецепторів апоптозу (CD95+, %) у дітей з РРІ до 31,0 (30,0; 34,0) проти 26,0 (24,0; 28,0) у пацієнтів групи ЕРІ ($p < 0,05$). На наш погляд, цей факт пов'язаний з більш значною стимуляцією чужорідними патогенами, від яких Т-лімфоцити отримують додаткові сигнали про тимчасову відміну запрограмованої загибелі, та зі слабкою імунною відповіддю, яка формує недостатній захисний фон для скасування апоптозу активованих імунокомпетентних клітин.

Гуморальна ланка імунітету у дітей з РРІ за кількісними характеристиками імунограми першого рівня не відрізнялась від аналогічних показників дітей з ЕРІ, проте, нами визначено у дітей з РРІ зміну вміста субпопуляції IgG4 ($p < 0,05$) у порівнянні з дітьми з ЕРІ, що свідчило про властиву дітям з РРІ пролонговану респіраторну вірусно-бактеріальну антигенну стимуляцію при частих інфекціях малюків (табл. 3).

Таблиця 3

Вміст субкласів Ig G дітей з РРІ та ЕРІ, Me (Q25; Q75)

Показники, од. виміру	Основна група (n=25)	Група порівняння (n=17)
Ig G1, мг/мл	5,77 (2,35; 7,97)	6,03 (4,50; 9,51)
Ig G2, мг/мл	0,58 (0,00; 1,73)	0,91 (0,00; 2,53)
Ig G3, мг/мл	0,41 (0,27; 1,00)	0,27 (0,20; 0,55)
Ig G4, мг/мл	0,56 (0,27; 1,11)*	0,22 (0,14; 0,32)

Примітка. * – достовірність різниці між групами дітей з РРІ та ЕРІ, ($p < 0,05$).

Отже, імунологічні дослідження першого рівня не фіксують суттєвих змін. Таким чином, розвиток рекурентного перебігу респіраторних інфекцій можна пояснити функціональними порушеннями окремих субпопуляцій імунокомпетентних клітин внаслідок змін в їх метаболічній активності, обумовлених транзиторними ендогенними і/або екзогенними факторами ризику. Тому наступним етапом роботи стало визначення чинників розвитку РРІ у дітей.

Для цього складено гіпотезу, згідно з якою ендогенні чинники, що пов'язані з внутрішньоутробним розвитком дитини, перинатальними причинами та особливістю становлення органів і систем, призводять до уразливості дитячого організму у ранньому віці та в сукупності з екзогенними чинниками, особливо при комплексному впливі, призводять до рекурентного перебігу ГРЗ. На основі аналізу наявних ризиків захворювання у кожній групі дітей (всього 12 показників) за допомогою математичного методу бінарного дерева рішень відібрали найбільш значущі чинники формування рекурентного перебігу респіраторних захворювань.

Пріоритет факторів (за індивідуальною інформативністю) виявився таким: тютюнопаління родичів ($e=0,999$); соціальні чинники, які призводять до частих захворювань: скупченість у місці проживання, рання соціалізація, наявність у родині сибсів старшого віку ($e=0,997$); ускладнений перебіг вагітності ($e=0,992$); наявність алергічних захворювань ($e=0,992$); перебування в лікарні на першому місяці життя ($e=0,952$); раннє штучне вигодовування ($e=0,900$); антибіотикотерапія три і більше

курсів на рік ($e=0,827$); інфікування ЦМВ ($e=0,821$); недостатній рівень вітаміну D ($e=0,618$); ускладнені пологи ($e=0,586$); залізодефіцитні стани ($e=0,564$); передчасні пологи ($e=0,477$).

Показано, що найвища індивідуальна інформативність серед керованих чинників притаманна пасивному тютюнопалінню. Серед дітей з РРІ 87 (70,2 %) були пасивними курцями, та в 2,1 раза частіше зростали в родинях батьків-курців, ніж однолітки з ЕРІ ($\chi^2=29,77$; $p<0,05$). Пасивне тютюнопаління збільшувало ризик формування РРІ у дітей майже в 2 рази: OR=1,93 (95% ДІ: 1,12-3,32). У малюків з РРІ, які зростали в умовах пасивного тютюнопаління, виявлено зменшення концентрації метаболіту 25(OH)D₃ до 28,07 (24,19; 28,45) нг/мл проти 41,31 (34,59; 45,66) нг/мл у групі порівняння, заліза у сироватці крові – до 5,4 (4,1; 11,0) мкмоль/л проти 10,50 (5,8; 14,1) мкмоль/л у групі порівняння, статистично достовірне збільшення концентрації загального Ig E до 64,09 (23,09; 133,45) МЕ/мл проти 14,84 (2,62; 53,67) МЕ/мл у групі порівняння ($p<0,05$).

Дослідження рівня прозапального IL-1 α в молоці жінок-годувальниць, які палили, дозволило констатувати збільшення його рівня в 1,47 раза, порівняно з молоком матерів, які не мали шкідливої звички тютюнопаління ($p<0,05$). Нами були зареєстровані зміни імунної відповіді, які подібні до змін у дорослих-курців, серед малюків з РРІ при пасивному тютюнопалінні та одночасному щоденному споживанні молока матері, яка палить, та малюків-пасивних курців з РРІ на штучному вигодовуванні. У дітей на штучному вигодовуванні спостерігали прозапальні зміни імунної реактивності навіть у стані ранньої реконвалесценції: встановлено збільшення метаболічної активності клітин моноцитарно-макрофагальної системи на 30 % ($p<0,05$), підвищений рівень абсолютних кількостей CD8+ на 28,81 % ($p<0,05$) та CD19+ на 38,39% ($p<0,05$); напруження механізмів синтезу антитіл – тенденція до збільшення IgG ($p>0,05$); визначено підвищену готовність лімфоцитів до апоптозу у порівнянні з дітьми на природному вигодовуванні молоком матерів-курців ($p<0,05$). Вірогідно, збільшення концентрації IL-1 α сприяє порушенню балансу імунної системи дитини, що може призводити до виснаження ланок імунної відповіді і, як наслідок, зменшувати ефективність її функції у випадку виникнення інфекції, особливо при її рекурентному перебігу. Наші дані засвідчили, що природне вигодовування поліпшувало взаємодію ланок імунної відповіді. В той же час незаперечно, що відмова від паління матір'ю-годувальницею є найкращим станом для здоров'я дитини.

