

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

На правах рукопису

ГЕРАСИМЧУК ТЕТЯНА СЕРГІЇВНА

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

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

14.01.10 – педіатрія

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата
медичних наук

Науковий керівник

Боярська Людмила Миколаївна

кандидат медичних наук, професор

Запоріжжя – 2016

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	5
ВСТУП.....	6
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	14
1.1. Сучасні погляди на проблему частої захворюваності дітей з інфекційною патологією органів дихання.....	14
1.2. Особливості імунних реакцій дітей раннього віку з рекурентним перебігом респіраторних захворювань.....	18
1.3. Дефіцит заліза і вітаміну D як фактори ризику виникнення рекурентного перебігу респіраторних інфекцій у дітей раннього віку.....	22
1.4. Роль цитомегаловірусної інфекції в формуванні рекурентного перебігу респіраторних захворювань.....	32
1.5. Пасивне тютюнопаління як фактор формування рекурентного перебігу респіраторних інфекцій у дітей раннього віку і шляхи зменшення його впливу.....	36
1.6. Алергічні реакції і схильність до рекурентних респіраторних інфекцій.....	43
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	46
2.1. Клінічна характеристика хворих	47
2.2. Методи дослідження.....	53
2.3. Методи статистичної обробки результатів дослідження.....	56
РОЗДІЛ 3. ПОРІВНЯННЯ ІМУННОЇ ВІДПОВІДІ ДІТЕЙ З РЕКУРЕНТНИМ ПЕРЕБІГОМ РЕСПІРАТОРНИХ ІНФЕКЦІЙ І ЕПІЗОДИЧНО ХВОРИЮЧИХ.....	59
РОЗДІЛ 4. ОСОБЛИВОСТІ ІМУННОЇ ВІДПОВІДІ ТА ПРЕДИКТОРИ ФОРМУВАННЯ РЕКУРЕНТНОГО ПЕРЕБІГУ РЕСПІРАТОРНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ У ДІТЕЙ РАННЬОГО ВІКУ ..	69

4.1 Оцінка рівня феритину та особливості впливу його змін на імунну відповідь дітей раннього віку з рекурентним перебігом респіраторних інфекцій.	69
4.2. Оцінка рівня вітаміну D та особливості його впливу на формування рецидивуючого перебігу респіраторних інфекцій у дітей раннього віку	71
4.3. Особливості впливу цитомегаловірусної інфекції на імунну відповідь у дітей раннього віку.....	75
4.4. Особливості імунної відповіді у дітей раннього віку з рекурентним перебігом респіраторних інфекцій, які мають алергічні захворювання	79
РОЗДІЛ 5. ВПЛИВ ПАСИВНОГО ТЮТЮНОПАЛІННЯ НА ФОРМУВАННЯ РЕКУРЕНТНОГО ПЕРЕБІГУ РЕСПІРАТОРНИХ ІНФЕКЦІЙ У ДІТЕЙ РАННЬОГО ВІКУ.....	83
5.1. Клінічні та лабораторні особливості дітей молодшого віку з рекурентним перебігом респіраторних інфекцій, батьки яких мають залежність від тютюнопаління.....	83
5.2. Оцінка рівня інтерлейкіна-1 α в жіночому молоці як прозапального фактора імунної відповіді.....	85
5.3. Вивчення впливу паління та природного вигодовування на імунну відповідь дітей раннього віку з рекурентними респіраторними інфекціями.....	86
5.4. Психологічні особливості жінок-годувальниць, які палять.....	90
РОЗДІЛ 6. ПРОГНОЗУВАННЯ ТА УДОСКОНАЛЕННЯ ПРОФІЛАКТИКИ РЕКУРЕНТНОГО ПЕРЕБІГУ РЕСПІРАТОРНИХ ІНФЕКЦІЙ У ДІТЕЙ РАННЬОГО ВІКУ.....	93
6.1. Визначення пріоритетності та синтез моделі прогнозування ризику та взаємовпливу предикторів	

формування рекурентного перебігу респіраторних захворювань у дітей раннього віку	93
6.2. Обґрунтування профілактичного комплексу заходів та оцінка його ефективності	100
РОЗДІЛ 7. АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ	
ДОСЛІДЖЕННЯ	106
ВИСНОВКИ	123
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	126
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	127

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ГРІ	– гостра респіраторна інфекція
ДІ	– довірчий інтервал
ЕРІ	– епізодичні респіраторні інфекції
ЗДА	– залізодефіцитна анемія
ІФА	– імуноферментний аналіз
ЛДЗ	– латентний дефіцит заліза
НСТ-тест	– тест відновлення нітросинього тетразолію
РРІ	– рекурентні респіраторні інфекції
ЦМВ	– цитомегаловірус
ЦМВІ	– цитомегаловірусна інфекція
ШОЕ	– швидкість осідання еритроцитів
CD	– кластери диференціювання
<i>e</i>	– індивідуальна інформативність ознаки
Ig	– імуноглобулін
IL-1 α	– інтерлейкін 1-альфа
25(OH)D ₃	– 25-гідроксихолекальциферол

ВСТУП

Актуальність теми

Проблема частих респіраторних захворювань у педіатрії залишається актуальною. У структурі загальної захворюваності серед дітей переважають хвороби органів дихання [8, 33, 55, 107]. У 2013 р. в Україні цей показник склав 1128,55 на 1000 дітей [18], в м. Запоріжжі – 1122,91 у 2013 р., 1204,29 у 2014 р. на 1000 дитячого населення [63]. 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 [1, 62, 77, 80]. 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 [62].

Часті респіраторні захворювання негативно впливають на фізичний і нервово-психічний розвиток дитини, її соціалізацію, супроводжуються порушенням становлення імунної системи, призводять до ускладнень, хронічних захворювань [3, 17, 43, 64, 114]. Всесвітня організація охорони здоров'я рекомендує звернути особливу увагу на розробку і впровадження у практику заходів профілактики гострих респіраторних інфекцій у дітей [24]. 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 [56].

Методи лікування і профілактики РРІ зводяться, в основному, до стимуляції або корекції імунної системи та антибіотикотерапії, проте вони є малоефективними [8, 51, 62]. Підхід педіатрів та імунологів до

призначення противірусних, імуномодельюючих препаратів, антибіотиків є неоднозначним, деякі спеціалісти вважають, що ці препарати застосовуються надміру [4, 7, 17, 26, 51].

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 [3].

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 [8, 43, 52]. 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 [39, 46, 28, 185].

Багатьом аспектам негативного впливу на здоров'я дітей пасивного тютюнопаління присвячені зарубіжні та вітчизняні дослідження [27, 119 – 122]. Однак психологічним особливостям матерів-курців присвячені поодинокі роботи [74, 170]. Літературні дані щодо цитокінового складу жіночого молока суперечливі [88, 120].

Пошук порушень в імунних реакціях дітей раннього віку групи РРІ, аналіз чинників, що 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-1α (IL-1α) 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.

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 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; 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. Херсон), 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 імунограми 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 симпозиумі 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 симпозиумі 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 симпозіумі 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.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1.Сучасні погляди на проблему частої захворюваності дітей з інфекційною патологією органів дихання

Респіраторні захворювання є значною проблемою в педіатрії. Незважаючи на прогрес у питаннях лікування та профілактики, вони продовжують займати лідируюче місце в структурі інфекційної патології дитячого населення в усьому світі [43]. Структуру загальної захворюваності серед дітей в Україні формують переважно хвороби органів дихання (48,6%). Вони також переважають у структурі первинної захворюваності дитячого населення (63,8%) [55].

Головною метою профілактики будь-якого захворювання є покращення якості життя хворого. Часті респіраторні захворювання чинять негативний вплив на фізичний і нервово-психічний розвиток дитини, супроводжуються порушенням становлення імунної системи, призводять до формування хронічної патології бронхів, ЛОР-органів, алергізації організму, порушення соціальної адаптації (замкнутість, дратівливість, відособленість та ін.), вимагають значних матеріальних витрат, завдаючи серйозного економічного збитку, що пов'язано, як безпосередньо з витратами на лікування, так і з втратою трудового часу батьків, супроводжуються напругою відносин між батьками [7, 75].

Останнім часом відзначається негативна тенденція гострих респіраторних інфекцій до затяжного перебігу, розвитку ускладнених форм, спостерігається збільшення контингенту дітей, які часто хворіють на гострі респіраторні інфекції [1, 65].

Для того, щоб підкреслити особливості перебігу респіраторних інфекцій, їх затяжний характер, використовується термін «часто і тривало хворіючі діти», запропонований А. А. Барановим і В. Ю. Альбіцьким (1986) [5].

На сьогодні загально визнаним є постулат про те, що «часто і тривало хворіючі діти» – не нозологічна форма і не діагноз, а наднозологічна група диспансерного спостереження, в яку включають дітей з більш високим, ніж у однолітків, рівнем захворюваності на ГРІ. При цьому в групу «часто і тривало хворіючі діти» слід відносити лише тих дітей, у яких повторні ГРІ виникають через тимчасові відхилення у механізмах захисту організму [54, 150]. Зарубіжні, а в останні роки й вітчизняні автори використовується термін «пацієнти з рекурентними (recurrence – повторний) респіраторними інфекціями» (РРІ) [7, 62, 43].

Визначення поняття рекурентні респіраторні інфекції на сьогодні залишається досить дискусійним, довільним і носить занадто загальний характер, без чіткого медичного консенсусу [43]. Критична кратність РРІ за рік і зараз викликає дискусії: на пострадянському просторі традиційно (за В.Ю. Альбицьким), до часто хворіючих у віці дітей від 1-го до трьох років відносять дітей, які хворіють на респіраторні інфекції 6 і більше разів на рік, у Великобританії до групи дітей з РРІ відносять пацієнтів, у яких ГРЗ повторюються протягом року більше 8 разів, а у Франції – більше 10 разів [5, 172].

Проте для діагностики РРІ оцінка частоти респіраторних інфекцій менш важлива, ніж інші характеристики перебігу захворювання: зміна загального стану здоров'я, тривалість і тяжкість основних симптомів, частота розвитку ускладнень, відповідь на стандартну симптоматичну терапію, необхідність призначення антибіотиків [65, 43]. Більше того, деякі автори вважають, що для формування повноцінної імунної відповіді одна дитина «мусить» перехворіти протягом року хоча б 1 раз, інша – 6-8 разів [8].

Згідно з даними американського імунолога E Richard Stiehm (2013), рецидивуючі інфекції – це інфекції, які є занадто численними, занадто важкими або занадто тривалими: дві та більше важкі інфекції за один рік, три та більше респіраторні інфекції (наприклад, синусит, отит, бронхіт) протягом одного року, або потреба в антибіотиках протягом двох

місяців/рік [171]. Важка/серйозна інфекція з лихоманкою протягом тижня або більше, відсутність відповіді на пероральний прийом антибіотиків і/або необхідність у парентеральному введенні антибіотиків, потреба у госпіталізації, а особливо інфекції з незвичайним збудником, ускладненнями. Причини цього стану численні і можуть бути згруповані в чотири категорії: "звичайна" дитина, дитина з atopічними хворобами, дитина з хронічним захворюванням і дитина з імунодефіцитом. [171, 150].

Для встановлення діагнозу РРІ у дітей пропонується визначення наявності хоча б одного з таких критеріїв:

- ≥ 6 респіраторних інфекцій на рік;
- ≥ 1 респіраторна інфекція на місяць із залученням верхніх дихальних шляхів за період з вересня по квітень;
- ≥ 3 респіраторні інфекції на рік із залученням нижніх дихальних шляхів [62, 43].

Група дітей з РРІ досить неоднорідна та гетерогенна. В цьому плані необхідно відрізнити хворих, які мають епізоди повторних вірусних інфекцій, від пацієнтів з хронічними захворювання ЛОР-органів, респіраторного тракту, аномаліями розвитку дихальних шляхів, вродженими або набутими імунними дисфункціями і т.д. [43, 62, 78, 89, 95, 146]. Діти з РРІ мають послаблений імунний захист, що обумовлює виникнення супутньої патології сечовивідної системи, дизбіозу кишківника та інших вогнищ запалення [7]. Принципово, що до групи РРІ відносять тих дітей, у яких часті ГРЗ виникають через транзиторні відхилення у захисних системах організму [9, 43, 62, 65]. Існує думка, що повторні респіраторні інфекції у дітей раннього віку можна розглядати як адаптивну реакцію організму дитини на дію несприятливих факторів навколишнього середовища та соціально-екологічних негараздів [43, 60, 62, 169].

Імунна система у більшості часто хворюючих на респіраторні інфекції дітей хоча і не має грубих первинних і набутих дефектів, але

характеризується високою напруженістю процесів імунного реагування, порушенням міжклітинної кооперації і недостатністю резервних можливостей. Такий стан імунної системи є фактором високого ризику розвитку ускладнень [2].

Існує чимало чинників, що сприяють розвитку рекурентного перебігу респіраторних інфекцій у дітей раннього віку, які можуть бути ендо- і екзогенними, різними за походженням і біологічною дією. До них належать преморбідні фонові стани дітей раннього віку (гіпотрофія, вітамінна, мікроелементна та білкова недостатність), перенесені захворювання (рахіт, анемія), забруднення довкілля, стресові ситуації в сім'ї та ін. За умови дії таких чинників у дитини з незрілими захисноприспосувальними механізмами (з боку клітинного і/або гуморального імунітету, а також неспецифічних чинників захисту) утворюється хибне коло: антигенна стимуляція імунної системи призводить не до підвищення імунітету, а до виснаження його резервів, потім до розвитку вторинних імунодефіцитних станів, що сприяє рецидиву патології та підвищенню захворюваності дітей [7].

Значною проблемою є лікування і профілактика РРІ. Більшість препаратів мають неспецифічну імунотропну дію, підсилюють активність як імуностимулюючих, так і імуносупресивних механізмів, що може викликати несприятливий ефект. Антибіотикотерапія може призвести до подальшого, вже ятрогенного, порушення імунної системи або через пряму імуносупресивну дію цієї терапії, або внаслідок усунення антигенної стимуляції, що захищає організм від реінфекції [4, 7]. На думку Бережного В.В. (2015) на тлі недостатності імунної системи дія антибіотиків, противірусних, протигрибкових та інших хіміотерапевтичних засобів малоефективна, оскільки ці лікарські препарати тільки пригнічують розмноження збудника захворювання, а кінцеве його виведення з організму є результатом діяльності факторів імунітету [7].

У дітей, схильних до частих респіраторних захворювань, відзначаються порушення соціальної адаптації, їх лікування вимагає значних матеріальних витрат, супроводжуються помірною або значною напругою відносин між батьками, дефіцитом уваги до інших членів сім'ї, в тому числі і до інших дітей [52, 65].

Таким чином, РРІ є проблемою, що має не тільки медичний, а й соціально-економічний аспект, що вимагає пошуку нових рішень реабілітаційних та профілактичних заходів.

1.2. Особливості імунних реакцій дітей раннього віку з рекурентним перебігом респіраторних захворювань

Експерти-імунологи вважають, що причина розвитку РРІ – особливості імунної відповіді на інфекцію, проте зміни імунного реагування не досягають ступеню імунодефіцита [8, 43, 65, 114].

Імунна система дітей з РРІ хоча і не має грубих первинних і набутих дефектів, але характеризується надмірною напруженістю процесів імунного реагування, порушенням міжклітинної кооперації та недостатністю резервних можливостей, що є результатом тривалого і масивного антигенного впливу на організм дитини [43].

Одним із чинників схильності розвитку вірусних і бактеріальних рецидивуючих респіраторних інфекцій є фізіологічний дефіцит IgG і IgA. У дітей раннього віку відзначається досить низький рівень інтерферонів та їх активності, незавершеність фагоцитозу, незважаючи на його високу активність. Однією з частих причин, що призводить до рецидивуючих респіраторних інфекцій, є порушення хемотаксичної активності нейтрофілів, дефіцит клітинного імунітету (зниження регуляторних популяцій CD4+, CD8+ їх проліферативна активність [7, 19, 49].

Вивчення показників імунної системи у дітей даної групи свідчить, що навіть у період клінічного благополуччя у них виявляються виразні

зміни в міжклітинній взаємодії в імунній системі, підвищується вміст прозапальних цитокінів (IL-2, IL-4), а також цитокінів, які беруть участь у хронізації процесів запалення (IL-6, IL-8), що супроводжується зниженням клітинної цитотоксичності, дизімуноглобулінемією, підвищенням рівня клітин, що експресують рецептори, які індукують апоптоз. Виявлено недостатність резервних можливостей інтерферогенезу, що пояснює збереження хронічного запалення в організмі, навіть за відсутності клінічних ознак ГРЗ [7].

Також досить поширеним фактором ризику розвитку РРІ у дітей вважається затримка дозрівання адаптивної імунної системи в постнатальному періоді: у ранньому віці НК-клітини відрізняються аномальною продукцією цитокінів; дендритні клітини не володіють достатньою здатністю до подання антигенів Т-клітинам; Т-клітини замість того, щоб перетворюватися на довгоживучі клітини пам'яті, піддаються апоптозу; тому протягом перших 2 років життя адаптивна імунна система дитини відрізняється переважанням активності Th 2-го типу за рахунок активної супресії Th1-ланки [42, 54].

Встановлено, що імунна відповідь на будь-який антиген включає індукцію не тільки ефektorних Т-клітин, які здійснюють елімінацію антигену, а й регуляторних Т-лімфоцитів, специфічних до антигену, що обмежують експансію ефektorних Т-лімфоцитів і імунну відповідь в цілому. Повторні інфекції не тільки підсилюють імунітет, поповнюючи пул Т-лімфоцитів пам'яті, але і підвищують супресорну активність CD4+[20, 42].

За даними різних авторів, у дітей з РРІ виявляються різноспрямовані зміни в імунній системі: порушення функціональної активності Т-лімфоцитів, зміна співвідношення хелпери/супресори, порушення в ланках фагоцитозу, дисгаммаглобулінемія та гіпогаммаглобулія (що не досягають ступеня, характерного для імунодефіцитів), зниження рівня секреторного Ig A, лізоциму і багатьох інших показників. Зазначені зміни не є стабільними порушеннями тих

чи інших компонентів імунної системи, що необхідно враховувати при виборі тактики імунокоригуючої терапії [56, 82].

На думку В. А. Булгакової (2014), РРІ можуть формувати вторинну імунну недостатність, коли змін в кількісному складі імунокомпетентних клітин при імунологічних дослідженнях не виявляється, а причина частотої захворюваності полягає у розвитку енергодефіцитних станів, які обумовлюють зниження функціональної активності імунокомпетентних клітин, що сприяє хронізації вірусно-бактеріальної інфекції [12].