Наступним за пріоритетністю у переліку керованих чинників, які впливали на формування рекурентного перебігу респіраторних інфекцій у дітей, визначена ЦМВ-інфекція. Серед дітей із групи РРІ діагностовано 74 (59,68 %) малюків, що були інфіковані ЦМВ ($p<0,05$). Нами також була визначена низка статистично значущих відмінностей в імунних показниках у дітей з РРІ та ЦМВ-інфекцією

одночасно, які стосувалися, насамперед, гуморальної ланки: на тлі підвищення відносної кількості В-лімфоцитів на 7,4 %, порівняно з неінфікованими однолітками ($p < 0,05$), визначено зменшення концентрації IgM на 16,67 % ($p < 0,05$), IgA на 19,35 % ($p < 0,05$). Гіпопродукція імуноглобулінів у дітей, інфікованих ЦМВ, розглядалася нами як виснаження імунної відповіді на тлі тривалої вірусної сенсibiliзації, що може призводити до хронізації запального процесу, та свідчити на користь прихованих імунних дефектів, які існують лише на функціональному рівні, що підтверджує гіпотезу про В-клітинну лімфотропну дію ЦМВ.

Наступними керованими факторами, що формували схильність до РРІ, визначено дефіцитні стани, які зустрічаються у дітей раннього віку із значною частотою. Спостерігалась вдвічі менша кількість дітей з достатніми концентраціями метаболіту 25(OH)D₃ серед дітей з РРІ, ніж у групі порівняння ($p < 0,05$). Серед дітей, які часто хворіють, домінували пацієнти (56%) з недостатнім рівнем метаболіту 25(OH)D₃ у вигляді субклінічного дефіциту (50%), екстремального дефіциту (6 %) (рис.1).

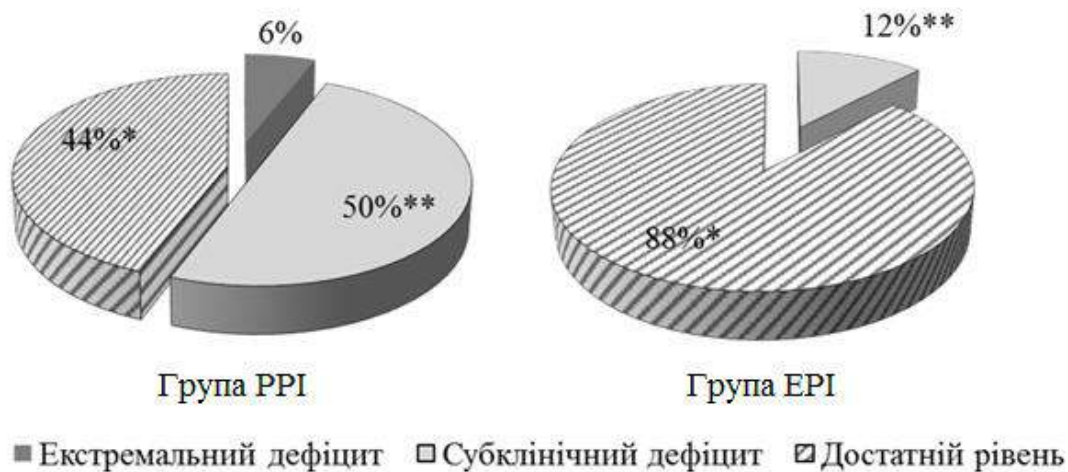


Рис. 1. Частотний аналіз рівня метаболіту 25(OH)D₃ у групах РРІ та ЕРІ.

Примітка. * – достовірність різниці між групами дітей з РРІ та ЕРІ, ($p < 0,05$).

Визначено суттєву різницю між рівнем метаболіту 25(OH)D₃ у групі дітей з РРІ та дітьми, що хворіли епізодично: 27,04 (22,00; 39,81) нг/мл та 51,23 (39,13; 57,04) нг/мл, відповідно ($p < 0,05$). Навіть у літні місяці рівень метаболіту 25(OH)D₃ не відновлювався до оптимальних показників. При вивченні впливу вітаміну D на імунну відповідь встановлено прямий взаємозв'язок між рівнем метаболіту 25(OH)D₃ і такими показниками: відносною ($r = +0,40$; $p < 0,05$) і абсолютною кількістю CD25+ ($r = +0,35$; $p < 0,05$), відносною кількістю CD8+ ($r = +0,34$; $p < 0,05$), CD95+ ($r = +0,32$; $p < 0,05$). Встановлено: при недостатньому рівні метаболіту 25(OH)D₃ імунна відповідь мала тенденцію до хелперного напрямку (збільшення CD4+-лімфоцитів при зниженні вмісту CD8+-клітин), що може супроводжуватися неповною ерадикацією патогену та вірогідною хронізацією процесу (рис.2).

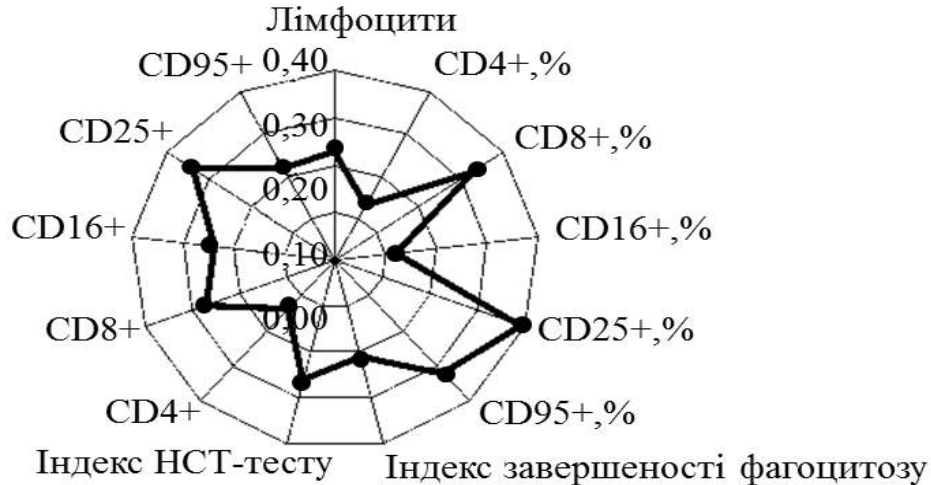


Рис. 2. Кореляційний взаємозв'язок між рівнем метаболіту 25(OH)D₃ та імунологічними показниками, ($p < 0,05$).

Таким чином, імунні порушення у дітей з недостатнім рівнем метаболіту 25(OH)D₃ можуть призводити до рекурентного перебігу респіраторних інфекцій у дітей раннього віку і обумовлюють необхідність визначення рівня метаболіту 25(OH)D₃ у даного контингенту пацієнтів та включення препаратів вітаміну D в програму профілактичних заходів.

Слід зазначити, що при визначенні впливу дефіциту заліза на розвиток РРІ зниження рівня феритину встановлено у 23,38 % дітей основної групи та у 21,82 % дітей групи порівняння ($p > 0,05$), при цьому залізодефіцитна анемія була діагностована в 1,4 раза рідше – у 16,13 % і 13,64 % дітей, відповідно, інші пацієнти мали латентний дефіцит заліза. За кількісним вмістом феритину діти основної групи, порівняно з малюками з ЕРІ, відрізнялись достовірно більшою концентрацією останнього: 59,43 (37,48; 124,10) нг/мл проти 43,29 (21,86; 72,42) нг/мл відповідно ($p < 0,05$), що, на наш погляд, є наслідком більш вираженого запалення у дітей з групи РРІ, маркером якого може бути рівень феритину, окрім свого прямого призначення – показника запасів заліза в організмі.

У групі пацієнтів з нормальним вмістом феритину виявлений прямий взаємозв'язок між рівнем феритину і показниками фагоцитозу – НСТ-тестом ($r = +0,47$; $p < 0,05$), індексом НСТ-теста ($r = +0,49$; $p < 0,05$), відносною кількістю CD4+ ($r = +0,53$; $p < 0,05$), CD95+ ($r = +0,62$; $p < 0,05$), CD3+ ($r = +0,68$; $p < 0,05$), CD25+ ($r = +0,49$; $p < 0,05$), CD16+ ($r = +0,50$; $p < 0,05$), IgA ($r = +0,42$; $p < 0,05$).

У групі дітей з низьким рівнем феритину у сироватці крові виявлений прямий взаємозв'язок між рівнем феритину і показниками фагоцитозу – індексом завершеності фагоцитозу ($r = +0,80$; $p < 0,05$), НСТ-тестом ($r = +0,88$; $p < 0,05$); з абсолютною кількістю CD4+ ($r = +0,50$; $p < 0,05$), CD16+ ($r = +0,32$; $p < 0,05$), IgG ($r = +0,78$; $p < 0,05$) (рис.3).

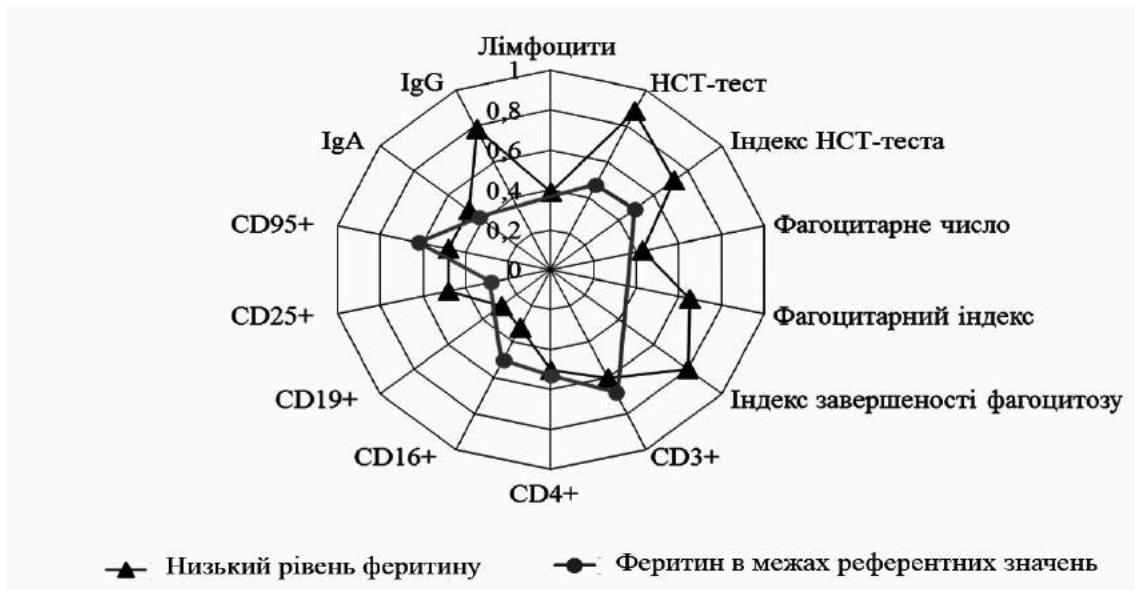


Рис. 3. Кореляційний взаємозв'язок між рівнем феритину та імунологічними показниками, ($p < 0,05$).