Механізм розвитку вторинного імунодефіцитного стану при РРІ полягає в тому, що бактеріальні, вірусні, лікарські агенти, біологічні фактори впливають на клітини та органи імунної системи, змінюючи їх метаболічну активність, поверхневі рецептори, активуючи і пригнічуючи окремі субпопуляції імунокомпетентних клітин. Останні дослідження показали, що у дітей з РРІ навіть у період клінічного благополуччя і за відсутності ознак ГРЗ виявляються виразні зміни в міжклітинній взаємодії імунної системи: достовірно підвищується вміст прозапальних інтерлейкінів (ІЛ-2, ІЛ-4), в тому числі інтерлейкінів, що беруть участь у хронізації запалення (ІЛ-6, ІЛ-8) [7]. Це супроводжується зниженням клітинної цитотоксичності, дизімуноглобулінемією і підвищенням рівня клітин, що експресують рецептори, які індукують апоптоз. При цьому недостатня індукована продукція прозапальних цитокінів, що свідчить про виснаження резервних можливостей імунної системи організму дитини. Зниження кількості гранулоцитів, моноцитів, натуральних кілерів і макрофагів, які експресують молекули міжклітинної адгезії, а також зменшення кількості ендотеліальних клітин, що експресують міжклітинні молекули адгезії 1 типу і рецептори до вірусів, багато в чому пояснює підвищення чутливості дітей до повторних респіраторних вірусних інфекцій та схильність їх до розвитку бактеріальних ускладнень [65]. Недостатність резервних можливостей інтерферогенезу пояснює торпідність перебігу запалення в організмі дитини навіть при

відсутності клінічних ознак ГРЗ. При цьому, незважаючи на переважно первинну імунну відповідь у дітей раннього віку, у В-лімфоцитах вже здійснюється перемикавання ізотипу імуноглобулінів з Ig M на Ig G. Проте синтез антитіл Ig G2-і-ізотипів ще запізнюється, з чим пов'язують підвищену чутливість дітей цього віку до *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* та іншим інкапсульованих збудників, а також схильність до повторних інфекцій [38, 65].

Серед причин підвищеної захворюваності дітей раннього віку також дискутується роль превалювання хелперної спрямованості вектора імунної відповіді та переважання активності Т-хелперів типу 1 (Th1) над Т-хелперами типу 2 (Th2) [54]. При цьому висловлюється припущення про те, що перенесені у цей період ГРІ в онтогенетичному відношенні мають фізіологічне значення для дозрівання імунітету (своєрідне «тренування» імунітету), оскільки сприяють нормалізації співвідношення Th1/Th2 та переорієнтації первинної імунної відповіді на вторинну [54]. Саме недостатній ступінь захисту організму забезпечує ті умови, які необхідні для колонізації бактеріями, вірусами, грибами, а також атиповими збудниками слизових оболонок, шкіри, інших тканин і органів. Ця мікрофлора поглиблює і розширює дефект імунітету, індукує виділення з лейкоцитів цитокінів і формує синдром хронічної запальної реакції [54].

У дітей раннього віку відзначається досить низький рівень інтерферонів та їх активності, незавершеність фагоцитозу, незважаючи на його високу активність [82]. В умовах віруснообактеріальної інфекції складається парадоксальна і несприятлива для імунної системи ситуація, коли потрібний одночасний розвиток двох форм імунної відповіді: противірусного, пов'язаного з CD8 Т-лімфоцитами і секрецією протизапальних медіаторів, а також гуморального, що вимагає активації CD4 Т-хелперів 2 типу і присутності прозапальних цитокінів. Це призводить до гальмування обох форм імунної відповіді та пригнічення системи імунітету в цілому. При цьому вражається Т-клітинна ланка

імунітету, змінюється співвідношення хелпери/супресори, розвиваються порушення в системі інтерферонів і в результаті знижується імунологічна резистентність організму [82]. Адекватного відновлення параметрів імунної системи до моменту клінічного одужання у часто хворіючих дітей, на відміну від епізодично хворіючих дітей, не відбувається, що вказує на торпідність саногенетичних процесів та уповільнення елімінації збудників [69]. Проводячи паралель між частотою респіраторних захворювань і особливістю імунного реагування, імунодефіциту у даної групи дітей виявлено не було, однак, ряд авторів показали можливість формування функціональної нестабільності імунітету, що підвищує чутливість дітей до інфекцій [7, 8, 69]. Дозрівання імунної системи триває протягом усього дитячого віку, проте часті захворювання в поєднанні з іншими несприятливими чинниками у дітей призводять до зриву становлення імунітету, в результаті патологічний процес стає рецидивуючим, не піддається стандартним методам лікування [7].

Таким чином, тенденція до збільшення поширеності РРІ у дітей раннього віку визначає актуальність вивчення факторів ризику їх розвитку та необхідність розробки індивідуальних програм неспецифічної профілактики.

1.3. Дефіцит заліза і вітаміну D як фактори ризику виникнення рекурентного перебігу респіраторних інфекцій у дітей раннього віку

В переважній більшості часті ГРЗ у дітей обумовлені транзиторними ендогенними і/або екзогенними факторами ризику. При цьому серед ендогенних факторів ризику найбільш часто зустрічаються морфофункціональна незрілість, недоношеність, перинатальні порушення, пізній старт імунної відповіді, перенесені і/або персистуючі TORCH-інфекції [43, 52, 66, 77]. До екзогенних факторів належать несприятливі матеріально-побутові умови, низький рівень санітарної культури, пасивне

куріння, рання соціалізація, нераціональний режим дня, аліментарні дефіцити, раннє штучне вигодовування, невиправдане призначення антибіотиків, що призводить до збільшення кількості резистентних штамів мікроорганізмів, розвитку дисбіозу кішківника, що тягне за собою зниження імунологічної реактивності дитини [4, 17, 65, 46, 114]. В. В. Бережний (2015) вказує на наявність хибного кола частотої захворюваності дітей. У зв'язку з частою захворюваністю змінюється режим рухової активності дітей, вони рідше перебувають на свіжому повітрі, що сприяє виникненню фонових захворювань (рахіт, дистрофія, анемія та інші) і відставання у фізичному і психомоторному розвитку [7]. Ці фонові стани, насамперед, дефіцит вітаміну D, заліза, у свою чергу, є причиною порушень адаптивних захисно-приспосувальних механізмів, що призводить до імунодефіцитних станів і частих хвороб. Таким чином, порочне коло замикається [7].

Запальна й імунна відповідь потребує синтезу кількох мільярдів нових клітин і декількох сотень грамів білка в дуже короткі терміни. Для їх утворення необхідне різке збільшення використання вітамінів і мінералів. У дітей з РРІ така ситуація повторюється більше 4 разів на рік [30]. Достатнє надходження мікро- і макроелементів відповідно до потреб зростаючого дитячого організму є обов'язковою умовою для нормального розвитку і функціонування імунної системи, що дозволяє не тільки зберігати резистентність до інфекційних агентів, а й ефективно елімінувати збудник з організму [2].

Роль заліза в забезпеченні функції імунної системи дітей. Роль заліза у забезпеченні нормального функціонування імунної системи необхідно відзначити особливо. Відомо, що залізодефіцитні стани ведуть до різкого ослаблення імунітету [2, 39]. 25% дітей з залізодефіцитними станами віносяться до групи часто хворіючи на респіраторні захворювання [39] Існують численні дослідження, в яких доведено, що діти з дефіцитом заліза

частіше хворіють на ГРВІ, у них частіше розвиваються бактеріальні ускладнення [31, 132, 147, 156].

При цьому за даними ВООЗ 30-60% дітей на планеті страждає на анемії, велика частина яких належить до залізодефіцитних [21, 25, 39]. В Україні рівень дитячої захворюваності на залізодефіцитну анемію досить високий і спостерігається тенденція до збільшення її поширеності [39]. Існує точка зору, що до 25% раннього віку відчувають прихований дефіцит заліза, причому ці патологічні стани і захворювання зустрічаються не тільки в країнах, що розвиваються [10, 15, 31]. Американська академія педіатрії рекомендує проводити скринінг на анемію серед дітей у віці від 9 місяців до 5 років: саме в цей час найчастіше розвивається ЗДА [87]. З урахуванням того факту, що залізодефіцитні стани без анемії зустрічаються в 1,5-2 рази частіше, можна припустити, що понад 60% дітей раннього віку мають дефіцит заліза [15]. Підвищені потреби в залізі у дітей з прискореними темпами росту (недоношені, крупні діти, діти з лімфатичним типом конституції, діти другого півріччя і другого року життя), аліментарний дефіцит мікроелементу, гострі або загострення соматичних і інфекційних захворювань є найважливішими причинами виникнення анемії [15, 22, 25, 26, 39, 156]. Знання основних причин розвитку дефіциту заліза в організмі дозволяє виділити серед дітей групу підвищеного ризику розвитку сидеропенічних станів і своєчасно провести ефективні профілактичні заходи [15].

Існує три етапи збіднення організму залізом: прелатентний дефіцит заліза, латентний дефіцит заліза і залізодефіцитна анемія [21, 70]. Прелатентний дефіцит заліза – це ізольований тканьовий дефіцит, який характеризується тільки виснаженням запасів заліза у тканинах. При цьому рівень транспортного фонду заліза і гемоглобіну залишається в межах вікових нормативів. Латентний дефіцит заліза являє собою дефіцит заліза в тканинних депо і зменшення його транспортного фонду, але без зниження рівня гемоглобіну і розвитку анемії («анемія без анемії») [68]. ЛДЗ

діагностується на підставі не тільки суми біохімічних ознак, що визначають вміст заліза, але і сидеропенічного синдрому, який обумовлений трофічними порушеннями, що розвиваються внаслідок зниження активності залізовмісних ферментів (сукцинатдегідрогеназа, ксантиноксидаза та ін.) [22, 70]. Діагноз ЛДЗ підтверджується рівнем феритина сироватки менше 20 нг/мл. ЗДА – це патологічний стан, обумовлений зниженням вмісту гемоглобіну через дефіцит заліза в організмі. При цьому вважається, що анемія має місце, якщо рівень гемоглобіну нижче наступних величин: у дітей у віці від 6 місяців до 6 років – 110 г/л [58, 70]. На сьогодні одним з найбільш важливих критеріїв діагностики дефіциту заліза та контролю за ефективністю його профілактики та лікування осіб із залізодефіцитними станами вважають концентрацію феритину в сироватці крові, оскільки цей показник відображає кількість запасів заліза в організмі, і в першу чергу в кістковому мозку [71,72]. У нормі концентрація феритину в сироватці крові коливається в досить широких межах. Але якщо вона нижче 20 нг/мл, то має місце латентний, а нижче 12 нг/мл – виражений дефіцит заліза [72].

При нестачі заліза наполовину знижується кількість імунних клітин та їх функціональна активність [21]. Дистрофічні і атрофічні зміни епітелію травного каналу та дихальних шляхів можуть супроводжуватися зниженням продукції секреторного компонента імуноглобуліну А – головного чинника місцевого імунітету. Показано, що за відсутності заліза Іg А втрачає свою бактерицидну активність [21]. Дефіцит заліза в організмі призводить до зниження фагоцитарна діяльність нейтрофілів, порушення клітинного імунітету у зв'язку з тим, що іони заліза відіграють провідну роль у роботі механізмів, що регулюють функціональну активність Т-лімфоцитів [2]. Це може бути також однією з причин високої інфекційної захворюваності серед дітей з сидеропенією. За даними І. В. Баличевцевої (2011) близько 70% дітей, що часто хворіють,

страждають на сидеропенію. У них знижений як неспецифічний (лізоцим, пропердин і т.д.), так і специфічний імунітет [21]. Дефіцит заліза впливає на проліферацію та диференціювання В-, Th1-лімфоцитів. Навіть латентна сидеропенія спричиняє послаблення імунітету внаслідок зниження вмісту інтерлейкіну-1, інтерлейкіну-2, пригнічення продукції α -інтерферонів, зрушень в гуморальній ланці імунітету у вигляді змін рівня IgA, IgM та IgG, незавершеності фагоцитозу внаслідок зменшення активності мієлопероксидази [30, 39].

Залізо та імунітет тісно пов'язані, по-перше, тим, що багато з генів/білків, які відіграють ключову роль в гомеостазі заліза, регулюють потік заліза, так що бактерії не можуть використовувати його для росту, по-друге, клітини вродженої імунної системи (моноцити, макрофаги і клітини мікроглії) здатні ретельно контролювати потоки заліза опосередковано через ферропортін та гепцидин [40]. Гепцидин має виражену бактерицидну дію, є білком запалення, його рівень підвищується при інфекційних, запальних процесах, блокуючи вихід заліза в кров [40, 68, 152].

Як дефіцит, так і надлишок заліза небезпечні для організму дитини. Існують патології, де надлишок заліза негативно впливає на здатність клітин до імунної відповіді: призводить до дисфункції природних клітин-кілерів, порушення цитотоксичності нейтрофілів, змін у ставленні CD4+, CD8+ лімфоцитів [40].

На пацієнтах з гемохроматозом було показано, що надлишок заліза підвищує кількість і активність супресорних Т-клітин (CD8), знижує здатність до проліферації, кількість і активність Т-хелперів (CD4) з підвищенням співвідношення CD8/CD4, погіршує генерацію цитотоксичних Т-клітин і змінює секрецію імуноглобуліну [40].

Перевантаження залізом призводить до порушення функції системи комплементу (класичний або альтернативних типів). Збільшення запасів заліза в різних клінічних ситуаціях змінює імунорегуляторний баланс несприятливо, що може призвести до підвищення темпів зростання

інфекційних організмів, до ускладнення перебігу існуючих гострих і хронічних захворювань [40].

Біохімічним критерієм ЗДА є зниження рівня сироваткового заліза, сироваткового феритину. Феритин – розчинний у воді комплекс гідроокису заліза з білком апоферитином. Він знаходиться в клітинах печінки, селезінки, кісткового мозку і ретикулоцитах. Феритин є основним білком людини, що депонує залізо. Хоча в крові феритин присутній у невеликих кількостях, його концентрація в плазмі відображає запаси заліза в організмі [21, 70]. Визначення феритину в сироватці використовується для діагностики та моніторингу дефіциту або надлишку заліза, диференціальної діагностики анемії. Інші показники, такі як гемоглобін, сироваткове залізо, залізовв'язуюча здатність сироватки, коефіцієнт насичення трансферину та ін., менш чутливі, лабільні і тому недостатньо інформативні [21, 68, 72]. Проте потребує подальшого вивчення вплив дефіциту заліза на формування рекурентного перебігу респіраторних інфекцій у дітей раннього віку.

Особливості впливу вітаміну D на імунний статус дітей раннього віку з рекурентним перебігом респіраторних захворювань. Клінічні та експериментальні дослідження свідчать, що низька концентрація вітаміну D в сироватці крові підвищує ризик розвитку або погіршує перебіг ряду захворювань, обумовлених порушенням впливу вітаміну D на некласичні органи і тканини-мішені, розвиток яких до недавнього часу не пов'язували з порушенням статусу даного вітаміну [28, 96, 127, 130]. Епідеміологічні дослідження показують, що низький рівень вітаміну D може збільшити ризик або тяжкість респіраторних вірусних інфекцій. [28, 86, 157, 166, 177, 185]. S.Hansdottir et al. (2010) дійшли до висновку, що вітамін D зменшує запальну реакцію при вірусній інфекції в епітелії дихальних шляхів, не впливаючи на клірієнс вірусу [177]. Досліджуються механізми, за допомогою яких вітамін D₃ впливає на регуляцію роботи імунної системи (його вплив на дію цитокінів, синтез дефензинів і ендогенних антимікробних білків) [90, 109, 117, 127,

130,180]. Встановлено, що вітамін D має пряму противірусну дію особливо проти оболонкових вірусів [90]. В багатьох дослідженнях доведений чіткий зв'язок між рівнем вітаміну D в крові і частотою і важкістю перебігу таких хвороб, як бронхіальна астма, хронічна обструктивна хвороба легень, аутоімунні захворювання, онкопатологія [85, 117, 133, 134, 163, 167, 176, 178, 182, 184].

Індивідуальні рівні 25 (ОН) D досягають свого найнижчого рівня після зими, максимуму в кінці літа. Цікаво, що ці сезонні коливання нагадують описані сезонні коливання деяких респіраторних інфекцій [28]. Поряд з цим існують дослідження, в яких не виявлено зменшення кількості захворювань респіраторного тракту на тлі отримання вітаміну D [85, 118].

Термін «вітамін D» відноситься до двох речовин – вітаміну D₃, який синтезується в шкірі людини, і вітаміну D₂, який одержують з їжею. Обидва вони піддаються в організмі ряду ферментативних перетворень з утворенням активної форми – 1,25 D. Вітамін D₃ («холекальциферол») утворюється під дією УФВ-світла в клітинах шкіри (кератиноцитах) з 7-дегідрохолестерола, продукту розщеплення холестеролу [46]. Відомо про зниження в останні роки швидкості синтезу вітаміну D₃ в шкірі, причиною чого є зміна фізико-хімічних властивостей атмосфери під дією різних антропогенних факторів, що призводять до зміни спектру УФ-випромінювання в бік підвищення жорсткої короткохвильової її частини. Зміна УФ-спектру, з одного боку, призводить до ізомеризації превітаміна в біологічно інертні речовини, з іншого – під їх впливом руйнуються вже синтезований вітамін D [46].

Рівень синтезу вітаміну D в організмі дорослого здорової людини становить близько 0,3-1,0 мкг / добу. Кількість вітаміну D, синтезованого під дією сонячного світла залежить від різних факторів: довжини хвилі світла і кута падіння, кількості сонячних днів впродовж року, пігментації шкіри, рівня забруднення атмосфери [57].

Фермент 1-альфа-гідроксилази, що каталізує даний процес, був вперше виявлений в нирках, однак, нещодавно дослідники довели, що згаданий фермент виробляють і багато інших систем і тканини організму, в тому числі і клітини імунної системи [57]. Вітамін D модулює імунну систему тому, що має системну протимікробну дію, бере участь у перемиканні генів у робочий стан і навпаки практично у всіх тканинах людини [130]. «Змусивши» клітку синтезувати новий білок, вітамін D змінює її функцію. Здатність активувати гени в різних клітинах лежить в основі багатосторонньої фізіологічної дії вітаміну D. Фактично білок-рецептор вітаміну D відноситься до сімейства білків – ядерних рецепторів [78, 174].

Імовірно вітамін D регулює роботу не менше 1 тис. генів, які насамперед беруть участь у метаболізмі кальцію. Однак, за останні 20 років виявлено безліч інших генів, «керованих» вітаміном D, в тому числі тих, що грають ключову роль в системах захисту клітин від різних впливів [78, 67].

Більшість клітин імунної системи, таких, як Т-лімфоцити, моноцити, дендритні клітини мають специфічні рецептори 1,25 D [28]. Більшою мірою він впливає на мононуклеари, посилюючи окислювальні реакції в них, також збільшуючи рухливість нейтрофілів і стимулюючи фагоцитарну функцію [28]. Вітамін D модулює запальні реакції, послаблюючи дію IL-1 α [162].

Дослідження Т. Wang, В. і співав. (2010) показали, що імунні клітини, інкубовані з 1, 25 D, при контакті з патогенами вивільняють низькомолекулярні речовини (насамперед кателіцидин) - природні антибіотики широкого спектру дії – активні у відношенні багатьох бактерій, вірусів і грибів і *Mycobacterium tuberculosis* [110].

Клітини імунної системи можуть перетворювати 25(OH)D в активний 1,25(OH) D, що має важливе значення для антимікробної відповіді в макрофагах, а також для дозрівання дендритних клітин [65].