Серед малюків з рівнем феритину вищим, ніж нормальний, виявлений зворотній взаємозв'язок між рівнем феритину та CD8+ ($r = -0,32$; $p < 0,05$), CD16+ ($r = -0,35$; $p < 0,05$), CD25+ ($r = -0,41$; $p < 0,05$), CD95+ ($r = -0,34$; $p < 0,05$), НСТ-тестом ($r = +0,38$; $p < 0,05$).

При визначенні ролі алергічних захворювань у процесі розвитку РРІ у дітей, встановлено наявність алергічних захворювань у більшості пацієнтів: 80 (65,0%) проти 29 (27,4%) серед епізодично хворіючих малюків ($p < 0,05$). Проте аналіз наявності маркера atopічної реакції – підвищеного IgE (загального) – серед дітей з алергічними захворюваннями та різним рівнем захворюваності на респіраторні інфекції не виявив статистично значущої різниці. Відмінностей у визначенні концентрації IgE (загального) у дітей груп з РРІ й ЕРІ також не спостерігали: 29,89 (10,82; 55,17) мг/мл та 29,37 (12,90; 110,10) мг/мл відповідно ($p > 0,05$).

Заслуговеє уваги аналіз взаємодії керованих факторів, що призводять до формування РРІ, як правило, у сукупності: ЦМВ-інфекція, дефіцитні стани, алергічні захворювання, тютюнопаління. Зазначимо, що названі чинники спонукають до посилення впливу один на одного безпосередньо та через вплив на роботу імунокомпетентних клітин. Так, виникненню дефіцитних станів у дітей з ЕРІ або РРІ з одночасними проявами алергічних захворювань сприяло використання жорстких елімінаційних дієт і поліпрагмазія, які посилювали дисбаланс імунологічних змін та сприяли розвитку РРІ.

Встановлено достовірно нижчий рівень метаболіту 25(OH)D₃ (32,37 (22,15; 40,02) нг/мл) у дітей з ЦМВІ при РРІ ($p < 0,05$), ніж у дітей з ЦМВ при ЕРІ (44,21 (34,22; 53,13) нг/мл), спостерігали кореляційний взаємозв'язок між рівнем антитіл класу IgG до ЦМВ і вмістом сироваткового заліза ($r = +0,50$; $p < 0,05$) та між рівнем антитіл класу IgG до ЦМВ і рівнем метаболіту 25(OH)D₃ ($r = +0,36$; $p < 0,05$).

Виявлена взаємозалежність між рівнем метаболіту 25(OH)D₃ та IgE (загальним) у сироватці крові у дітей з РРІ ($r=+0,43$; $p<0,05$). Діти з проявами алергії мали статистично достовірно більш низький рівень метаболіту 25(OH)D₃: 28,48 (23,61; 38,03) нг/мл проти 41,31 (38,46; 47,12) нг/мл у дітей без алергічних проявів ($p<0,05$).

Між рівнем IgE (загального) і феритином у сироватці крові у дітей з РРІ простежувалася взаємозалежність у випадку концентрації феритину вище нормативного ($r=+0,28$; $p<0,05$). Між рівнем феритину і метаболіту 25(OH)D₃ у сироватці крові у дітей з РРІ була виявлена пряма кореляційна взаємозалежність ($r=+0,34$; $p<0,05$).

Таким чином, дефіцит заліза та метаболіту 25(OH)D₃, які впливають на імунну відповідь, спонукають до активації ЦМВ інфекції. Пасивне тютюнопаління, активація ЦМВ, дефіцит заліза та метаболіту 25(OH)D₃ у сироватці крові у дітей з РРІ впливають на частоту формування IgE-незалежної алергії. Визначення та аналіз взаємодії чинників формування РРІ у дітей молодшого віку дозволяють удосконалити комплекс профілактичних заходів.

Для прогнозування схильності дітей раннього віку до РРІ побудований діагностичний алгоритм у вигляді бінарного дерева рішень, ієрархічної деревоподібної структури, який був адаптований в зручний для подальшого аналізу та експлуатації набір правил типу «Якщо – то». Створений алгоритм протестований за допомогою вибірки із 25 дітей групи РРІ та 25 дітей групи ЕРІ. Чутливість склала 92 %, специфічність – 88 %. На другому етапі дослідження були протестовані за допомогою створеного алгоритму визначення ризику розвитку РРІ 60 дітей. У 26 (43,33 %) дітей ризик розцінений як високий, у 34 (56,57 %) – як низький.

У дітей з групи високого ризику розвитку РРІ визначено рівень феритину, 25(OH)D₃, імунограму першого рівня, наявність та активність перебігу ЦМВ-інфекції; складено індивідуальні програми профілактики, в які були включені загальногігієнічні заходи (відмова батьків від паління, рекомендації щодо підтримки природного вигодовування, раціональне харчування, загартування); корекція, при потребі, дефіциту заліза і вітаміну D; лікування, при потребі, ЦМВ-інфекції.

Батьки 17 (65,4 %) дітей з високим ризиком розвитку РРІ дотримувались наших рекомендацій у повному обсязі (основна група), з 9 (34,6 %) родинами комплайенсу досягнути не вдалося (група порівняння). Батькам дітей з низьким ризиком розвитку РРІ були дані рекомендації загальногігієнічного характеру. Через 6 місяців спостереження визначено кількість епізодів ГРВІ та оцінено індекс резистентності малюків. У дітей основної групи, які пройшли курс профілактики, визначили збереження індексу резистентності (0,24 (0,17; 0,32)), який в 1,8 раза був нижчий ($p<0,05$), ніж у малюків, які не використовували профілактичні програми. В їхніх імунних реакціях відмічено статистично вірогідне зменшення показників

фагоцитарного індексу на 4,1%, зниження відносної кількості CD4+ на 7,7 %, абсолютної кількості CD4+ в 1,5 раза, зменшення імунорегуляторного коефіцієнта на 13,33% ($p < 0,05$).

При вивченні проблеми відмови від паління жінками-годувальницями був використаний тест Фагерстрема (Кваша О. О. та співавт., 2010) для визначення ступеня ніотинової залежності: встановлено у більшості 80,0 % матерів низький рівень ніотинової залежності і лише у 20,0 % годувальниць – середню ніотинову залежність. Жінок з високим рівнем ніотинової залежності не виявлено.

Для запобігання шкідливої звички з матерями-годувальницями проводили бесіди-роз'яснення шкідливості паління, але, на жаль, тільки 5 % з них відмовилась від паління після цього. Низька ефективність заходів рекомендаційного характеру, здійснених спеціалістами у медичних установах, також відмічена в літературі (Кваша О. О. та співавт., 2010).

Вивчення психологічних особливостей жінок, які палять, за допомогою «Теста-опитувальника рівня суб'єктивного контролю» Дж. Роттера (адаптованого Бажиним Е. Ф. та співавт., 1993), визначено статистично достовірну перевагу серед них осіб 60,0 % з низькими показниками рівня суб'єктивного контролю ($p < 0,05$); спостерігали у матерів-курців екстернальний тип реагування у 2,2 раза частіше ($p < 0,05$), ніж у матерів-годувальниць, які не палять.

Отже, в результаті дослідження визначено, що більшість жінок-годувальниць, які палять, потребували соціально-психологічної допомоги, при цьому корекційно-реабілітаційна стратегія повинна бути спрямована, по-перше, на усвідомлення жінками пріоритетності здоров'я в числі власних світоглядних установок, по-друге, на визнання ними саме особистої відповідальності за здоров'я і життя своєї дитини, що буде сприяти відмові від тютюнопаління.

ВИСНОВКИ

1. Кількість дітей з рекурентним перебігом респіраторних інфекцій складає 15-65 % у популяції. Методи профілактики РРІ ускладнюються поліетіологічністю, зводяться до стимуляції імунної системи та антибіотикотерапії і є малоефективними. В літературі недостатньо висвітлено значущість предикторів рекурентного перебігу респіраторних інфекцій, їх взаємозв'язок та можливості елімінації. Проте керованість цими процесами може позитивно впливати на імунну систему та сприятиме стабілізації здоров'я дітей раннього віку з рекурентним перебігом респіраторних інфекцій. Отже, вивчення взаємовпливу факторів ризику і розробка нового напрямку в прогнозуванні та попередженні цих захворювань є актуальними. У дисертації наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення актуальної наукової задачі педіатрії щодо удосконалення профілактичних заходів

респіраторних інфекцій у дітей раннього віку з урахуванням визначених клініко-анамнестичних, біохімічних, імунологічних особливостей та механізмів формування їх рекурентного перебігу.

2. За допомогою математичного метода бінарне дерево рішень за індивідуальною інформативністю встановлено пріоритетність факторів ризику формування рекурентного перебігу респіраторних інфекцій у дітей раннього віку: пасивне тютюнопаління дитини ($e=0,999$); наявність алергічних захворювань ($e=0,992$); раннє штучне вигодовування ($e=0,900$); інфікування ЦМВ ($e=0,821$); недостатній рівень вітаміну D ($e=0,618$); залізодефіцитні стани ($e=0,564$).

3. Показники імунної відповіді у дітей з РРІ в періоді ранньої реконвалесценції знаходились в межах референтних значень, проте в цих межах спостерігалось зниження фагоцитарного індексу до 72,0 (62,0; 81,0), посилення експресії рецепторів апоптозу (CD95+) до 31,0 (30,0; 34,0), збільшення у 2,55 раза вмісту субпопуляції IgG4 до 0,56 (0,27; 1,11) мг/мл порівняно з епізодично хворіючими дітьми ($p<0,05$).

4. У дітей з рекурентним перебігом респіраторних інфекцій в періоді ранньої реконвалесценції виявлено зниження в 1,9 раза рівня метаболіту 25(OH)D₃, порівняно з дітьми з епізодичними респіраторними інфекціями ($p<0,05$). Серед дітей з РРІ екстремальний дефіцит метаболіту 25(OH)D₃ встановлено у 6%, субклінічний – у 50% малюків (в групі ЕРІ – у 12% дітей) ($p<0,05$). Встановлено кореляційний взаємозв'язок між рівнем вітаміну D та активністю CD25+ ($r=+0,35$; $p<0,05$), CD95+ ($r=+0,32$; $p<0,05$), антитілами класу G до ЦМВ ($r=+0,36$; $p<0,05$). Визначено кореляційний взаємозв'язок рівня феритина зі змінами фагоцитарної активності нейтрофілів: індексом завершеності фагоцитозу ($r=+0,80$; $p<0,05$) та НСТ-тестом ($r=+0,88$; $p<0,05$); антитілами класу G до ЦМВ – ($r=+0,50$; $p<0,05$).