Було показано, що ключову роль у вродженому імунітеті вітаміну D відіграє шляхом підтримки локалізованого синтезу антибактеріального білка (кателіцидіна) після активації Toll-подібних рецепторів моноцитів [46]. Це дозволяє припустити, що вітамін D є ключовим фактором, який пов'язує вроджений і адаптивний імунітет, і функції цих імунних ланок можуть бути поставлена під загрозу в умовах недостатності вітаміну D [30, 131].

Вітамін 25(OH)D₃ являє собою метаболіт, який повинен визначатися в крові для оцінки загального статусу вітаміну D, оскільки він є основною формою зберігання вітаміну D в організмі людини [37]. Ця основна форма вітаміну D має лише помірну біологічну активність. Період напіврозпаду циркулюючого вітаміну 25(OH)D₃ становить 2-3 тижні. Понад 95% вітаміну 25(OH)D, вимірюваного в сироватці крові, є вітаміном 25(OH)D₃, тоді як вітамін 25(OH)D₂ досягає значущого рівня тільки у пацієнтів, що приймають добавки вітаміну D₂ [28].

На сьогодні дискутується питання референтних значень вітаміну 25(OH)D₃. Однак, більшість авторів пропонують наступні межі рівня останнього: оптимальний – 60-90 нг/мл, норма – >40 нг/мл, гіповітаміноз – 31-39 нг/мл, недостатність – 16-30 нг/мл, дефіцит – <15 нг/мл [29, 82, 90, 67].

Проте L. Cianferotti і С. Marcocci (2012) запропоновано дещо іншу шкалу оцінки концентрації 25-гідроксिवітаміну D [25(OH)D] в сироватці крові в залежності від забезпеченості організму вітаміном D. Згідно з цією шкалою рівень 25-гідроксिवітаміна D у сироватці крові вище 30 нг/л вважається достатнім, при рівні в межах 10-30 нг/л діагностують субклінічний дефіцит вітаміну D, при рівні 25-гідроксивітаміна D у сироватці крові нижче 10 нмоль/л – екстремальний дефіцит вітаміну D [37, 97].

В дослідженнях J. R. Sabetta et al. (2010) показано, що концентрації метаболіту вітаміна 25(OH)D₃ 38 нг/мл або більше були пов'язані зі дворазовим зниженням ризику розвитку гострих інфекцій дихальних шляхів і з помітним зменшенням тяжкості їх перебігу [166].

В організм людини вітамін D₂ надходить в відносно невеликих кількостях – не більше 20-30% від потреби. Тому навіть при повноцінній дієті потреба організму у вітаміні D не буде повністю забезпечена [86]. Виключно природне вигодування без адекватного впливу сонячного світла й отримання вітаміну D матір'ю-годувальницею також є фактором ризику виникнення дефіциту вітаміну D [46, 106]. Отримання дітьми раннього віку вітаміну D з продуктами невелике, тому що тільки деякі з них природним чином містять значні кількості вітаміну D, але вони не можуть використовуватися для дитячого харчування [29]. 1 млрд людей у всьому світі страждають від нестачі вітаміну D, і жодна вікова категорія або географічний регіон не мають проти нього імунітету, особливо уразливі діти раннього віку [28, 90, 179].

В останні роки іноземними дослідниками були виконані дослідження, які показали зв'язок між дефіцитом вітаміну D і більш високим рівнем респіраторних інфекцій, туберкульозу [86, 125, 127, 157, 161, 165, 185]. Проте результати рандомізованих контрольованих досліджень суперечливі [115, 181, 183]. Існують лише поодинокі роботи, в яких вивчалась наявність взаємозв'язка між недостатнім рівнем вітаміну D і схильністю до респіраторних інфекцій у дітей раннього віку. [86, 183].

Висунута гіпотеза, що епідемії грипу виникають внаслідок дефіциту вітаміну D [28]. В дослідженні M. Urashima (2010) показано, що вживання добавок вітаміну D₃ в зимовий період може призвести до зниження захворюваності на грип А [158].

Враховуючи антимікробні властивості вітаміну D в боротьбі з широким спектром мікроорганізмів ряд авторів пропонують використовувати його в якості синергічного агента традиційних антибіотиків для лікування інфекційних хвороб [96]. Є дані, що вітамін D стимулює вроджений імунітет, але при цьому гальмує надлишковий адаптивний імунітет, призводить до пригнічення проліферації Т-клітин [28, 108].

Потребує подальшого вивчення вплив гіповітамінозу D на імунні реакції дітей раннього віку з рекурентним перебігом респіраторних інфекцій.

1.4. Роль цитомегаловірусної інфекції в формуванні рекурентного перебігу респіраторних захворювань

В останні роки серед чинників, здатних збільшити ризик рекурентного перебігу респіраторних інфекцій, велике значення надається персистуючим інфекціям: цитомегаловірусній інфекції, вірусу простого герпесу, вірусу Епштейн-Барра [13, 53, 73, 75, 78 – 80, 107]. Дані патогени мають імунодепресивну дію і сприяють формуванню РРІ [14, 16]. За даними Є. І. Юліша і співав. (2015) у дітей, що часто і тривало хворіють на респіраторними інфекціями в 70% випадків має місце персистуюча герпесвірусна інфекція, і більш ніж у третини з них – ЦМВІ, причому при повторних епізодах респіраторних захворювань в 67% випадків спостерігається активація ЦМВІ [79].

При повторних ГРЗ поряд з інфікуванням новими мікроорганізмами відбувається активація латентних, персистуючих інфекцій вірусного генезу, що ускладнює перебіг основного захворювання, сприяє хронізації патологічного процесу, посилює порушення в імунній системі. Сьогодні серед дитячого населення найчастіше спостерігається активація герпесвірусної інфекції [17]. Хронічний перебіг герпесвірусних інфекцій сприяє формуванню вторинного імунодефіцитного стану з переважним ураженням В-клітинної ланки імунітету, що може призводити до приєднання бактеріальної, грибкової мікрофлори [78].

Є. І. Юліш (2013) пропонує розглядати імунні порушення, обумовлені герпесвірусними інфекціями, як визначальний фактор патогенезу рекурентних респіраторних захворювань у дітей з РРІ. Виражена стимуляція супресорно-цитотоксичної ланки Т-лімфоцитів

поряд з гіперіммуноглобулінемією свідчить про активацію цих ланок імунної системи у відповідь на персистенцію інфекційного агента [78]. Оскільки ланка природних кілерів є одним з основних при первинному контакті з вірусними інфекціями, то його недостатність, що досягає максимуму у дітей цієї категорії, може бути основним фактором підвищеної захворюваності на ГРІ [78].

У дітей 1-3 років частіше діагностують ЦМВІ [41, 107]. Значна частина населення планети інфікована ЦМВ від 70-98% [84]. ЦМВ-інфекція в перші роки життя дитини значно поширена в світі, у країнах, які розвиваються, вона досягає 42-55% [34]. Пік її виявлення припадає на другий-третій рік життя [16]. Ряд авторів вважають, що наявність повторних ГРЗ, особливо з бронхообструктивним синдромом у дітей раннього віку потребує виключення ЦМВІ [41, 73].

Французькі дослідники Grosjean J. і співавт. (2014) виявили, що інфікованість цитомегаловірусом практично здорових дітей раннього віку становить 21,7%, шпиталізованих досягає 51,9 % [139]. Р. Р. Клімова і співавт. (2013) визначили, що у часто хворіючих дітей ЦМВІ верифікується частіше, ніж у соматично здорових дітей [76].

Діти раннього віку, інфіковані ЦМВ можуть активно активно виділяти ЦМВ зі слиною і сечею протягом декількох місяців до декількох років. ЦМВ досить стійкий на вологих поверхнях, продуктах харчування, проте упродовж 10-20 хвилин інактивується при нагріванні до 56 °С, чутливий до повторного заморожування та відтавання, висушування [34, 105].

Уже в ранньому дитинстві вірус одного разу потрапивши в організм, за допомогою різних імунологічних механізмів, «вислизає» від елімінації. Після первинної імунної відповіді, вірус стає латентним, персистує головним чином у клітинах мієлоїдного ряду [78, 105].

Численні клінічні прояви захворювання зумовлені здатністю ЦМВ реплікуватися практично в усіх клітинах організму: лейкоцитах, тканинних макрофагах, моноцитах, ендотеліоцитах, епітеліальних та нервових

клітинах, фібробластах [34]. ЦМВ-інфекція у імунокомпромованих осіб викликає інвазивне захворювання практично будь-якого органу або тканини, пригнічує імунну відповідь, підвищуючи частоту і важкість перебігу інших вірусних, бактеріальних і грибкових інфекцій [35, 84, 102]. Для ЦМВІ характерний ранній дебют гострих респіраторних інфекцій, які часто мають перебіг з переважним ураженням нижніх відділів респіраторного тракту (обструктивний бронхит, в тому числі, рецидивний, пневмонія) [41].

Відомі 3 форми активної ЦМВ-інфекції: а) первинна інфекція, яка виникає, коли вірусом заражається ЦМВ-наївний господар; б) ендогенні інфекції у ЦМВ-серопозитивних індивідуумів внаслідок реактивації ЦМВ, і в) екзогенна реінфекція у раніше інфікованих осіб, які інфікувались іншим штамом [175].

Останні дані показують, що активна і латентна ЦМВ-інфекція супроводжується постійним збільшенням високодиференційованих, інтерферон-гамма-секретуючих ефекторних Т-клітин, інтерлейкіну-18. Ця безперервна активація імунної системи може потенційно сприяти розвитку хронічного запалення, стійких системних запальних реакцій [137]. Хоча проти цитомегаловірусу запускається сильна імунна відповідь, білки, що кодується вірусом, можуть заважати здатності господаря ефективно розпізнавати вірус, змінюють специфічні імунні реакції на користь вірусної реплікації [149].

Виявлено такі імуносупресивні механізми впливу ЦМВ інфекції: зниження експресії HLA, презентації антигенів, Т-клітинної проліферації, продукції IL-2, INF- γ , збільшення інгібіторів комплементу, експресії гомологів Fc рецепторів на поверхні заражених клітин, синтез власних рецепторів – гомологів FC (ці рецептори зв'язують циркулюючі Ig G), підвищення експресії рецептора PD-1, що викликає апоптоз активованих Т-літин та інші [149]. ЦМВ може змінювати імунний захист шляхом

блокування апоптозу [136], перепрограмує вроджені імунні реакції моноцитів [138].

Дослідженнями останніх років показані імуносупресивні властивості цитомегаловірусу, здатного індукувати пригнічення імунних функцій в результаті зниження функціональної активності Т-лімфоцитів, природних кілерів, макрофагів, продукції антитіл, інтерлейкінів, інтерферонів, активності цитотоксичності Т ефекторів [104].

А. К. Lidehäll, М. L. Engman (2013), виявили при збереженій функції CD8⁺ зниження функціональної активності CD4⁺ у дітей раннього віку, що, ймовірно, перешкоджає процесу гальмування реплікації ЦМВ [104].

Описана в клінічних дослідженнях у хворих з atopічним дерматитом кореляція між активацією ЦМВ і концентрацій TNF- α підтверджує взаємозв'язок активації ЦМВ і алергічної запальної реакції [175]. Цитомегаловіруси уникають імунної відповіді хазяїна, безпосередньо пригнічуючи як вроджений і адаптивний імунітет останнього, що робить його більш чутливим до інших інфекцій [84]. Поряд з цим, є дослідження, що демонструють реплікацію ЦМВ в зонах запалення при інших захворюваннях [175]. Існує думка, що прозапальні простагландини можуть стимулювати циклічний АМФ, який потім викликає вірусну реактивацію [175].

За даними L. Cicin-Sain, J. D. Brien (2012), «активована наявністю ЦМВ імунна система може швидше впоратися з іншими інфекціями», але ці ж дослідники дійшли висновку, що «велика кількість ЦМВ-специфічних Т-клітин у лімфатичних вузлах швидше за все порушує активацію інших клітин» [103].

Доведено, що віруси цитомегалії тривало персистують в організмі і при зниженні його реактивності можуть вражати всі органи, в першу чергу, серцево-судинної, травної, нервової та лімфоїдної систем [123]. При цьому, останнім часом, відзначається значне зростання частоти її поширеності [175]. Тривала персистенція збудника пов'язана з формуванням латентного інфекційного процесу, імунодефіцитного стану,

що в подальшому житті може стати одним із факторів частої інфекційної захворюваності [175, 123].

В дослідженнях А. Donos (2012) виявлено, що у дітей 1-5 років з РРІ, інфікованих ЦМВ у більшості випадків рівень CD3, CD4, CD20, CD8 був у межах вікової норми [107]. В дослідженнях О. В. Усачової (2012) показано: на фоні ЦМВІ має місце зрушення співвідношення субпопуляцій Т-лімфоцитів у бік цитотоксичних Т-лімфоцитів, це свідчить про підвищення активності Th1-лімфоцитів і може небезпечно впливати на стан природної толерантності організму [73]. У дітей, що часто хворіють на гострі респіраторні інфекції, кількість випадків виявлення ЦМВ статистично значимо більше, ніж у однолітків, що хворіють епізодично [76].

Механізми, за допомогою яких ЦМВ можуть пригнічувати імунний захист, дискутуються, як і методи лікування і профілактики вірус-індукованої імунопатології.

1.5. Пасивне тютюнопаління як фактор формування рекурентного перебігу респіраторних інфекцій у дітей раннього віку і шляхи зменшення його впливу

У результаті масштабного дослідження, проведеного більш ніж 40 років тому (1974), в якому було простежено респіраторне здоров'я 2205 немовлят, виявлена вірогідна кореляція між курінням батьків і частотою захворювання пневмонією, бронхітом [99]. Ці дані підтверджуються у більш пізніх дослідженнях, де вивчали побічні ефекти перед- і післяпологового паління батьків на здоров'я дітей і виявили чітку кореляцію між постнатальним впливом тютюнового диму і симптомами рецидивуючого бронхіту у дітей [71, 112, 135, 151]. Польські дослідники W. Jedrychowski, E. Flak (2007) показали, що постнатальний вплив тютюнопаління є більш сильним предиктором

розвитку повторних респіраторних захворювань, ніж пренатальний вплив [113].

У дослідженні R.C. Gualano et al. (2008) показано, що сигаретний дим має як прозапальний, так і імунодепресивний ефект [98]. На початку впливу компоненти диму, що потрапляють у макрофаги, епітеліальні клітини респіраторного тракту, стимулюють запальну реакцію [111]. У той же час сигаретний дим погіршує роботу вроджених механізмів захисту, які здійснюються за участю макрофагів, епітеліальних, дендритних клітин, природних кілерів, тим самим збільшуючи ризик розвитку, силу і тривалість інфекції [98]. Доведений зв'язок між пасивним тютюнопалінням і розвитком алергічної патології респіраторних шляхів [135, 151].

Залишається відкритим питання, чи є підвищений ризик інфекції, який спостерігається у курців, пов'язаним із сприйнятливістю до мікробних агентів, нездатністю ефективно елімінувати інфекційні агенти або з посиленням симптомів інфекції внаслідок неадекватної стимуляції прозапальної відповіді на мікробні агенти (у зв'язку зі зміною імунного гомеостазу) [112].

Вплив жіночого молока на захисні імунні механізми дітей.
Вигодовування виключно грудним молоком впродовж перших 6 місяців, продовженні грудного вигодовування протягом від 1 до 2 років життя або довше, визнається як нормативний стандарт для годування дітей раннього віку [88, 94, 187].

Багато матерів, що палять, відмовляються вигодовувати грудьми своїх малюків, вважаючи, що цим вони зменшують шкідливий вплив на дитину. Однак, в останні роки наводиться все більше доказів того, що діти матерів-курців, які знаходяться на штучному вигодовуванні, більше страждають від пасивного куріння в порівнянні з тими дітьми, яких матері-курці продовжують вигодовувати груддю, тому що у грудному молоці

знаходяться фактори, що захищають дитину від шкідливих впливів, в тому числі і тютюнового диму [92, 93].

Жіноче молоко – дуже складна рідина, що складається з безлічі компонентів і виконує безліч функцій, збільшує можливості немовляти виробляти адекватну імунну відповідь. Жіноче молоко містить широкий спектр чинників імунологічного захисту [88, 120, 128]. Основними типами імунних клітин, які містяться в ньому є фагоцити (в основному, макрофаги) (90% популяції клітин), Т-лімфоцити і В-лімфоцити (10% популяції клітин грудного молока). Ці клітини залишаються активними в шлунково-кишковому тракті дитини [189].

Імуноглобуліни жіночого молока представлені класами G, M і A, однак домінуючим є секреторний Ig A (SIg A). SIg A синтезується В-лімфоцитами в лімфоїдних тканинах молочної залози жінки і надходить у молоко [47]. Незадовго до кінця вагітності в молочну залозу мігрують імунокомпетентні В-клітини з лімфоїдних утворень кішківника, дихальних шляхів та іншої локалізації. Секреторний імуноглобулін А резистентний до низького рН і протеолітичних ферментів і залишається активним у шлунково-кишковому тракті дитини, покриваючи його стінки захисним шаром [47].

Імуноглобуліни, які надходять з грудним молоком до дитини, специфічні до патогенів дитини. Це відбувається тому, що кожного разу, коли мати контактує з дитиною, вона вдихає і/або проковтує бактерії та інші патогенні мікроорганізми (які знаходяться на шкірі дитини, у фекаліях і т.д.) [47]. Ці патогени активують В-лімфоцити, які знаходяться в лімфовузлах кишково-асоційованої і бронхіальної-асоційованої лімфоїдної тканини матері. Частина цих активованих лімфоцитів мігрують у молочну залозу і виробляють секреторний імуноглобулін А, що надходить через грудне молоко до дитини. Таким чином, з кожним прикладанням до грудей дитина отримує антитіла, специфічні саме тим патогенним мікроорганізмам, впливу яких зазнають дитина і його мати [164].

Антимікробний захист широкого спектру забезпечують ферменти лізоцим і лактоферин. Лактоферин становить від 10% до 15% всієї білкової складової жіночого молока [47]. На другому році лактації концентрації лізоциму, лактоферину, загального і секреторного імуноглобуліну А вище, ніж на першому році лактації [47].

У жіночому молоці виявлено близько 600 видів бактерій. Серед них біфідобактерії декількох видів (*B. breve*, *B. adolescentis*, *B. longum*, *B. bifidum*, *B. dentium*) корисні лактобактерії, які заселяють кишківник дитини і позитивно впливають на його імунний статус [142]. Макрофаги жіночого молока продукують практично весь спектр інтерлейкінів, що мають великий потенціал впливу на імунну систему [88]. Їхня роль ще недостатньо вивчена [140].

Деякі автори вважають, що жіноче молоко не тільки забезпечує пасивний захист, але також може безпосередньо модулювати імунологічний розвиток дитини (у тому числі, внаслідок впливу інтерлейкінів) [124].