5. Заходи рекомендаційного характеру щодо відмови від паління були ефективними у 5 % матерів-годувальниць, які палять, що обумовлено їх психологічними особливостями: у 60% з них встановлені низькі показники рівня суб'єктивного контролю, у 2,2 раза частіше ($p<0,05$), ніж у матерів-годувальниць, які не палять, спостерігали екстернальний тип реагування. У дітей з РРІ за наявності пасивного тютюнопаління та штучного вигодовування у стані ранньої реконвалесценції зберігалися прозапальні зміни імунних реакцій за рахунок збільшення рівнів лейкоцитів на 15,6%, їх функціональної активності (НСТ-тест) на 35,5%, абсолютних значень CD8+ на 28,81%, CD16+ на 46,46%, CD19+ на 38,39%, CD95+ на 27,27%, відносної кількості CD95+ на 13,2%, ніж у малюків-пасивних курців, які вигодовувались молоком матерів-курців ($p<0,05$), незважаючи на підвищення в ньому до 0,31 (0,21; 0,49) пг/мл концентрації прозапального ІЛ-1 α , що в 1,5 раза вище, ніж у годувальниць без шкідливої звички тютюнопаління ($p<0,05$).

6. На основі математичної моделі (метод бінарного дерева рішень) створено алгоритм для визначення ризику розвитку рекурентного перебігу гострих респіраторних інфекцій у дітей раннього віку та індивідуальні заходи профілактики у них ГРЗ. Визначення групи високого ризику формування РРІ та використання індивідуальних заходів їх профілактики дозволило у 76,47 % ($p < 0,05$) дітей зберегти у 1,8 рази ($p < 0,05$) вищий індекс резистентності (0,24 (0,17; 0,32)).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для прогнозування ризику розвитку рекурентного перебігу респіраторних інфекцій у дітей раннього віку доцільно використовувати розроблений на основі математичного методу бінарне дерево рішень алгоритм, який має чутливість – 92% та специфічність – 88%.

2. У дітей раннього віку з високим ризиком розвитку рекурентного перебігу респіраторних інфекцій доцільно визначати: рівень 25(OH)D₃ у сироватці крові, сироваткового заліза і феритину; наявність активації хронічної ЦМВ-інфекції (імуноферментний аналіз – антиЦМВІgG, антиЦМВІgM у сироватці крові, полімеразно-ланцюгова реакція в сечі), що дозволить своєчасно провести профілактичні та лікувальні заходи.

3. При розробці заходів профілактики рекурентного перебігу респіраторних захворювань у дітей потрібно враховувати наявність пасивного тютюнопаління, яке має значний вплив на імунорегулюючу систему дитини, і у поєднанні з іншими факторами ризику РРІ призводить до дисбалансу імунних реакцій. Рекомендовано збереження природного вигодовування навіть при тютюнопалінні матері, оскільки воно дозволяє послабити негативний вплив пасивного тютюнопаління на імунну систему дитини.

4. При наявності тютюнопаління матері-годувальниці рекомендовано враховувати її індивідуально-типологічні особливості: достовірно нижчий рівень суб'єктивного контролю. З метою відмови від тютюнопаління потрібно рекомендувати психологічну реабілітацію у закладах первинної медико-санітарної допомоги. В процесі відмови від цієї шкідливої звички доцільно поряд з обмеженням кількості цигарок рекомендувати дотримуватись максимальних інтервалів між годуванням дитини та палінням.

ПЕРЕЛІК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Герасімчук Т. С. Особливості імунної відповіді у дітей молодшого віку з рекурентним перебігом респіраторних інфекцій на тлі алергії / Т. С. Герасімчук // Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики. – 2013. – № 3 (13). – С. 18–20.

2. Особливості імунної відповіді у дітей раннього віку з рекурентним перебігом респіраторних інфекцій / Л. М. Боярська, Т. С. Герасімчук, Ю. В. Котлова,

А. Г. Давидова // Запорж. мед. журн. – 2014. – № 4 (86). – С. 62–65. *(Здобувачем проведено відбір хворих, статистична обробка та аналіз отриманих даних, написання та оформлення статті).*

3. Иммунологические и биохимические изменения у детей раннего возраста, инфицированных цитомегаловирусом, с рекуррентным течением респираторных инфекций / Л. Н. Боярская, Т. С. Герасимчук, Ю. В. Котлова, А. Г. Давыдова // Запорж. мед. журн. – 2014. – № 4 (85). – С. 37–40. *(Здобувачеві належить ідея статті, проведено відбір хворих, статистична обробка та аналіз отриманих даних, написання та оформлення статті).*

4. Клініко-імунологічні особливості перебігу гострих респіраторних інфекцій у дітей раннього віку, інфікованих цитомегаловірусом / Л. М. Боярська, О. В. Усачова, Т. С. Герасімчук, Є. А. Сіліна, Т. М. Пахольчук, О. В. Конакова, В. О. Сліпко, В. А. Турлюн // Совр. педиатрия. – 2014. – № 1 (57). – С. 87–91. *(Здобувачем проведено відбір хворих, статистична обробка та аналіз отриманих даних).*

5. Боярська Л. М. Особливості імунних реакцій дітей, яких вигодовують матері-курці / Л. М. Боярська, Т. С. Герасімчук, Ю. В. Котлова // Вісник проблем біології і медицини. – 2015. – № 1 (117). – С. 96–98. *(Здобувачем проведено відбір хворих, статистична обробка та аналіз отриманих даних, написання та оформлення статті).*

6. Герасімчук Т. С. Проблема відмови від паління жінок-годувальниць та шляхи її вирішення / Т. С. Герасімчук, Ю. В. Котлова, Я. П. Дубініна // Scientific Journal «ScienceRise». – 2014. – № 2 (2). – С. 34–36. *(Здобувачеві належить ідея статті, проведено відбір хворих, статистична обробка та аналіз отриманих даних, написання та оформлення статті).*

7. Боярская Л. Н. Современные представления о рекуррентных респираторных инфекциях у детей раннего возраста : (обзор лит.) / Л. Н. Боярская, Ю. В. Котлова, Т. С. Герасимчук // Совр. педиатрия. – 2011. – № 6 (40). – С. 194–198. *(Здобувачем проведено аналіз сучасної літератури, написання та оформлення статті).*

8. Герасимчук Т. С. Использование искусственных иммунных систем для прогнозирования риска развития рекуррентных респираторных инфекций у детей раннего возраста / Т. С. Герасимчук, С. А. Зайцев, С. А. Субботин // Діагностика та лікування інфекційно опосередкованих соматичних захворювань у дітей : матеріали міжрегіон. наук.-практ. конф., м. Донецьк, 10-11 лют. 2011 р. – Донецьк, 2011. – С. 27–29. – С. 27–29. *(Здобувачем проведено відбір хворих, аналіз отриманих даних, написання та оформлення тез).*

9. Боярська Л. М. Вплив пасивного тютюнопаління на імунну систему дітей раннього віку / Л. М. Боярська, Ю. В. Котлова, Т. С. Герасімчук // Проблемні

питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією : матеріали міжрегіон. наук.-практ. конф. лікарів-педіатрів з міжнар. участю, м. Харків, 21 бер. 2014 р. – X., 2014. – С. 32–33. *(Здобувачем проведено відбір хворих, статистична обробка та аналіз отриманих даних, написання та оформлення тез).*

10. Iron and vitamin D deficiency as a cause of recurrent respiratory infections in babies / L. N. Boyarskaya, J. V. Kotlova, T. S. Gerasimchuk, A. G. Davydova // Allergy, Asthma & Immunophysiology: From Basic Science to Clinical Management : VI World, Asthma, Allergy & COPD Forum and XVIII Int. Congress on Immunorehabilitation and rehabilitation in Medicine, London (UK), April 27-30 / ed. R. Sepiashvili. – Bologna, 2013. – P. 113–114. *(Здобувачем проведено відбір хворих, статистична обробка та аналіз отриманих даних).*

11. Герасимчук Т. С. Дефицит железа и витамина Д как причина развития статуса «часто длительно болеющий ребенок» у детей раннего возраста / Т. С. Герасимчук Л. Н. Боярская, Ю. В. Котлова // Аллергология и иммунология. – 2013. – № 2. – С. 97. *(Здобувачем проведено відбір хворих, статистична обробка та аналіз отриманих даних, написання та оформлення тез).*

АНОТАЦІЯ

Герасимчук Т. С. Удосконалення профілактики респіраторних інфекцій у дітей раннього віку та прогнозування їх рекурентного перебігу. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія. – Запорізький державний медичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2016.

Дисертація присвячена удосконаленню профілактичних заходів щодо рекурентного перебігу респіраторних інфекцій у дітей раннього віку. Встановлено за індивідуальною інформативністю, визначеною методом бінарне дерево рішень, пріоритетність факторів ризику: пасивне тютюнопаління ($e=0,999$); алергічні захворювання ($e=0,992$); раннє штучне вигодовування ($e=0,900$); інфікування цитомегаловірусом ($e=0,821$); недостатній рівень вітаміну D ($e=0,618$); залізодефіцитні стани ($e=0,564$). Визначено кореляційні зв'язки між рівнем 25(OH)D3 і показниками клітинної ланки імунітету, між низьким рівнем феритину і фагоцитарними показниками. Виявлено психологічні особливості матерів-курців: низькі показники рівня суб'єктивного контролю. Доведено, що незважаючи на наявність в молоці матерів-курців збільшеного вмісту прозапального інтерлейкіна-1 α , доцільно збереження природного вигодовування. Створено алгоритм прогнозування рекурентного перебігу респіраторних інфекцій. Доведено, що профілактичні

заходи з корекцією факторів ризику дозволяють знизити частоту респіраторних інфекцій у дітей.

Ключові слова: респіраторні інфекції, діти, фактори ризику, прогнозування, профілактика.

АННОТАЦІЯ

Герасимчук Т. С. Совершенствование профилактики респираторных инфекций у детей раннего возраста и прогнозирование их рекуррентного течения. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.10 – педиатрия. – Запорожский государственный медицинский университет МЗ Украины, Запорожье, 2016.

Диссертационная работа посвящена усовершенствованию профилактики респираторных инфекций с рекуррентным течением у детей раннего возраста. С помощью математического метода бинарного дерева решений определены факторы риска рекуррентного течения респираторных инфекций, установлена их приоритетность по индивидуальной информативности признаков: пассивное табакокурение ребенка ($e=0,999$); наличие аллергических заболеваний ($e=0,992$); раннее искусственное вскармливание ($e=0,900$); инфицирование цитомегаловирусом ($e=0,821$); недостаточный уровень витамина D ($e=0,618$); железодефицитные состояния ($e=0,564$). Уточнены научные данные об особенностях иммунных реакций у детей раннего возраста с рекуррентным течением респираторных инфекций в периоде ранней реконвалесценции в виде снижения фагоцитарного индекса нейтрофилов на 8,3% ($p<0,05$), увеличения на 20,0% ($p<0,05$) экспрессии рецепторов апоптоза (CD95+), увеличения в 2,55 раза содержания субпопуляции IgG4.