IL-1 α – медіатор доімунного запалення. В еволюційному плані IL-1 вважається одним з найдавніших факторів, що забезпечують реалізацію захисту організму при різноманітних пошкоджуючих впливах [82]. Основним джерелом продукції IL-1 є фагоцитуючі мононуклеари різної тканинної локалізації: макрофаги і моноцити периферичної крові та перитонеального ексудату, купферовські клітини печінки, клітини Лангерганса в епідермісі, клітини мікроглії нервової тканини. Активними продуцентами IL-1 є також ендотеліоцити. Крім того, здатністю секретувати даний цитокін володіють Т-лімфоцити і В-лімфоцити, фібробласти, кератиноцити, нейтрофіли [82]. Стимуляторами його синтезу є різноманітні індуктори запалення (ендотоксин грамнегативних бактерій, грампозитивні бактерії, стимулятори фагоцитозу, віруси, імунні комплекси, УФ-опромінення) [82].

IL-1 α має виражену імуностимулюючу дію, пов'язану зі збільшенням функціональної активності лімфоцитів і нейтрофільних лейкоцитів, а також володіє системною дією для приведення у відповідність запаленню метаболізму і регуляції, насамперед, імунного захисту. До системних ефектів IL-1 α відноситься також продукція печінкою білків гострої фази запалення: С-реактивного білка, амілоїду А, фібриногену, тобто ексудативну фазу запалення гранулоцити в значній мірі забезпечують за рахунок IL-1 α . Доведено, що у фізіологічних умовах IL-1 α здатний підвищувати активність Th1-клітин-хелперів, визначаючи гіперреактивність імунної відповіді [82].

Після виділення клітинами-продуцентами IL-1 α , як і інші цитокіни має короткий період напіввиведення з кровотоку. До 50% циркулюючих цитокінів інтерналізуються протягом 30 хвилин. Виведення катаболізованих цитокінів з організму здійснюється печінкою і нирками. Рівновага між продукцією, експресією та інгібіцією синтезу білків сімейства IL-1 відіграє одну з ключових ролей у розвитку, регуляції і результаті запального процесу [82]. Встановлено, що рівень прозапального цитокіну IL-1 α в сироватці крові дорослих курців підвищений у порівнянні з тими, які не палять [188]. Подальші його дослідження показали, що IL-1 α секретується макрофагами молока. Цей факт був підтверджений С. Munoz (1990), який визначив, що IL-1 α знаходився у великих концентраціях у всіх пробах молозива [111]. У дослідженні V. Zanardo, S. Nicolussi (2005) виявлено, що концентрація IL-1 α була значно скорочена у молозиві матерів – курців порівняно з матерями, які не палять [116].

У дослідженнях A. Szlagatys-Sidorkiewicz та співавт. (2012), навпаки, було показано: у порівнянні з жінками, які не палять, для жінок-курців характерно значно вищий рівень IL-1 α в грудному молоці, в той же час ніяких відмінностей відносно IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10 і TNF- α не спостерігалось [101]. Дослідження останніх років виявили, що жіноче молоко в цілому має

значну протизапальну, і містить компоненти, які пригнічують TLR сигнальні шляхи [189]

Імунотоксичність тютюнового диму не викликає сумніву. Однак, вплив паління на імунологічні функції грудних залоз матерів-годувальниць, які палять, вивчені недостатньо. Існують дослідження, які свідчать про те, що паління батьків призводить до анемії у дітей раннього віку [159, 173]. Результати іншого дослідження показують, що анемія у дітей у віці до 35 місяців прямо корелює з пасивним курінням обох батьків незалежно від віку дитини, статі, порядку народження, годування грудьми, стану харчування, віку матері при народженні дитини, освіти та добробуту, санітарно-гігієнічних та інших факторів [119]. М. Chelchowska та співав. (2008) обстежили новонароджених, що мали матерів-курців та довели, що дефіцит заліза у них пов'язаний з недостатнім синтезом прогепсидину. Відомо, що прогепсидин є центральним медіатором метаболізму заліза: регулює всмоктування заліза в кишківнику, вивільнення заліза із макрофагів, і проходження заліза через плаценту [40].

Дослідженнями останніх років показано, що існує зв'язок між тютюнопалінням, у тому числі пасивним і матерів-годувальниць і зниженням рівня вітаміна D, кальцію, підвищенням рівня паратгормону, лужної фосфатази [122]. Vanhosseini et al. (2013) висловлена гіпотеза щодо протективного впливу вітаміна D при палінні [122].

В дослідженні W. Karmaus та співавт. (2008), С. Dogaru та співавт. (2012), доведено протективний вплив жіночого молока на ризик РРІ, бронхіальної астми у дітей матерів-курців [91, 144]. Вплив пасивного паління на імунні реакції дітей раннього віку, формування дефіцитних станів потребує подальшого вивчення, як і проблема відмови батьків від паління.

Проблема відмови батьків від паління та шляхи її вирішення.
Україну відносять до країн з високою розповсюдженістю паління. За двадцятирічний період поширеність паління серед міських жінок

працездатного віку зросла від 5 до 20% [27], 26% британських жінок палять під час вагітності [153]. Дослідження свідчать, що більшість (65%) дорослих курців хотіли б позбавитись цієї звички і намагались зробити це не один раз [27]. Розвиток залежності від нікотину, низька мотивація – головні перешкоди при відмові від паління [129]. Формування мотивації – необхідна складова відмови від паління. Велике значення мають поради медиків, їх інформованість стосовно здоров'я пацієнта і/або членів його сім'ї дозволяє персонізувати рекомендації щодо відмови від паління [27, 121, 129].

У 2013 році Всесвітня асамблея охорони здоров'я прийняла Глобальний план дій ВООЗ з профілактики неінфекційних захворювань та боротьби з ними на 2013-2020 роки, в якому скорочення вживання тютюну визначено в якості одного з найважливіших. ефективних елементів [48]. Підкреслюється: припинення паління – не тільки питання профілактики, його необхідно розглядати як одне із призначень пацієнту при лікуванні будь-яких захворювань та реабілітації [186]. При проведенні роботи щодо мотивації курців до відмови від паління, особливу увагу необхідно приділяти вагітним жінкам і жінкам, що мають наміри завагітніти; а також особам, у сім'ях яких є новонароджені і маленькі діти [153]. Відомо, що ефективність консультацій медиків, щодо відмови від паління низька [27, 174]. Вагітні жінки, які палять мають психологічні особливості: їм притаманні більш високі рівні сприйняття стресу, депресії, невротичні реакції [129,154]. В той же час доведено, що під час періоду грудного вигодовування жінки мають більш високу мотивацію до відмови від шкідливих звичок [27, 143].

Причини низької мотивації відмови від тютюнопаління матерів-годувальниць потребують подальшого вивчення.

1.6. Алергічні реакції і схильність до рекурентних респіраторних інфекцій

Респіраторні інфекції є найважливішим тригером, що запускає загострення і важкий перебіг алергічного процесу у дітей раннього віку [62]. Це обумовлено такими патогенетичними аспектами: віруси, по-перше, впливають на незрілу систему імунітету, сприяючи активації Th2-лімфоцитів і пригніченню клона Th1-лімфоцитів, подавляють супресорну функцію T-лімфоцитів, що стимулює проліферацію В-лімфоцитів і плазмоцитів, відповідальних за синтез Ig E, по-друге, підвищують проникливість слизової оболонки дихальних шляхів, що призводить до зниження її бар'єрної функції і відкриває доступ подразника до іритантних рецепторів підслизового шару, викликають деструкцію клітин епітелію слизової оболонки бронхів, що сприяє розвитку гіперреактивності бронхів; по-третє, сприяють сенсibiliзації організму до неінфекційних алергенів: посилюється синтез Ig E внаслідок пригнічення системи γ -інтерферона; знижена продукція Ig G, що може привести до формування менш тривалого імунного захисту і, як наслідок, збільшити респіраторну захворюваність [43]. Рецидивуючі вірусні та бактеріальні інфекції впливають на імунологічну реактивність дітей з алергічною патологією за допомогою гальмування апоптозу, що може порушувати функціонування цитотоксичних T-лімфоцитів CD8 + і NK-клітин, T-лімфоцитів-хелперів 1-го типу, сприяючи дисбалансу T-хелперної субпопуляції лімфоцитів при atopії [149]. Формується порочне коло: з одного боку, основну масу часто хворюючих дітей складають діти з алергічною патологією, з іншого — обтяження патологічних процесів алергією призводить до хронізації основного захворювання та ускладнює типові імунологічні реакції [11, 69, 83, 149].

За даними А. М. Земскова (2008) у хворих з atopією тестується лейко- і моноцитоз, еозинофілія, накопичення зрілих гранулоцитів, дефіцит CD3-клітин, їх регуляторних субпопуляцій, збільшення концентрації IL-8,

сіалових кислот з потенцюванням кисневого метаболізму нейтрофілів, зменшенням фагоцитарного показника і фагоцитарного числа, прозапального ІЛ-4 [29]. Однак більшість клінічних проявів у дітей раннього віку мають, ймовірно, характер «неалергічної гіперчутливості», коли імунологічні механізми не можуть бути доведені [45]. В той же час перше маніфестація atopії може проявитися у ранньому дитячому віці, і тільки потім, пізніше можуть визначатися ІgЕ антитіла [45].

У разі приєднання до основного захворювання алергічних проявів визначається додаткове зниження концентрації гемоглобіну, накопичення палочкоядерних клітин з характерними змінами складових імунного статусу –лімфоцитами з кластерами диференціювання – CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD19+, Іg А, Іg М, Іg G, збільшення фагоцитарного числа, НСТспонтанного, ІЛ-4, ІЛ-8 [150]. Цей дисбаланс ланок імунної системи також може обумовити рекурентний перебіг респіраторних інфекцій.

Аналіз сучасної літератури показав, що більшість авторів визначає проблему дітей, схильних до РРІ актуальною, що потребує подальшого поглибленого вивчення, відзначають складність у її вирішенні, яка пов'язана з тим, що механізм формування рекурентного перебігу респіраторних уражень є багатофакторним [7, 8, 14, 26, 52,65, 81, 100]. У вивчених працях досліджені різні фактори, що, вірогідно, мають вплив на формування у дітей раннього віку рекурентної респіраторної захворюваності, її тривалості, тяжкості перебігу, розвитку ускладнень. Обговорені різні аспекти цієї проблеми – імунологічні, мікробіологічні, фізіологічні, інфекційні, соціально-гігієнічні [7, 52, 54, 77, 80].

Проте, у науковій літературі недостатньо висвітлена значущість окремих факторів впливу, не вивчений їхній взаємозв'язок і взаємовплив. Не вирішене питання: наявність дефіцитних станів у дітей це причина чи наслідок РРІ. Недостатньо праць, які висвітлюють питання комбінованого впливу предикторів розвитку РРІ на імунний статус цієї групи дітей.

Існують лише поодинокі роботи з вивчення процесів обміну заліза при частих запальних процесах, вітаміну D як фактора, що відіграє значну роль в імунній відповіді, впливу пасивного тютюнопаління на імунний статус дітей раннього віку [28, 39, 71, 108].

Таким чином, пошук порушень в імунному статусі дітей раннього віку групи РРІ, аналіз факторів, що їх викликають, можуть надати додаткову інформацію про механізми розвитку рекурентного перебігу респіраторних інфекцій, і сприятимуть прогнозуванню розвитку цих станів і удосконаленню їх профілактики.

Матеріали даного розділу наведені у наступних друкованих працях:

1. 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.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Робота виконана на кафедрі дитячих хвороб факультету післядипломної освіти Запорізького державного медичного університету, в інфекційно-боксованому відділенні дітей раннього віку комунальної установи «Запорізька міська дитяча багатопрофільна лікарня №5» (головний лікар – Токар О. І., завідувач відділенням – Сліпко В. О.). Визначення імунологічних маркерів проводили у Навчальному медико-лабораторному центрі Запорізького державного медичного університету (завідувач – д.мед.н., проф. Абрамов А. В.), клініко-імунологічній лабораторії 1-ої міської дитячої лікарні (головний лікар – Ліхачева В. І., завідувача лабораторією – Волкова Т. Д.; свідоцтво про атестацію вимірювальної лабораторії № 001737 від 21.09.2010 р.), лабораторії ТОВ «ДІАСЕРВІС» м. Запоріжжя (директор – Нетяга М. Г.; свідоцтво про атестацію вимірювальної лабораторії № М97-12 від 21.12.2012 р.), лабораторії «Брайт-Біо» (директор – Романько В. А.; ліцензія МОЗ України на здійснення медичної практики серія АВ № 526132 від 26.02.2010; свідоцтво МОЗ України про атестацію вимірювальної лабораторії № 002618 від 23.05.2012 р.).

Дослідження проводили з урахуванням основних положень ICH GCP та принципів Гельсінської декларації з біомедичних досліджень із дотриманням етичних принципів та рекомендацій щодо залучення людей як суб'єктів, викладених у Белмонтській доповіді, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицини та у законодавстві України. Дизайн досліджень передбачав дотримання принципів конфіденційності та поваги особистості дитини як особи, нездатної до самозахисту, концепцію інформованої згоди, врахування переваг користі над ризиком шкоди та інших етичних принципів стосовно людей, які виступають суб'єктами досліджень.

Отримано висновок комісії з етики та біоетики Запорізького державного медичного університету (протокол № 4 від 22.05.2014) про те, що робота виконана відповідно до статусу Української асоціації з біоетики.

Від батьків усіх дітей, які брали участь в дослідженні, було отримано інформовану згоду в письмовому вигляді на проведення всіх досліджень.

2.1. Клінічна характеристика хворих

З метою оцінки та аналізу впливу соціально-гігієнічних, медико-біологічних факторів на розвиток рекурентного перебігу респіраторної патології, визначення їхнього пріоритету ретроспективно був проведений суцільний вибір історій хвороб та амбулаторних карт розвитку 364 дітей, які перебували на лікуванні в інфекційно-боксованому відділенні раннього віку комунальної установи «Запорізька міська дитяча багатопрофільна лікарня №5» з 30.09.08 р. по 01.02.14 р. Критерії включення у дослідження: наявність респіраторного захворювання, вік від 1 до 3 років.

В подальшому із суцільної вибірки дітей за критеріями виключення вилучені пацієнти з вадами розвитку, спадковими захворюваннями, аденоїдними вегетаціями, діти з первинними імунodefіцитами, діти з екстремальною масою тіла при народженні, діти, батьки яких не дали інформовану згоду в письмовому вигляді на проведення досліджень.

Всього було відібрано 344 дитини. У процесі обробки інформації в усіх дітей реєстрували сумарне число епізодів гострої респіраторної патології інфекційного генезу для подальшого розподілу на основну групу та групу порівняння. До основної групи увійшли 149 пацієнтів з рекурентними респіраторними інфекціями (РРІ), до групи порівняння – 195 дітей з епізодичними респіраторними інфекціями (ЕРІ) (табл. 2.1). Формування основної групи проводили на основі класифікації В. Ю. Альбіцького та наявності бактеріальних ускладнень [5].

У процесі обробки інформації в усіх дітей реєстрували індекс частоти респіраторних інфекцій (індекс резистентності), який розраховували за формулою: індекс резистентності = кількість ГРІ, які перенесла дитина/число місяців спостереження. Резистентність дитини за цим індексом і частотою захворювань оцінювалась наступним чином:

- хороша – кратність ГРІ 0-3 рази на рік ($0 \leq Jr < 0,32$);
- знижена – кратність ГРІ 4-5 разів на рік ($0,33 \leq Jr < 0,5$);
- низька – кратність ГРІ 6-7 разів на рік ($0,5 \leq Jr < 0,67$);
- дуже низька – кратність ГРІ 8 і більше разів протягом року ($Jr \geq 0,67$).

Таблиця 2.1

Критерії розподілу дітей на групи в дослідженні

Критерії розподілу	Основна група (n=124)	Група порівняння (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
Індекс резистентності (Jr)	$0,33 \leq Jr < 0,67$	$0 \leq Jr < 0,32$

Враховувалися наступні нозологічні форми (згідно МКХ-X): інфекції верхніх дихальних шляхів включали в себе гострий риніт, гострий риносинусит, фарингіт/тонзиліт і ларингіт. Інфекції нижніх дихальних шляхів включали трахеїт, гострий бронхіт, бронхіоліт та пневмонію [44].

Таким чином, дитину відносили до групи РРІ, якщо вона перенесла протягом року 6 і більше гострих респіраторних захворювань або якщо її індекс резистентності (PI) становив 0,33 і вище і/або якщо тричі і більше

були зафіксовані інфекції нижніх дихальних шляхів, бактеріальні ускладнення.

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

Спектр нозологічних одиниць у виборці наведений в таблиці 2.2.

Таблиця 2.2

Кількість нозологічних одиниць на одну дитину за рік

Нозологічні одиниці	Основна група (n=124)	Група порівняння (n=110)
Пневмонія	0,35*	0,19
Гострий обструктивний бронхіт	1,1*	0,49
Гострий простий бронхіт	1,48*	0,68
Гострий стенозуючий ларинготрахеїт	1,09*	0,55
ГРЗ	3,53*	1,96
Всього	7,9*	4,1

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

Таким чином, у дітей основної групи переважали респіраторні хвороби як по частоті, так і по важкості перебігу.

Дизайн дослідження (рис. 2.1) на першому етапі передбачав клініко-лабораторне обстеження дітей з вивченням стану імунної системи, біохімічних показників обміну заліза, рівнів метаболіту вітаміну D ($25(\text{OH})\text{D}_3$), концентрації прозапального цитокіну IL-1 α у молоці матерів-годувальниць, визначення інфікованості цитомегаловірусом та активності цитомегаловірусної інфекції. На підставі співставлення анамнестичних даних 124 пацієнтів групи спостереження з рекурентним перебігом

респіраторних інфекцій (група РРІ) та 110 малюків групи порівняння (група ЕРІ), у яких реєструвались епізодичні респіраторні інфекції, проведено навчання експертної системи та створення математичної моделі та алгоритму прогнозування ризику РРІ.

Тестування зазначеної програми провели 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 дослідження із 60 дітей з ЕРІ за допомогою створеного алгоритму прогнозування були виділені діти з високим ризиком формування РРІ. Вони були обстежені і отримали профілактичні заходи згідно з індивідуальними програмами, ефективність яких була оцінена.

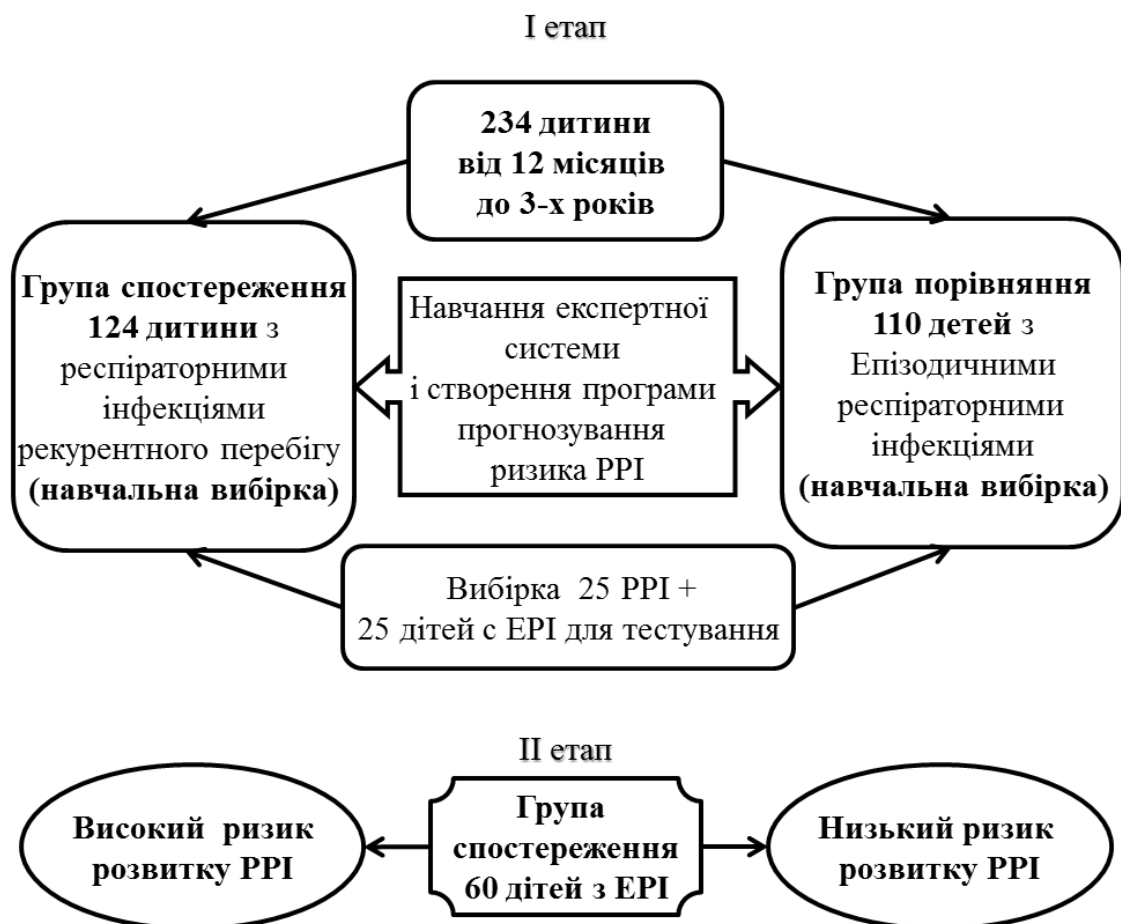


Рис. 2.1. Схема дизайну дослідження.

Корекція дефіциту заліза та вітаміну D проводилась згідно Протокола лікування та профілактики рахіту у дітей, Протокола лікування залізодефіцитної анемії у дітей: наказ МОЗ України від 10.01.2005 № 9 «Про затвердження Протоколів лікування дітей за спеціальністю "Педіатрія", Резолюцією V Конгресу педіатрів України «Сучасні проблеми клінічної педіатрії» (15–17 жовтня 2008 року, Київ), Уніфікованого клінічного протокола з первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Залізодефіцитна анемія», затвердженого наказом МОЗ України 02.11.2015 № 709 [59, 61, 72].

Проведено визначення відносного ризику факторів анамнезу життя та хвороб, що за літературними даними впливають на розвиток рекурентного перебігу гострих респіраторних інфекцій, у дітей основної групи та групи порівняння (табл. 2.3).

Таблиця 2.3

Порівняння частоти анамнестичних даних дітей з респіраторними інфекціями, n (%)

Фактори анамнезу	Група РРІ (n =124)	Група ЕРІ (n =110)	Відносний ризик
Ускладнена вагітність	67 (54,03%)	53 (48,18%)	1,12 (95% ДІ: 0,67-1,88)
Ускладнені пологи	39 (31,45%)	22 (20%)	1,37 (95% ДІ: 0,46-1,46)
Природне вигодовування (до 4 міс.)	79 (63,71%)	86 (78,18%)	1,81 (95% ДІ: 0,80-2,34)
Нерегулярна профілактика рахіту	102 (82,0%)	86 (78,18%)	1,05 (95% ДІ: 0,55-2,01)
Залізодефіцитні стани	42 (33,87%)	24 (21,82%)	1,55 (95% ДІ: 0,86-2,79)
Пасивне тютюнопаління	85 (68,52%)	39 (31,81%)	1,93 (95% ДІ: 1,12-3,32)
Наявність алергічних захворювань	80 (64,5%)	29 (0,4%)	2,45 (95% ДІ: 1,4-4,29)
Інфікованість ЦМВ	74 (59,68%)	37 (33,64%)	1,77 (95% ДІ: 1,04-3,03)

Супутня патологія була більш притаманна дітям групи РРІ. Супутня патологія серцево-судинної, нервової системи функціонального характеру мала місце у 31 (25%) дитини з РРІ, у 13 (11,8%) – з ЕРІ; у 64 (51,6%) дітей з РРІ, 51 (46,4%) – з ЕРІ відповідно; патологія сечовидільної системи – у 23 (18,5%) дітей з РРІ, 15 (13,6%) – з ЕРІ.

Ускладнений перебіг вагітності (порушення фетоплацентарного кровотоку, загроза переривання вагітності, загострення хронічних захворювань, гострі інфекційні захворювання, анемія та ін.) був відмічений у 67 (54,03%) матерів дітей групи РРІ, у 53 (48,18%) – групи ЕРІ. Ускладнені пологи у 39 (31,45%) матерів дітей групи РРІ, у 22 (20%) – групи ЕРІ. Передчасні пологи були у 15 (12,10%) матерів дітей групи РРІ, у 3 (2,72) % групи ЕРІ. Залізодефіцитні стани спостерігались у 42 (33,87%) дітей групи РРІ, у 24(21,82%) – групи ЕРІ. Залізодефіцитна анемія діагностована у 20 (16,13%) дітей групи РРІ, у 13 (11,81%) – групи ЕРІ.

Рахіт перенесли на першому році життя 103 (83,06%) дітей групи РРІ, у 82 (74,54%) групи ЕРІ. Залишкові кісткові прояви у вигляді лобних, тім'яних бугрів, «рахітичних чоток», розгорнутої апертури грудної клітки, викривлення нижніх кінцівок виявили у 81 (65,32) % дітей групи РРІ, у 49 (44,54%) групи ЕРІ. 102 (82,0%) дітям групи РРІ у віці старше року батьки не вважали за потрібне регулярно проводити профілактику рахіта, у дітей групи ЕРІ таких батьків було 86 (78,18%).

Важливий фактор формування рекурентного перебігу респіраторних інфекцій – велика кількість контактів дітей: скупченість у місці проживання, наявність старших дітей у родині, рання соціалізація малюків (відвідування дошкільних дитячих закладів, перебування з батьками у громадському транспорті, магазинах та інше). В групі РРІ цей фактор відмічений у 108 (81,10%) дітей, в групі ЕРІ – у 74 (67,27%).

Встановили статистичне значення між впливом наступних факторів та розитком РРІ: пасивне табакопаління, наявність алергічних реакцій у дітей та інфікованість ЦМВ інфекцією. Так 85 (68,52%) дітей групи РРІ

перебували в умовах пасивного табакопаління, у 33 (0,61%) палили матері, у 15 (12,09%) палили матері-годувальниці, проти відповідно 39 (31,81%), 15 (13,6%), 5 (4,5%) у дітей групи ЕРІ ($p < 0,05$). Той факт, що в період вагітності і годування грудьми, ці жінки не відмовились від тютюнопаління спонукав до вивчення їх психологічних особливостей.

Наявність в анамнезі алергічних захворювань відмічено у 80 (64,5%) дітей групи РРІ, та лише 29 (0,4%) – групи ЕРІ ($p < 0,05$). В групі спостереження у 74 (59,68%) дітей виявлена інфікованість ЦМВ, тоді як в групі 37 (33,64%) пацієнтів мали лабораторне підтвердження інфікування. Слід зазначити, що у 48 (38,70 %) дітей групи РРІ, ЦМВ-інфекція діагностована у активній стадії, тоді як у малюків з ЕРІ активна ЦМВ-інфекція спостерігалась в 4 рази рідше – у 11 (10,0%) дітей ($p < 0,05$).

В подальшому у частини дітей були визначені імунограма першого рівня як показник імунного статусу, а також імунологічні і біохімічні показники, що відображають вплив значущих факторів, а саме: рівень 25(OH)D₃, феритину, заліза сироватки, специфічних імуноглобулінів класу М і G до ЦМВ, рівень ІL-1 α у жіночому молоці.

2.2. Методи дослідження

Дослідження імунограми проводилося в періоді ранньої реконвалесценції, у частини дітей в динаміці: до і після курсу профілактики. Вивчення показників імунної системи здійснювалося методом прямого розеткоутворення з еритроцитами, вкритими моноклональними антитілами до CD3, CD4, CD8, CD16, CD19, CD25 (виробництво Вітебського медичного університету, м. Вітебськ, Білорусь); тестом відновлення нітросинього тетразолію (НСТ-тест) – спонтанного та стимульованого (антигеном *Staphilococcus*), розрахуванням фагоцитарного числа, індексу завершеності фагоцитозу, визначення рівня Ig A, Ig G, Ig M

в плазмі крові методом радіальної імунодифузії в агарі по G. Mancini et al. (1965) [148].

Кількісне визначення рівнів субкласів Ig G1 – Ig G4 в крові методом ІФА з використанням тест-системи ЗАТ «Вектор-Бест» (м. Новосибірськ) здійснювали у Навчальному медико-лабораторному центрі Запорізького державного медичного університету (завідувач – д.мед.н., проф. Абрамов А. В.). Референтні значення визначали за Raweerat Sitcharungsi, Tanakorn Aornprong, Jintanat Ananworanich (2013) [160, 168].

Для діагностики інфікування дитини ЦМВ використали імуноферментний аналіз, за допомогою якого визначали наявність специфічних імуноглобулінів класу М і G в сироватці крові, та поліміразну ланцюгову реакцію, яка дала змогу визначити наявність ДНК вірусу в слині чи сечі пацієнтів.

Рівень Ig E загального вимірювали за допомогою імунохемілюмінесцентного методу (апарат ELECSYS) на базі лабораторії Брайт-Біо (м. Запоріжжя). Референтне значення < 60 МЕ/мл.

Визначення рівня інтерлейкіну-1 α в жіночому молоці. Для оцінки впливу паління матері-годувальниці, пасивного паління на формування рекурентного перебігу респіраторних захворювань у дітей раннього віку нами був визначений рівень інтерлейкіну-1 α в жіночому молоці. Для цього випадковим чином було відібрано матерів – годувальниць і сформовано дві групи: 1 група – 46 матерів-курців, 2 група – 74 матерів-годувальниць з родин, де не палять (група порівняння). Всі жінки на момент обстеження вважали себе здоровими. Термін лактації складав від 12 до 18 місяців. Жінками – курцями вважали тих, що палять понад 5 цигарок щоденно. Стаж паління 5-7 років.

Молоко збирали ранком через 1 годину після паління цигарки. IL-1 α визначали методом імуноферментного аналізу (ІФА). Для осадження білків і жирів застосовували наступний метод пробопідготовки. Молоко центрифугували протягом 15 хв при 3000 об/хв на центрифугу. Потім до

аліквоти жіночого молока додавали 20% розчин сульфату амонію у співвідношенні 1:1, перемішували суміш, знову центрифугували протягом 15 хв при 3000 об/хв. Відбирали супернатант і піддавали його подальшому аналізу.

ІФА проводили імуноферментним набором для кількісного визначення людського IL-1 α в людській сироватці, плазмі, сечі і супернатанті культур клітин за допомогою набору реагентів: Кат. № BMS243/2 Human IL-1 alpha Platinum ELISA Bender MedSystem.

Визначення рівня біохімічних показників. Оцінку впливу дефіцитних станів на формування статусу дитини з РРІ проводили шляхом визначення рівня вітаміну D, сироваткового заліза, феритина.

Рівень забезпеченості вітаміном D оцінювали шляхом визначення 25(OH)D₃ імуноелектрохемілюмінісцентним методом на апараті «Елексис 2010» ROSH. Метаболіт 25(OH)D₃ вважають функціональним показником вмісту вітаміну D в організмі людини. Інші метаболіти вітаміна D не можливо використувати для діагностики, бо вони мають короткий період напіввиведення: 1,25(OH)₂D – 4 год., а у 25(OH)D₃ він складає 2–3 тижні. Ступінь забезпеченості 25(OH)D₃ оцінювався за класифікацією Cianferotti і Marcocci (2012) [97].

Рівень забезпеченості залізом оцінювали шляхом визначення сироваткового заліза, феритину імунохемілюмінісцентним методом на апараті «Елексис 2010» ROSH на базі лабораторії Брайт-Біо (м. Запоріжжя). Референтне значення сироваткового заліза 9,0 – 21,5 мкмоль/л, феритина 7 – 140 мкг/л. Проблема оцінки забезпечення залізом за рівнем феритину полягає у тому, що останній підвищується при запаленні, і є як маркером обміну заліза, так і маркером запалення. Тому для визначення дійсного рівня феритину була використана номограма для перевірки наявності дефіциту заліза, яка відображає кореляцію рівня феритина сироватки з рівнем ШОЕ, котра була отримана за методом Панченкова і перерахована у відповідності до метода Вестергрена (1999 р.) [36].

Визначення ступеню нікотинової залежності у матерів-годувальниць. Ступінь нікотинової залежності у матерів-годувальниць від 0 до 10 балів визначали за тестом Фагерстрема [27]:

- 0-3 бали – низький рівень залежності;
- 4-5 балів – середній рівень залежності;
- 6-10 балів – високий рівень залежності.

Визначення психологічних особливостей матерів-годувальниць, що палять Визначення індивідуально-типологічних особливостей, матерів-годувальниць, які палять, проводили за допомогою «Теста – опитувальника рівня суб'єктивного контролю» Дж. Роттера (адаптованого Бажиним Е.Ф. і співавт., 1993), в якому для медико-психологічних досліджень включені пункти, що вимірюють рівень суб'єктивного контролю у відношенні до хвороби та здоров'я [6]. Використовували шкалу з інтервалом значень від «-12» до «12». Високий показник суб'єктивного контролю відповідальності у відношенні до хвороби та здоров'я (інтернальний тип) відповідав показнику «5» та вище. Низьким показником рівня суб'єктивного контролю (екстернальний тип) вважали показник «4» та нижче.

2.3. Методи статистичної обробки результатів дослідження

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програмного забезпечення STATISTICA 6.1 (StatSoftInc., серійний номер №AGAR909E415822FA). 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 та у вигляді медіани та інтерквартильного розмаху Me (Q_{25} ; Q_{75}) – 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 достовірно при $p < 0,05$. Для виявлення кореляційних взаємозв'язків використовували коефіцієнт кореляції Спірмена (r). У якості критеріальної статистики використовували відношення шансів при 95% ДІ. Для створення математичної моделі прогнозування ризику розвитку рекурентного перебігу респіраторних захворювань використовували бінарне дерево прийняття рішень з визначенням показників індивідуальної інформативності (e).

Для автоматизації прогнозування у дитини ризику РРІ побудована математична модель аналізу предикторів у вигляді бінарного дерева рішень, оскільки «дерева рішень» є інтерпретабельними, зручними в експлуатації, а також дозволяють апроксимувати досліджувані залежності з високою точністю [23, 50, 67].

«Дерева рішень», які часто називають деревами продукційних (вирішальних) правил, деревами класифікації використовують, коли потрібно прийняти рішення в умовах невизначеності, коли кожне рішення залежить від результату попередніх результатів або деяких заданих умов, що з'являються з певною ймовірністю. «Дерево рішень», складається з гілок з атрибутами (від них залежить результат - цільова функція), листів зі значеннями цільової функції (вирішальні вершини – результат вибору певного значення атрибута), а також вузлів – випадкових вершин, в яких визначаються можливі варіанти розвитку подій з певного моменту. Цим шляхом була створена модель, яка передбачає значення цільової змінної на основі декількох змінних на вході [23, 50, 67].

За допомогою бінарного дерева рішень була проаналізована ймовірність розвитку рекурентного перебігу респіраторних інфекцій у дітей раннього віку на основі аналізу анамнестичних, клінічних, лабораторних даних. Навчальна вибірка містила інформацію про 234

РОЗДІЛ 3

ПОРІВНЯННЯ ІМУННОЇ ВІДПОВІДІ ДІТЕЙ З РЕКУРЕНТНИМ ПЕРЕБІГОМ РЕСПІРАТОРНИХ ІНФЕКЦІЙ І ЕПІЗОДИЧНО ХВОРІЮЧИХ

З метою визначення порушень імунної відповіді у дітей раннього віку з рекурентним перебігом респіраторних захворювань провели статистичний аналіз показників імунограм першого рівня дітей групи РРІ (основна група – 52 дитини) в порівнянні з дітьми групи ЕРІ (група порівняння – 55 дітей). При співставленні показників неспецифічної резистентності було виявлене статистично достовірне ($\chi^2=6,03$; $p<0,05$) зниження фагоцитарного індексу у дітей з групи РРІ (табл. 3.1.). У цієї ж групи дітей був підвищений на 22,22% показник НСТ-тесту ($p>0,05$), можливо, компенсаторно (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Показники фагоцитарної ланки імунітету дітей з РРІ та епізодично хворіючих, Me (Q25; Q75)

Показники, од. виміру	Основна група (n=52)	Група порівняння (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, ($p<0,05$).

Аналіз клітинної ланки імунітету дітей з РРІ та епізодично хворіючих визначив, що майже всі показники клітинної ланки імунітету в

основній групі і в групі порівняння знаходились в межах референтних значень (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

Показники клітинної ланки імунної відповіді дітей з РРІ та епізодично хворіючих, Me (Q25; Q75)

Показники, од. виміру	Основна група (n=52)	Група порівняння (n=55)
Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$	7,6 (6,6; 9,0)	7,8 (6,0; 10,6)
Лімфоцити, %	56,5 (49,5; 67,5)	59,0 (50,0; 67,5)
Лімфоцити, $\times 10^9/\text{л}$	4,55 (3,55; 5,84)	4,35 (3,64; 6,05)
CD3+, %	64,0 (60,0; 66,0)	64,0 (60,0; 65,0)
CD3+, $\times 10^9/\text{л}$	2,89 (2,15; 3,82)	2,76 (2,22; 3,84)
CD4+, %	38,0 (34,0; 42,0)	36,0 (33,0; 38,0)
CD4+, $\times 10^9/\text{л}$	1,64 (1,36; 2,21)	1,48 (1,23; 2,21)
CD8+, %	29,0 (27,0; 31,0)	27,5 (26,0; 29,0)
CD8+, $\times 10^9/\text{л}$	1,21 (1,03; 1,61)	1,21 (0,98; 1,52)
CD4/CD8	1,3 (1,2; 1,5)	1,3 (1,2; 1,3)
CD16+, %	23,0 (21,0; 27,0)	23,00 (20,00; 25,50)
CD16+, $\times 10^9/\text{л}$	0,90 (0,78; 1,64)	0,91 (0,74; 1,57)

Медіана імунорегуляторного індексу склала 1,3 в обох групах ($p > 0,05$), що відповідає закономірностям імунної відповіді раннього періоду реконвалесценції.