Среди детей с рекуррентными респираторными инфекциями субклинический дефицит метаболита 25(OH)D₃ определен у 50% пациентов, экстремальный дефицит – у 6%. У детей с рекуррентным течением респираторных инфекций в периоде ранней реконвалесценции выявлено снижение уровня метаболита 25(OH)D₃ в 1,9 раза по сравнению с детьми с эпизодическими респираторными инфекциями ($p<0,05$). Установлена корреляционная взаимосвязь между уровнем витамина D и активностью CD25+ ($r=+0,35$; $p<0,05$), CD95+ ($r=+0,32$; $p<0,05$), концентрацией антител класса G к ЦМВ ($r=+0,36$; $p<0,05$).

У детей младшего возраста с аллергическими заболеваниями определены в 1,5 раза ниже уровень метаболита 25(OH)D₃ в сыворотке крови ($p<0,05$), чем у эпизодически болеющих сверстников. К снижению в 1,2 раза ($p<0,001$) показателей метаболита 25(OH)D₃ приводит пассивное курение у детей.

Определена корреляционная взаимосвязь между уровнем ферритина и изменениями фагоцитарной активности нейтрофилов: индексом завершенности фагоцитоза ($r = +0,80$; $p < 0,05$) и НСТ-тестом ($r = +0,88$; $p < 0,05$), антителами класса G к ЦМВ – ($r = +0,50$; $p < 0,05$).

У детей с рекуррентным течением респираторных инфекций в периоде ранней реконвалесценции при наличии пассивного курения и искусственного вскармливания наблюдали провоспалительные изменения иммунных реакций за счет увеличения уровней абсолютных значений CD8+ на 28,8 %, CD16+ на 46,5 %, CD19 + на 38,4 %, CD95 + на 27,3 %, относительного количества CD95+ на 13,2 % по сравнению с детьми-пассивными курильщиками, которые вскармливались молоком матерей-курильщиц ($p < 0,05$), несмотря на повышение в нем концентрации провоспалительного интерлейкина-1 α ($p < 0,05$). Подтверждены данные о целесообразности сохранения естественного вскармливания у детей-пассивных курильщиков даже при табакокурении кормящих матерей.

Меры рекомендательного характера по отказу от курения были эффективными у 5 % кормящих матерей-курильщиц. Установлены психологические особенности кормящих матерей, которые не могут отказаться от курения: 60 % из них имели низкие показатели уровня субъективного контроля ($p < 0,05$), у них в 2,2 раза чаще, чем среди матерей без вредной привычки, наблюдался экстернальный тип реагирования ($p < 0,05$).

На основе математической модели (метод бинарного дерева решений) создан алгоритм для определения риска развития респираторных инфекций с рекуррентным течением у детей раннего возраста. Использование индивидуальных программ профилактики позволило сохранить достаточный индекс резистентности у 76,5 % ($p < 0,05$) детей от 1 до 3 лет с высоким риском формирования рекуррентных респираторных инфекций.

Ключевые слова: респираторные инфекции, дети, факторы риска, прогнозирование, профилактика.

ABSTRACT

Gerasimchuk T.S. Improvement of respiratory infections prevention in young children and prognosis of their recurrent course. – Manuscript.

This Dissertation is prepared to defend the scientific degree of «Candidate of Medical Sciences» in speciality 14.01.10 – pediatrics. – Zaporizhzhya State Medical University of MPH of Ukraine, 2016.

The dissertation addresses measures taken to improve respiratory infections prevention in young children. A priority of controllable risk factors in regard to individual peculiarities were stated: secondhand smoke ($e = 0,999$), diagnosed allergies

($r=0,992$), early bottle-feeding ($r=0,900$), cytomegalovirus infection ($r=0,821$), low level of vitamin D₃ ($r=0,618$), sideropenic syndrome ($r=0,564$). The direct correlation between 25(OH)D₃ level and cellular immunity index, strong correlation between low level of ferritine and phagocytes indices were revealed. Psychological characteristics of smoking mothers were identified: low level of subjective control. It is proved that despite of the presence of high proinflammatory Interleukin-1 α in the milk of smoking mothers it is advisable to save breast feeding. On the grounds of this research results, the methods of respiratory infections recurrent course prognostication in young children are worked out. Individual prevention program allows to reduce the incidence of respiratory infections in young children.

Keywords: respiratory infections, young children, risk factors, prognosis, prophylaxis

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ГРІ	– гостра респіраторна інфекція
ДІ	– довірчий інтервал
ЕРІ	– епізодичні респіраторні інфекції
НСТ-тест	– тест відновлення нітросинього тетразолію
РРІ	– рекурентні респіраторні інфекції
ЦМВ	– цитомегаловірус
CD	– кластери диференціювання
<i>e</i>	– індивідуальна інформативність ознаки
Ig	– імуноглобулін
IL-1 α	– інтерлейкін 1-альфа
25(OH)D ₃	– 25-гідроксихолекальциферол

Підписано до друку 10.05.2016. Гарнітура Times New Roman
Папір друкарський. Формат 60×90 1/16. Умовн. друк. арк. 0,9.
Наклад – 100 прим. Замовлення № 6849.
Надруковано з оригінал-макету в типографії
Запорізького державного медичного університету
69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського 26