Природні кілери CD16+ були активовані в обох групах: їхня кількість як абсолютна, так і відносна в 1,5 раза ($p > 0,05$) перевищувала верхню межу норми, домінували діти з надлишком цих клітин, що притаманне відповіді на вірусну інфекцію.

Статистично достовірної різниці між показниками клітинного імунітету у дітей груп РРІ і ЕРІ не виявлено (рис. 3.1). Тобто на ГРІ діти обох груп відповідали однаково – активацією природних кілерів.

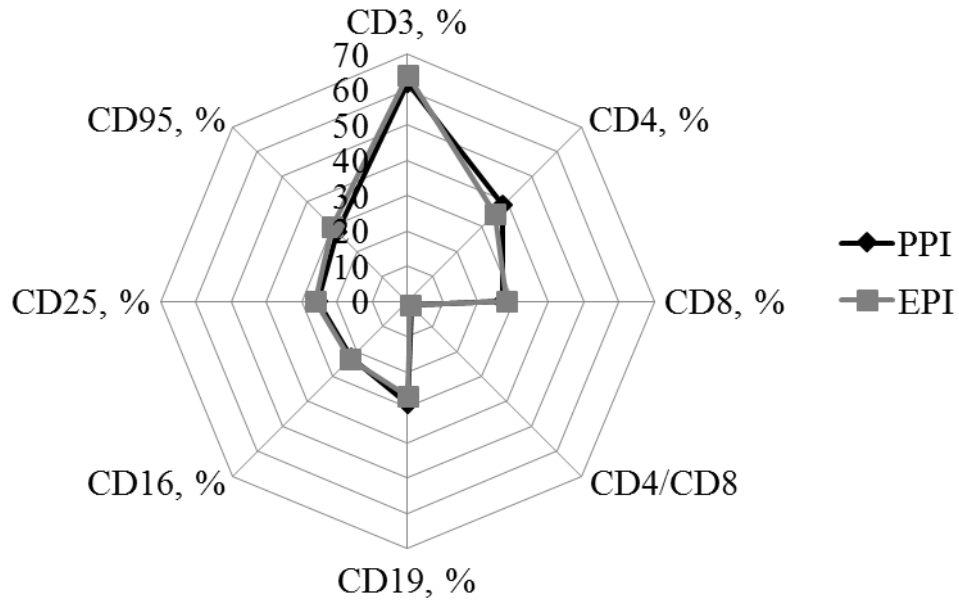


Рис. 3.1. Показники імунної відповіді дітей груп РРІ і ЕРІ.

При математичній обробці показників активаційних маркерів виявлено достовірне збільшення відносної ($p < 0,05$) і абсолютної кількості CD95+ в основній групі, що, ймовірно, відображає зростаючу готовність клітин до апоптоза – посилення експресії рецепторів апоптоза (табл.3.3).

Таблиця 3.3

Показники активаційних маркерів дітей, Me (Q25; Q75)

Показники, од. виміру	Основна група (n=52)	Група порівняння (n=55)
CD25+, %	26,0 (20,0; 30,0)	24,00 (20,50; 26,50)
CD25+, $\times 10^9/\text{л}$	1,12 (0,84; 1,33)	1,10 (0,79; 1,30)
CD95+, %	31,0 (30,0; 34,0)*	26,0 (24,0; 28,0)
CD95+, $\times 10^9/\text{л}$	1,39 (1,10; 1,86)	1,12 (0,81; 1,51)

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

Показники гуморальної ланки імунної відповіді дітей з рекурентним перебігом респіраторних інфекцій та епізодично хворіючих наведені у таблицях 3.4 та 3.5. Аналізі результатів не визначив статистично достовірної різниці між рівнем основних класів імуноглобулінів в основній групі і в групі порівняння.

Таблиця 3.4

Показники гуморальної ланки імунної відповіді дітей з РРІ та епізодично хворіючих, Me (Q25; Q75)

Показники, од. виміру	Основна група (n=52)	Група порівняння (n=55)
CD19, %	28,0 (25,0; 30,0)	27,50 (24,50; 30,00)
CD19, $\times 10^9$ /л	1,16 (0,96; 1,64)	1,16 (0,90; 1,51)
Ig G, мг/мл	8,07 (5,97; 10,21)	8,54 (5,91; 10,21)
Ig A, мг/мл	0,62 (0,53; 0,82)	0,62 (0,50; 0,81)
Ig M, мг/мл	1,46 (1,1; 1,89)	1,28 (0,96; 1,89)

Для більш детального вивчення гуморальної відповіді в періоді ранньої реконвалесценції визначали рівень субкласів Ig G у дітей раннього віку з повторними респіраторними захворюваннями (25 пацієнтів) та епізодично хворіючими (17 пацієнтів) (табл. 3.5). Як видно з таблиці 3.5, у дітей з РРІ лише рівень імуноглобулінів субкласу G4, що відображає пролонговану респіраторну вірусно-бактеріальну антигенну стимуляцію при частих інфекціях малюків, у 2,5 раза був вищий, ніж у дітей групи порівняння, та мав статистично значущу різницю ($p < 0,05$). Концентрації інших фракцій імуноглобулінів класу G в групі спостереження мали певні статистично недостовірні коливання: рівень Ig G1, який характеризує порушення процесів опсонізації – поглинання патогенів, мав тенденцію до зниження на 4,3% ($p > 0,05$), в порівнянні з епізодично хворіючими однолітками. Рівень Ig G2, що відображає ймовірну недостатність синтезу

антитіл до ліпополісахаридів мікробних клітин, виявився нижчим у 1,5 раза ($p > 0,05$), ніж у групі порівняння. Концентрації Ig G3, що характеризують напружений стан імунної відповіді, були підвищені у 1,5 раза ($p > 0,05$) в групі дітей з РРІ.

Таблиця 3.5

Вміст субкласів Ig G дітей з РРІ та ЕРІ, Ме (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 РРІ та ЕРІ, ($p < 0,05$).

З метою визначення порушень імунної відповіді у дітей раннього віку з рекурентним перебігом респіраторних захворювань провели частотний аналіз зустрічаємості змін показників імунограм першого рівня дітей групи РРІ (основна група – 52 дитини) в порівнянні з дітьми групи ЕРІ (група порівняння – 55 дітей).

Частотний аналіз показників неспецифічної резистентності виявив, що зменшення індексу завершеності фагоцитозу спостерігалось статистично достовірно частіше у дітей основної групи сп – у 11 (21,15%) проти 2 (3,6%) пацієнтів групи порівняння ($\chi^2 = 6,03$; $p < 0,05$) (табл. 3.6).

При частотному аналізі змін клітинної ланки імунної відповіді в основній групі виявлено статистично достовірно більше дітей зі станом гіперфункції CD4+ – 34,62%, CD8+ – 17,31%, ніж дітей групи порівняння CD4+ – 10,91% ($\chi^2 = 5,49$; $p < 0,05$), CD8+ – 3,64% ($\chi^2 = 4,41$; $p < 0,05$) відповідно. Одночасна активація CD8+, що пов'язана з протівірусним імунітетом, CD4+ і

гуморальної ланки, як відповіді на бактеріальну інфекцію, що призводить до гальмування імунної відповіді і пригніченню системи імунітету в цілому при рекурентному перебігу вірусно-бактеріальних інфекцій.

Таблиця 3.6

Частота змін показників фагоцитарної ланки імунної відповіді у дітей з РРІта епізодично хворіючих, n (%)

Кількість дітей	Основна група (n=52)			Група порівняння (n=55)		
	Зменшен- ня показ- ника	Референ- тне значення	Збільшен- ня показ- ника	Зменшен- ня показ- ника	Референ- тне значення	Збільшен- ня показ- ника
Фагоцитарний індекс,%	4 (7,69%)	36 (69,23%)	12 (23,1%)	2 (3,64%)	31 (56,36%)	22 (40%)
Фагоцитарне число	19 (36,54%)	33 (63,46%)	-	14 (25,46%)	41 (74,55%)	-
Індекс завершеності фагоцитозу	11* (21,15%)	41 (78,85%)	-	2* (3,64%)	53 (96,36%)	-
НСТ – тест, спонтанний	9 (17,31%)	25 (48,1%)	18 (34,62%)	12 (21,82%)	28 (50,91%)	15 (27,27%)
Індекс НСТ- тесту	-	51 (98,1%)	1 (1,92%)	-	54 (98,18%)	1 (1,82%)

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

Частотним аналізом також встановлена статистично значуща ($\chi^2=4,09$; p<0,05) зміна імунорегуляторних процесів в періоді ранньої реконвалесценції у дітей основної групи – імунорегуляторний індекс (CD4/CD8) нормалізувався лише у 27 (51,92%) дітей, у пацієнтів групи порівняння – у 40 (72,73%), що свідчить про неадекватність імунної відповіді та високу вірогідність хронізації інфекції у зв'язку з неповною ерадикацією збудника (табл. 3.7).

Таблиця 3.7

Частота змін показників клітинної ланки імунної відповіді дітей, n (%)

Кількість дітей	Основна група (n=52)			Група порівняння (n=55)		
	Зменшення показника	Референтне значення	Збільшення показника	Зменшення показника	Референтне значення	Збільшення показника
Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$	7 (13,46%)	26 (50%)	19 (36,54%)	12 (21,82%)	18 (30,91%)	25 (45,46%)
Лімфоцити, %	5 (9,62%)	26 (50%)	21 (40,39%)	6 (10,91%)	23 (41,82%)	26 (47,27%)
Лімфоцити, $\times 10^9/\text{л}$	3 (5,78%)	29 (55,77%)	20 (38,46%)	1 (1,82%)	33 (60%)	21 (38,18%)
CD 3+, %	-*	48 (92,31%)	4 (7,69%)	17 (30,91%)*	38 (60,91%)	-
CD3+, $\times 10^9/\text{л}$	3 (5,78%)	32 (61,54%)	17 (32,69%)	1 (1,82%)	36 (65,45%)	18 (32,73%)
CD4+, %	-	34 (65,39%)	18 (34,62%)*	-	49 (80,1%)	6* (10,91%)
CD4+, $\times 10^9/\text{л}$	2 (3,85%)	35 (67,31%)	15 (28,85%)	1 (1,82%)	40 (72,73%)	14 (25,46%)
CD8+, %	-	43 (82,7%)	9 (17,31%)*	5 (9,1%)	48 (87,26%)	2* (3,64%)
CD8+, $\times 10^9/\text{л}$	4 (7,69%)	34 (65,39%)	14 (29,92%)	1 (1,82%)	40 (72,73%)	14 (25,46%)
CD4/CD8	6 (11,54%)	27 (51,92%)*	19 (36,54%)	5 (9,1%)	40 (72,73%)*	10 (18,18%)
CD16+, %	-	4 (7,69%)	48 (92,31%)	-	2 (3,64%)	53 (96,36%)
CD16+, $\times 10^9/\text{л}$	-	11 (21,15%)	41 (78,85%)	-	12 (21,82%)	43 (78,18%)

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

Не встановлено також статистично значущої різниці у імунній відповіді дітей основної групи і групи порівняння на вірусну інфекцію. Для дітей обох груп була притаманна надлишкова активність CD16+ ($p > 0,05$).

При частотному аналізі змін активаційних маркерів імунної відповіді звертає увагу факт, що частота збільшення рівня абсолютної кількості CD95+ у дітей з рецидивуючим перебігом респіраторних інфекцій реєструється у чотири рази частіше ($p < 0,05$), ніж у епізодично хворіючих малюків (табл. 3.8).

Таблиця 3.8

Частота змін показників активаційних маркерів дітей груп РРІ і ЕРІ, n (%)

Кількість дітей	Основна група (n=52)			Група порівняння (n=55)		
	Зменшення показника	Референтне значення	Збільшення показника	Зменшення показника	Референтне значення	Збільшення показника
CD25+, %	-	2 (3,85%)	50 (96,15%)	-	2 (3,64%)	53 (96,36%)
CD25+, $\times 10^9/\text{л}$	-	7 (13,46%)	45 (86,54%)	-	5 (9,1%)	50 (90,9%)
CD95+, %	-	52 (100%)	-	-	55 (100%)	-
CD95+, $\times 10^9/\text{л}$	-	44 (84,61%)	8 (15,4%)*	-	53 (96,4%)	2 (3,64%)*

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

За результатами статистичного аналізу не визначено достовірної різниці між частотою змін показників гуморальної ланки імунітету в основній групі і в групі порівняння (табл. 3.9).

Таблиця 3.9

Частота змін показників гуморальної ланки імунної відповіді дітей з рекурентним перебігом респіраторних інфекцій та епізодично хворіючих, n (%)

Кількість дітей	Основна група (n=52)			Група порівняння (n=55)		
	Зменшення показника	Референтне значення	Збільшення показника	Зменшення показника	Референтне значення	Збільшення показника
CD19, %	1 (1,92%)	31 (59,62%)	20 (38,46%)	1 (1,81%)	32 (58,2%)	22 (40%)
CD19, $\times 10^9/\text{л}$	1 (1,92%)	32 (61,54%)	19 (36,54%)	1 (1,81%)	36 (65,46%)	18 (32,73%)
Ig G, мг/мл	12 (23,1%)	17 (32,7%)	23 (44,23%)	14 (25,46%)	14 (25,46%)	27 (49,1%)
Ig A, мг/мл	25 (48,1%)	22 (42,31%)	5 (9,62%)	26 (47,27%)	26 (47,27%)	3 (5,46%)
Ig M, мг/мл	-	32 (61,54%)	20 (38,46%)	2 (3,64%)	34 (61,82)	19 (34,55%)

Таким чином, при аналізі показників імунограм першого рівня у дітей з рекурентним перебігом респіраторних інфекцій, мали місце статистично достовірні зміни у вигляді зниження фагоцитарного індексу ($p < 0,05$), у 5,5 раза частіше ($p < 0,05$) спостерігали зниженні показники індексу завершеності фагоцитозу, у чотири рази частіше ($p < 0,05$) визначали збільшення відносної і абсолютної кількості показників CD95+ ($p < 0,05$). У дітей з РРІ частіше, ніж у малюків з ЕРІ ($p < 0,05$) визначені збільшення абсолютної кількості CD3+, відносної кількості CD4+, CD8+; у половини (51,92%) дітей з РРІ ($p < 0,05$) уповільнена зміна імунорегуляторних процесів, дисбаланс субпопуляцій Ig G – підвищення концентрацій субкласів G4 ($p < 0,05$) та тенденції ($p > 0,05$) у змінах інших субпопуляцій Ig G3, зменшення рівня Ig G1 та Ig G2. Разом з тим, більшість показників знаходились у межах норми.

Матеріали розділу представлені в публікації:

1. Особливості імунної відповіді у дітей раннього віку з рекурентним перебігом респіраторних інфекцій / Л. М. Боярська, Т. С. Герасімчук, Ю. В. Котлова, А. Г. Давидова // Запорозж. мед. журн. – 2014. – № 4 (86). – С. 62–65.

РОЗДІЛ 4

ОСОБЛИВОСТІ ІМУННОЇ ВІДПОВІДІ ТА ПРЕДИКТОРИ ФОРМУВАННЯ РЕКУРЕНТНОГО ПЕРЕБІГУ РЕСПІРАТОРНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ

4.1. Оцінка рівня феритину та особливості впливу його змін на імунну відповідь дітей раннього віку з рекурентним перебігом респіраторних інфекцій

З метою визначення ролі заліза, як фактора формування рекурентного перебігу респіраторних захворювань, визначили частоту, з якою зустрічалися залізодефіцитні стани у дітей групи РРІ і ЕРІ. Залізодефіцитна анемія (ЗДА) була встановлена у 16,13% дітей із групи РРІ і у 13,64% епізодично хворіючих дітей ($p>0,05$). Частотний аналіз довів, що рівень феритину був зниженим у 23,38% дітей із групи РРІ і у 21,82% дітей ЕРІ ($p>0,05$), тобто 7,25% дітей групи РРІ і 8,18% групи ЕРІ мали латентний дефіцит заліза ($p>0,05$). Дані, наведені в табл. 4.1, свідчать про статистично достовірну різницю між рівнем феритину у дітей групи спостереження та порівняння ($p<0,05$).

Таблиця 4.1

Показники рівня феритину у дітей групи РРІ і ЕРІ, Ме (Q25; Q75)

	1 група (РРІ), n=31	2 група (ЕРІ), n=23
Рівень феритину, нг/мл	59,43 (37,48; 124,10) *	43,29 (21,86; 72,42)

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

Ми вважаємо, що протиріччя між більш високим рівнем феритина і більшою частотою, з якою зустрічаються залізодефіцитні стани, у дітей

групи РРІ може бути пояснена функцією феритину: поряд з роллю депо заліза, він є також маркером запалення.

Для подальшого вивчення впливу феритину на імунний статус дітей з РРІ та ЕРІ визначили взаємозв'язок між рівнем феритину та окремими показниками вродженого і набутого імунітету. Виділили три групи дітей: з низьким рівнем феритину (n=15), нормальним (n=20) і підвищеним (n=19). Виявлено, що різний рівень феритину мав різну кореляцію з імунологічними показниками. Кількість виявлених кореляційних зв'язків була найбільшим при низькому рівні феритину (21) і на третину менше кореляційних зв'язків – при нормальному і підвищеному рівні феритину (13), при цьому кореляційні зв'язки при низькому і нормальному рівні феритину носили прямий характер, при підвищеному – зворотній (рис. 4.1).

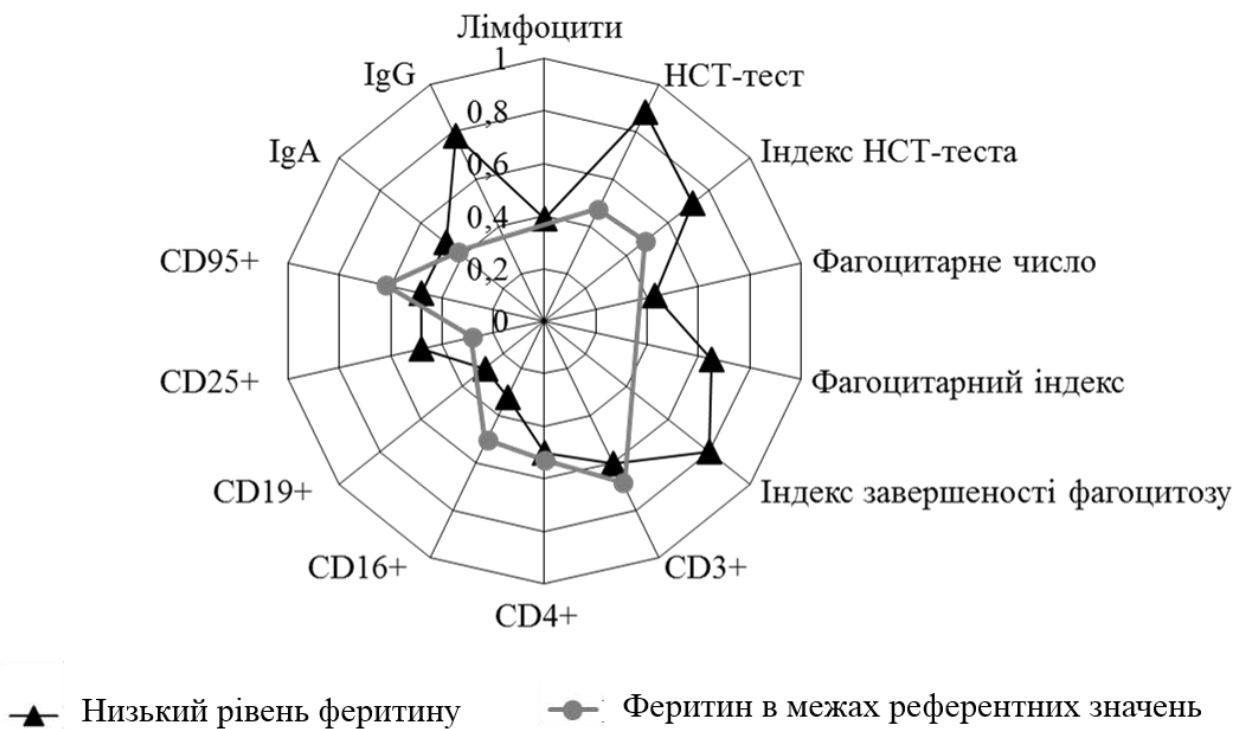


Рис. 4.1. Кореляційний взаємозв'язок між рівнем феритину та імунологічними показниками (за Спірменом), ($p < 0,05$).

Кореляційні взаємозв'язки виявлено між низьким рівнем феритину і фагоцитарними показниками: з індексом завершеності фагоцитозу

($r=+0,80$; $p<0,05$), з НСТ-тестом ($r=+0,82$; $p<0,05$), індексом НСТ-теста ($r=+0,72$; $p<0,05$), фагоцитарним індексом ($r=+0,65$; $p<0,05$), фагоцитарним числом ($r=+0,43$; $p<0,05$), а також між низьким рівнем феритину та рівнем Ig G ($r=+0,78$; $p<0,05$). Виявлена помірна пряма кореляція між рівнем феритину і CD4+ ($r=+0,33$; $p<0,05$).

Таким чином, дефіцит депонованого заліза прямо впливає на фагоцитарну ланку імунної відповіді, викликає дисімуноглобулінемію (зменшення концентрацій Ig G), в той час як надлишок заліза призводить до дисфункції природних клітин-кілерів, порушенню цитотоксичності нейтрофілів, зменшує кількість і активність CD8+, знижує здатність до проліферації, зменшує кількість і активність CD4+ з підвищенням співвідношення CD4+/CD8+, погіршує генерацію цитотоксичних T-клітини і змінює секрецію імуноглобулінів.

4.2. Оцінка рівня вітаміну D та особливості його впливу на формування рецидивуючого перебігу респіраторних інфекцій у дітей раннього віку

Для виявлення впливу вітаміну D на імунну відповідь у дітей з рецидивуючим перебігом респіраторних інфекцій був визначений його рівень у сироватці крові у дітей основної групи (PPI, $n=18$) та групи порівняння (EPI, $n=8$).

Виявлено, що рівень метаболіту 25(OH)D₃ у основній групі склав 27,04 (22,00; 39,81), нг/мл, у групі порівняння – 51,23 (39,13; 57,04), нг/мл (рис. 4.2). Мала місце статистично значуща різниця між рівнем метаболіту 25(OH)D₃ між групами дітей з PPI та EPI: концентрація метаболіту 25(OH)D₃ у основній групі у 1,9 раза нижча ($p<0,05$), ніж у групі контролю.

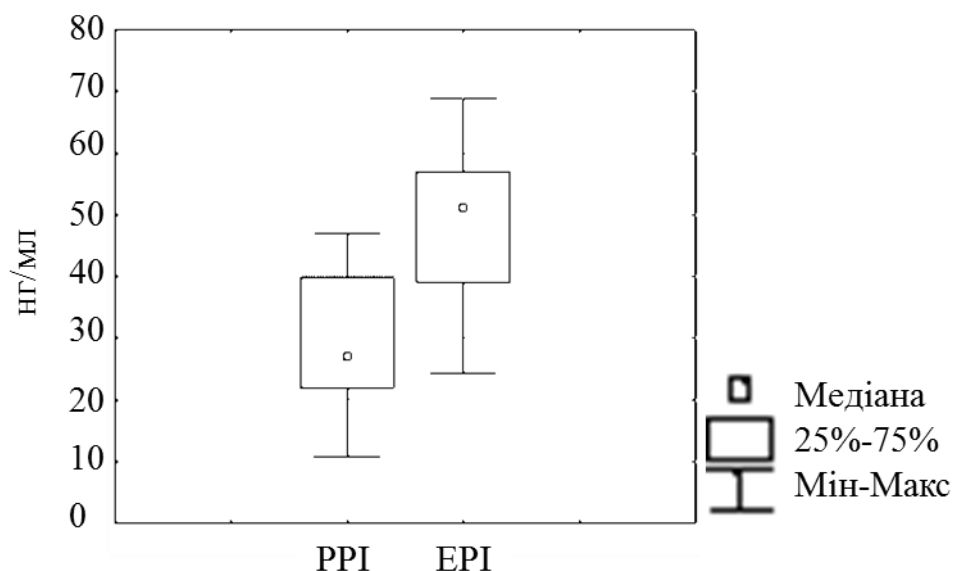


Рис. 4.2. Порівняння вмісту метаболіту 25(OH)D₃ у дітей групи PPI та EPI (p<0,05).

Викликала інтерес зміна рівня метаболіту 25(OH)D₃ у дітей в залежності від випромінювання сонячного світла в різні сезони року (рис. 4.3).

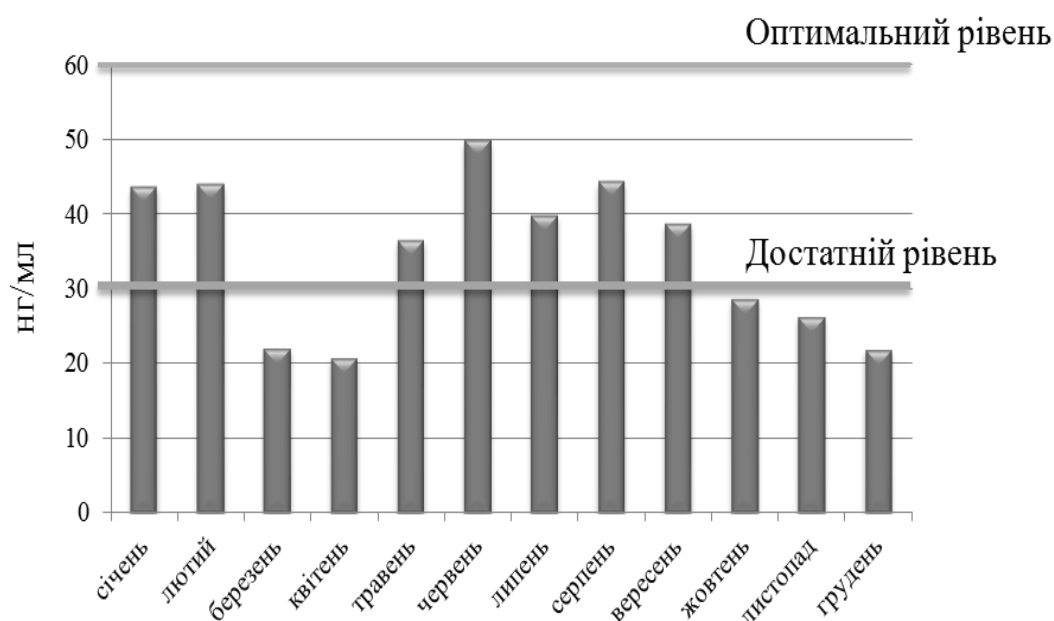


Рис. 4.3. Вміст метаболіту 25(OH)D₃ у відповідності до місяців року у дітей групи PPI.

Аналіз вмісту вітаміну D у дітей з PPI у відповідності до місяців року встановив, що концентрація метаболіту 25(OH)D₃ досягала достатнього

рівня у травні, літні місяці, вересні, січні, лютому. Його оптимальний рівень не був зареєстрований навіть у літні місяці у дітей цієї групи.

Нами був проаналізований діапазон відхилень вмісту метаболіту 25(OH)D₃ у дітей з PPI та EPI (рис. 4.4).

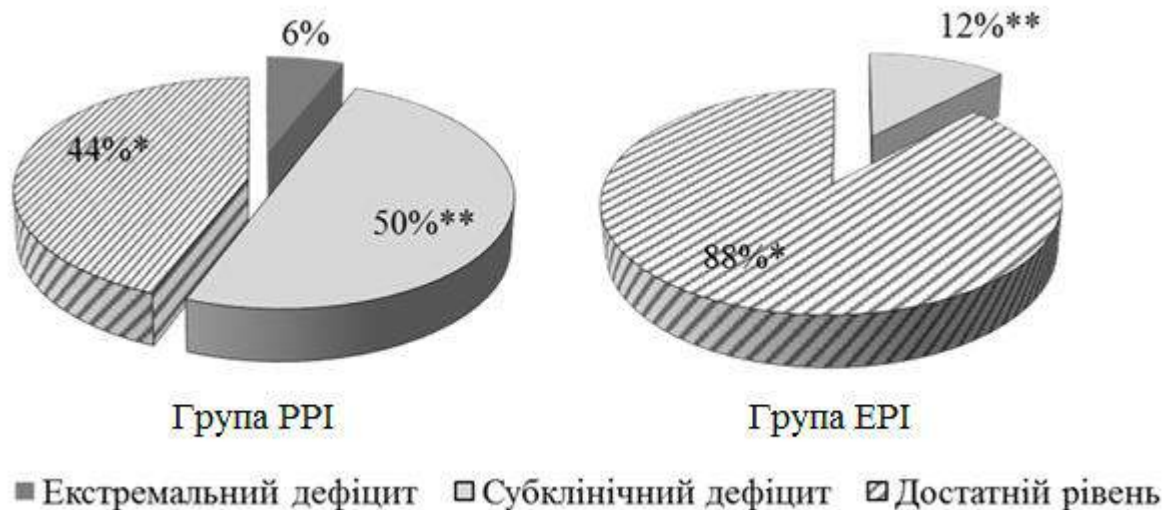


Рис. 4.4. Частотний аналіз рівня метаболіту 25(OH)D₃ у групах PPI та EPI.

Примітка. * – достовірність різниці між групами дітей PPI та EPI, ($p < 0,05$).

Оптимальний його рівень не встановлений в жодного з пацієнтів обох груп. Дітей з PPI з достатнім рівнем метаболіту 25(OH)D₃ було удвічі менше, ніж у групі контролю. Серед дітей з рекурентним перебігом респіраторних захворювань (основна група) переважали малюки з недостатнім рівнем вітаміну D – 56%: 50% мали його субклінічний дефіцит, 6% – екстремальний дефіцит. У дітей групи порівняння недостатній рівень вітаміну D визначили у 4 рази рідше, екстремального дефіциту не спостерігали. Статистично малі групи основна та порівняння при частотному аналізі визначили виражену статистичну різницю ($p = 0,06$) – у більшості дітей з PPI реєструвався зменшений рівень метаболіту 25(OH)D₃ навіть до екстремального його дефіциту.

Для подальшого вивчення впливу метаболіту $25(\text{OH})\text{D}_3$ на імунний статус визначили взаємозв'язок між його рівнем та окремими показниками вродженого і набутого імунітету (рис. 4.5).

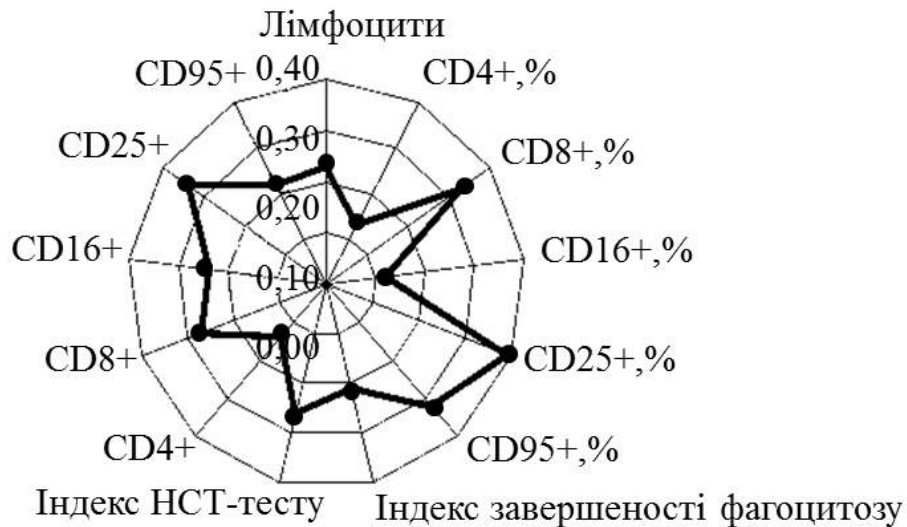


Рис. 4.5. Кореляційний взаємозв'язок між рівнем метаболіту $25(\text{OH})\text{D}_3$ та імунологічними показниками.

Виявлений прямий слабкий взаємозв'язок між рівнем метаболіту $25(\text{OH})\text{D}_3$ та наступними показниками: кількістю лімфоцитів, відносною та абсолютною кількістю $\text{CD}4+$, $\text{CD}16+$, абсолютною кількістю $\text{CD}8+$, $\text{CD}95+$, індексом завершеності фагоцитозу, індексом НТС-тесту; прямий помірний взаємозв'язок між рівнем метаболіту $25(\text{OH})\text{D}_3$ та відносною та абсолютною кількістю $\text{CD}25+$, відносною кількістю $\text{CD}8+$, $\text{CD}95+$ ($p < 0,05$)

Становив інтерес взаємовплив дефіцитних станів (недостатній рівень вітаміну D, недостатній рівень феритину) у дітей молодшого віку на розвиток РРІ. Виявлена пряма кореляція між рівнями вітаміну D та феритину ($r = +0,34$; $p < 0,05$).

Таким чином, спостерігали, що у більшості дітей раннього віку з рекурентним перебігом респіраторних інфекцій має місце дефіцит вітаміну D. Рівень метаболіту $25(\text{OH})\text{D}_3$ у дітей з рекурентним перебігом респіраторних інфекцій на 41,77 % нижчий, ніж у групі ЕРІ; має місце вплив рівня вітаміну D на клітинну і гуморальну ланки імунної відповіді.

Визначене потенціювання розвитку РРІ у дітей молодшого віку при одночасному недостатньому вмісті в сироватці крові і вітаміну D, і феритина.

4.3. Особливості впливу цитомегаловірусної інфекції на імунну відповідь у дітей раннього віку

З метою визначення впливу ЦМВ на перебіг респіраторних інфекцій у дітей раннього віку визначили відносний ризик (OR=1,77 (95%ДІ: 1,04-3,03)) формування РРІ у інфікованих малюків. Провели аналіз імунограм першого рівня, розділивши дітей з РРІ на дві групи: інфіковані (n=32) та неінфіковані ЦМВ (n=23).

Дані, отримані при аналізі фагоцитарної ланки, мають деякі відмінності, але статистично достовірним ($p < 0,05$) є тільки НСТ – спонтанний тест, зниження якого у дітей з ЦМВ, вірогідно, свідчить про порушення стану кисневозалежного механізму бактерицидності фагоцитів (табл. 4.2).

Таблиця 4.2

**Показники фагоцитарної ланки імунітет у дітей з РРІ
в залежності від інфікованості ЦМВ, Ме (Q25; Q75)**

Показники, од. виміру	ЦМВ + (n=32)	ЦМВ – (n=23)
Фагоцитарний індекс, %	73,0 (65,0; 82,0)*	76,0 (65,0; 82,0)
Фагоцитарне число	5 (4; 6)	5 (4; 6)
Індекс завершеності фагоцитозу, %	1,2 (1,1; 1,3)	1,2 (1,1; 1,3)
НСТ – тест, спонтанний	20,0 (14,0; 34,5)	22,0 (12,0; 34,0)
Індекс НСТ- тесту	0,4 (0,3; 0,7)	0,5 (0,3; 0,7)

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

Стан Т-клітинної ланки імунітету у дітей з персистою ЦМВ інфекцією характеризувався значущим дисбалансом. Проте слід зазначити, що достовірних відмінностей у показниках клітинної ланки імунітету нами не виявлено. Загальна кількість Т-лімфоцитів та їх субпопуляцій перебували на верхній межі вікової норми, при дворазовому збільшенні синтезу природних кілерів. Рівень CD8+ знаходився на верхній межі референтних значень, що відображало напруженість протівірусного імунітету, проте одночасно і більшою мірою були активовані CD4+, що може вказувати на активацію імунних процесів у відповідь на бактеріальне інфікування дітей. Імунорегуляторний індекс складав 1,5 і перевищував як аналогічний показник групи порівняння на 8,89%, так і вікову норму ($p>0,05$) (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

**Показники клітинної ланки імунної відповіді у дітей з РРІ
в залежності від інфікованості ЦМВ, Ме (Q25; Q75)**

Показники, од. виміру	ЦМВ+ (n=32)	ЦМВ – (n=23)
Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$	7,3 (5,7; 8,9)	7,9 (6,0; 12,0)
Лімфоцити, %	58,5 (51,5; 71,0)	58,0 (44,0; 68,0)
Лімфоцити, $\times 10^9/\text{л}$	4,34 (3,26; 5,66)	4,44 (3,51; 6,20)
CD3+, %	62,0 (60,0; 65,0)	64,0 (62,0; 66,0)
CD3+, $\times 10^9/\text{л}$	2,69 (2,03; 3,31)	2,84 (2,25; 3,95)
CD4+, %	38,5 (36,0; 42,5)	35,0 (33,0; 37,0)
CD4+, $\times 10^9/\text{л}$	1,58 (1,26; 2,32)	1,55 (1,23; 2,32)
CD8+, %	27,0 (26,0; 30,5)	28,0 (26,0; 30,0)
CD8+, $\times 10^9/\text{л}$	1,15 (0,79; 1,38)	1,21 (0,95; 1,85)
CD4/CD8	1,5 (1,3; 1,8)	1,3 (1,2; 1,3)
CD16+, %	22,5 (21,0; 29,5)	23,0 (19,0; 26,0)
CD16+, $\times 10^9/\text{л}$	0,99 (0,76; 1,33)	0,93 (0,74; 1,67)

При дослідженні показників гуморального імунітету у дітей з РРІ та при інфікуванні ЦМВ середні показники імуноглобулінів визначались нижчими, ніж у дітей з РРІ без інфікування ЦМВ: Ig G на 2,80% ($p>0,05$), Ig M нижчим на 16,67% ($p<0,05$), Ig A нижчим на 19,35% ($p<0,05$) на тлі одночасного підвищення відносної кількості В-лімфоцитів у цих пацієнтів: рівень CD19+ на 7,4% ($p<0,05$) був більше, ніж у неінфікованих однолітків (табл. 4.4).

Разом з тим, реєстрували рівень Ig E у дітей з РРІ та ЦМВІ вищій на 30,81%, ніж у неінфікованих однолітків ($p<0,05$) (табл. 4.4).

Таблиця 4.4

Показники гуморальної ланки залежно від наявності ЦМВ-інфекції у дітей з РРІ в залежності від інфікованості ЦМВ, Me (Q25; Q75)

Показники, од. виміру	ЦМВ + (n=32)	ЦМВ – (n=23)	p
CD19+,%	29,0 (27,0; 31,0)	27,0 (25,0; 29,0)	$p<0,05$
CD19+, $\times 10^9/\text{л}$	1,08 (0,89; 1,40)	1,12 (0,93; 1,63)	$p>0,05$
IgG, мг/мл	8,31 (5,87; 10,21)	8,54 (6,00; 10,21)	$p>0,05$
IgM, мг/мл	0,60 (0,53; 0,67)	0,70 (0,53; 0,8)	$p<0,05$
IgA, мг/мл	1,24 (1,10; 1,69)	1,46 (1,10; 2,20)	$p<0,05$
IgE,МЕ/мл	37,58 (14,84; 55,17)	26,00 (12,29; 73,49)	$p<0,05$

Таким чином, нами були виявлені деякі імунологічні відмінності у дітей раннього віку з РРІ, інфікованих ЦМВ. Для аналізу взаємовпливу предикторів РРІ та відповіді на питання: чому перебіг респіраторних хвороб у дітей, інфікованих ЦМВ, приймає рекурентний перебіг, проаналізували наявність дефіцитних станів – заліза та вітаміну D. Порівнювали пацієнтів, інфікованих ЦМВ, 19 з яким мали РРІ (група спостереження) та 15 малюків з ЕРІ (група порівняння).

Встановлено, що концентрація сироваткового заліза у дітей групи спостереження з РРІ та інфікованих ЦМВ нижча на 52,79% ($p < 0,05$) показників пацієнтів, інфікованих ЦМВ, що переносять респіраторні захворювання епізодично (рис.4.6).

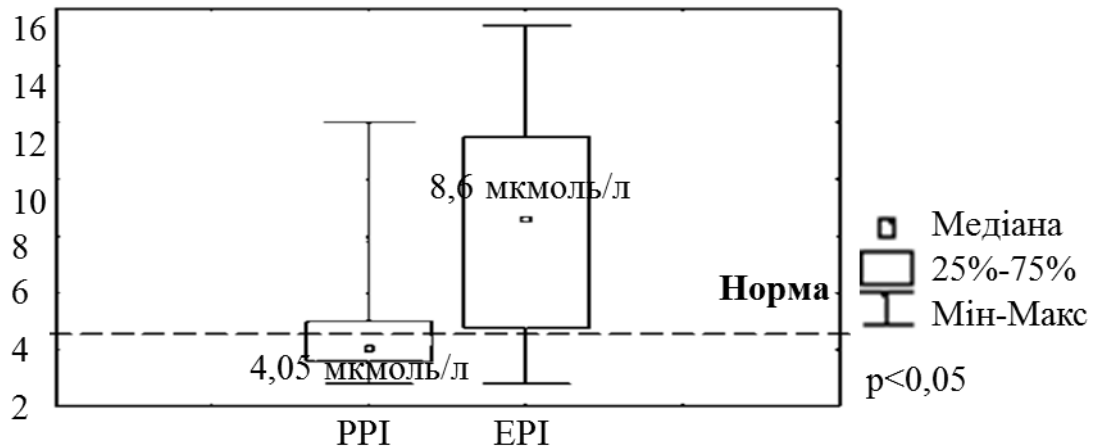


Рис. 4.6. Порівняння концентрацій сироваткового заліза у дітей раннього віку з різною частотою респіраторної інфекції, інфікованих ЦМВ.

Виявлена статистично достовірна різниця між рівнем 25(OH)D₃ у групах дітей РРІ і ЕРІ, інфікованих ЦМВ (рис.4.7).

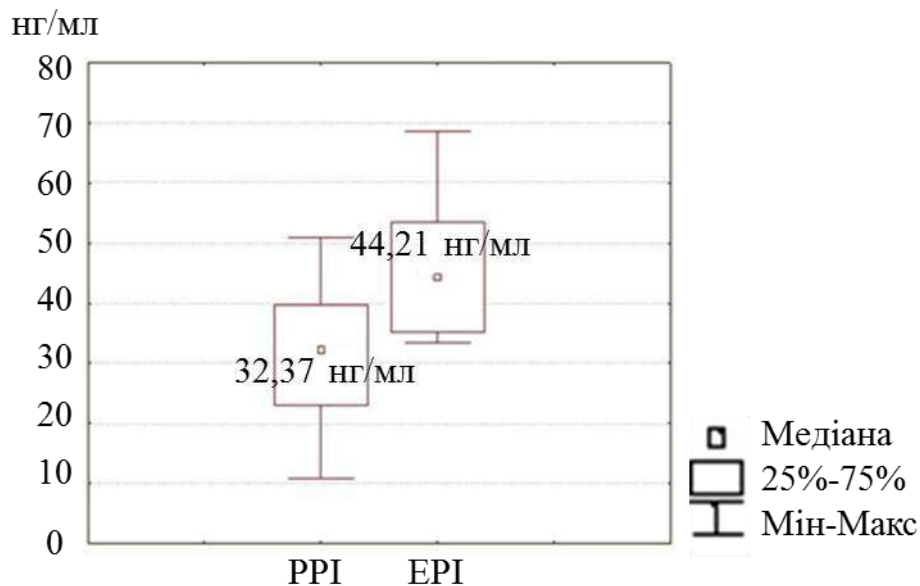


Рис. 4.7. Порівняння рівня вітаміну 25(OH)D₃ у дітей раннього віку з різною частотою респіраторної інфекції, інфікованих ЦМВ ($p < 0,05$).

Встановлено, що концентрація метаболіту 25(OH)D₃ у дітей групи спостереження нижча на 26,3% ($p < 0,05$) показників пацієнтів, що переносять респіраторні захворювання епізодично.

Проаналізована кореляційна залежність між рівнем антиЦМВІg G і концентрацією сироваткового заліза ($r = +0,5$; $p < 0,05$) та рівнем антиЦМВІg G та концентрацією метаболіту 25(OH)D₃ ($r = +0,36$; $p < 0,05$). Виявлено взаємозалежність помірного ступеню в обох випадках.

Таким чином, у переважної більшості дітей раннього віку (60,7%) при ЦМВ інфікованості спостерігаються респіраторні захворювання рекурентного перебігу. Аналіз показників імунограми у дітей з ЦМВ виявив зміни фагоцитарної активності нейтрофілів (НСТ-тест), дисбаланс у регуляції лімфоцитарної ланки, дисімуноглобулінемію (зменшення кількості Ig G, Ig A, Ig M, збільшення рівня Ig E (загального)). Дефіцит заліза і вітаміну D₃ негативно впливає на імунну відповідь дітей раннього віку при ЦМВІ.

4.4. Особливості імунної відповіді у дітей раннього віку з рекурентним перебігом респіраторних інфекцій, які мають алергічні захворювання

Алергічні захворювання реєстрували частіше серед дітей з рекурентними респіраторними інфекціями (64,5%) проти епізодично хворіючих малюків (26,4%) ($p < 0,05$). Наявність маркера атопічної реакції Ig E (загального) в сироватці крові, який визначали у 22 пацієнтів основної групи та 20 малюків групи порівняння, у підвищених концентраціях встановили у 27,3% та 25,0% дітей відповідно ($p > 0,05$). Так само не мали статистичної відмінності концентрації Ig E (загального) – 29,89 (10,82; 55,17) мг/мл та 29,37 (12,90; 110,10) мг/мл, ($p > 0,05$) відповідно в групі спостереження та порівняння. Тобто рекурентний перебіг респіраторних

захворювань не потенціював «Ig E-залежні» механізми розвитку алергічних захворювань.

Серед імунологічних особливостей у дітей з РРІ, які мали алергічні захворювання опосередковані Ig E – відповіддю, при аналізі фагоцитарної ланки спостерігали статистично достовірну різницю підвищення функціональної активності нейтрофілів (НСТ-тест спонтанний) – 37,0 (26,0; 40,0) проти 16,50 (10,0; 24,0) ($p < 0,05$) у пацієнтів з РРІ без наявності алергічних захворювань. Одночасно встановили тенденцію до зменшення фагоцитарного індексу 77,0 (62,0; 82,0) проти 80,0 (72,0; 86,0) ($p > 0,05$) у групах спостереження та порівняння відповідно. Аналіз клітинної ланки імунної відповіді не визначив статистично достовірних змін показників імунограм першого рівня. Спостерігали тенденції до збільшення відносної кількості лімфоцитів-хелперів: 41,0 (33,0; 45,0) та 36,0 (35,0; 42,0) в групах спостереження та порівняння відповідно; $p > 0,05$ та пов'язане з ними збільшення регуляторного коефіцієнту: в основній групі – 1,5 (1,3; 2,2) та в групі порівняння 1,3 (1,3; 1,7); $p > 0,05$; тенденцію до зменшення абсолютної кількості натуральних кілерів (CD16+) – 0,86 (0,80; 1,32) та 0,92 (0,79; 1,49) відповідно в названих групах; $p > 0,05$. Результати дослідження гуморальної ланки імунітету виявили, що у дітей з РРІ з супутньою Ig E опосередкованою алергією дещо підвищені рівні Ig M: 1,46 (0,96; 2,93) проти 1,27 (0,96; 2,2) в групі порівняння; $p > 0,05$.

Вивчення взаємозв'язку між розвитком алергічних захворювань у дітей з РРІ та дефіцитними станами встановило помірну взаємозалежність ($r = +0,43$; $p < 0,05$) між рівнем Ig E та вмістом вітаміну D. При цьому діти з алергічними захворюваннями ($n = 22$) мали рівень метаболіту 25(OH)D₃ статистично достовірно більш низький – 28,48 (23,61; 38,03) нг/мл, ніж діти без алергічних захворювань ($n = 25$) – 41,31 (38,46; 47,12) нг/мл ($p < 0,05$). Взаємозв'язок між рівнем Ig E загального і рівнем феритина «нижче нормативного значення» простежувався невірогідний, зворотній.

Встановлено залежність між рівнем Ig E загального та рівнем феритина вище нормативного ($r=+0,28$; $p<0,05$).

Отже, рекурентний перебіг респіраторних захворювань не потенціював «Ig E-залежні» механізми розвитку алергічних захворювань; імунна відповідь у дітей з РРІ та алергічними захворюваннями характеризувалась напруженням фагоцитарної ланки, деяким превалюванням процесів стимуляції хелперної активності лімфоцитів та одночасним підвищення Ig M; простежувалась кореляційна взаємозалежність між рівнем Ig E загального та метаболітом 25(OH)D₃ помірного ступеню.

Таким чином, більшість змін імунної відповіді у дітей раннього віку з рекурентним перебігом респіраторних інфекцій обумовлювались та/або були потенційовані наявністю дефіцита заліза, вітаміну D₃, розвивались на фоні інфікованості ЦМВ та наявності алергічних захворювань.

Матеріали розділу представлені в публікаціях:

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. 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 // Запорож. мед. журн. – 2014. – № 4 (85). – С. 37–40.

3. 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.

4. 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.

5. 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.

РОЗДІЛ 5

ВПЛИВ ПАСИВНОГО ТЮТЮНОПАЛІННЯ НА ФОРМУВАННЯ РЕКУРЕНТНОГО ПЕРЕБІГУ РЕСПІРАТОРНИХ ІНФЕКЦІЙ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ

5.1. Клінічні та лабораторні особливості дітей молодшого віку з рекурентним перебігом респіраторних інфекцій, батьки яких мають залежність від тютюнопаління

За отриманими нами даними фактор тютюнопаління виявився найбільш значущим (OR=1,93 (95% ДІ: 1,12-3,32)) у формуванні РРІ у дітей раннього віку.

Анамнестичні дані 234 дітей, які знаходились під спостереженням, свідчили, що серед дітей з РРІ у 87 (70,2%) з 124 малюків батьки були курцями тютюну, тобто діти були пасивними курцями. В групі порівняння лише 37 (33,6%) з 110 пацієнтів були пасивними курцями. Діти з рекурентним перебігом респіраторних захворювань в 2,1 раз частіше зростали в родинях, де є батьки-курці, 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).

З метою вивчення впливу тютюнопаління на формування схильності до рекурентного перебігу респіраторних інфекцій у дітей раннього віку проаналізували особливості анамнезу та клінічних даних 124 малюків з РРІ. До групи 1 увійшли 87 (70,2%) дітей, в родинях яких батьки були курцями тютюну, у інших 37 (29,8%) – в родинях не палили.

Для виявлення впливу тютюнопаління батьків на вміст вітаміну D у сироватці дітей, ми порівняли рівень метаболіту 25(OH)D₃ у дітей групи РРІ – пасивних курців (n=9) та у малюків з родин, де не палять (n=9) (рис. 5.1).

У групі 1 він виявився у 1,5 меншим, ніж у другій ($p<0,05$).

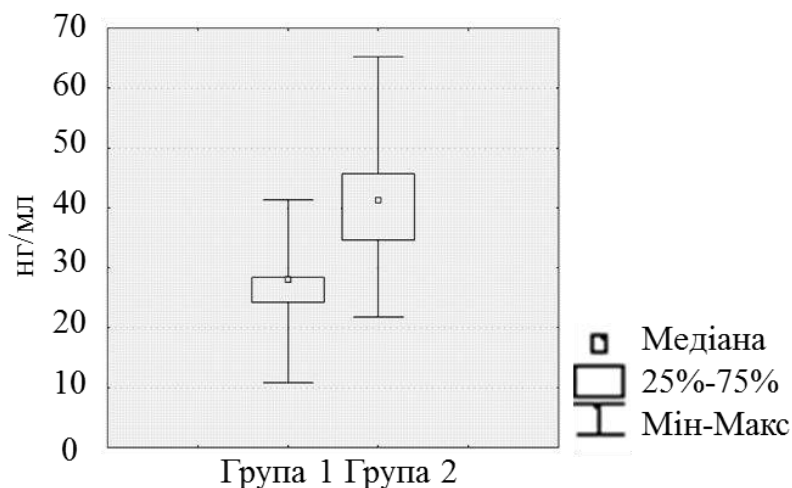


Рис. 5.1. Порівняльна характеристика рівня метаболіту 25(OH)D₃ у дітей раннього віку в залежності від тютюнопаління батьків, (p<0,05).

Виявлено статистично достовірне зменшення концентрації метаболіту 25(OH)D₃ у сироватці крові дітей групи 1, чиї батьки палять, – 28,07 (24,19; 28,45) нг/мл у порівнянні з пацієнтами групи 2 – 41,31 (34,59; 45,66) нг/мл (p<0,05).

Виявлено статистично достовірне зменшення концентрації заліза у сироватці крові дітей групи 1 (n=17), чиї батьки палять, – 5,4 (4,1; 11,0) мкмоль/л у порівнянні з пацієнтами групи 2 (n=18) – 10,50 (5,8; 14,1) мкмоль/л (p<0,05) (рис. 5.2).

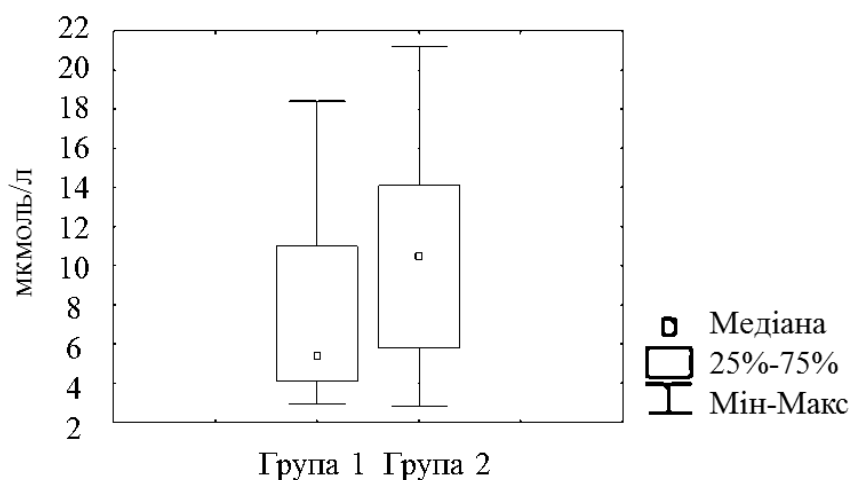


Рис. 5.2. Порівняльна характеристика рівня сироваткового заліза у дітей раннього віку в залежності від тютюнопаління батьків, (p<0,05).

Виявлено статистично достовірне збільшення концентрації Ig E (загального) у сироватці крові дітей групи 1 (n=17), чий батьки палять – 64,09 (23,09; 133,45) МЕ/мл у порівнянні з пацієнтами групи 2 (n=16) – 14,84 (2,62; 53,67) МЕ/мл (p<0,05).

Таким чином, пасивне паління посилює вираженість таких дефіцитних станів як недостатність заліза, вітаміну D, схильність до алергічних реакцій.

5.2. Оцінка рівня інтерлейкіна-1 α в жіночому молоці як прозапального фактора імунної відповіді

Одним з факторів, що постійно «стимулює» імунну відповідь дитини навіть в нетривалий час між респіраторними захворюваннями при РРІ, може бути прозапальний інтерлейкін-1 α , концентрація якого підвищується у жіночому молоці при тютюнопалінні матерів годувальниць [101]. В нашому дослідженні 24 (27,6%) з 87 дітей з РРІ, не тільки були пасивними курцями, а й вигодовувалися природньо матерями-паліями тютюну.

Для порівняння вмісту інтерлейкіну-1 α в молоці матерів-годувальниць, які палять, дослідили його рівень в молоці у 120 жінок, розділивши їх на дві групи: група 1 – жінки-курці та жінки-пасивні курці (n=46), група 2 – жінки, що самі не палять і в родинях яких не палять (n=74) (табл. 5.1).

Таблиця 5.1

Рівень ІЛ-1 α в жіночому молоці матерів-годувальниць, які палять і які не палять, Ме (Q25; Q75)

Показник	Група 1 (n=46)	Група 2 (n=74)
Рівень ІЛ-1 α , пг/мл	0,31 (0,21; 0,49) *	0,21 (0,00; 0,49)

Примітка. * – достовірність різниці між групами 1 та 2, (p<0,05).

Рівень інтерлейкіну-1 α в молоці жінок-курців був достовірно у 1,47 рази вищим ($p < 0,05$).

Отримані результати обумовили подальший аналіз імунологічного стану дітей з РРІ, які зростали в умовах тютюнопаління батьків та були на різних видах вигодовування.

5.3. Вивчення впливу паління та природного вигодовування на імунну відповідь дітей раннього віку з рекурентними респіраторними інфекціями

Порівняли показники імунограм першого рівня 47 дітей з РРІ, матері яких палили, розділивши їх на дві групи. Діти групи 1 ($n=24$) вигодовувались природньо, незважаючи на тютюнопаління матері, отримували молоко матері. Діти групи 2 перебували на штучному вигодовуванні ($n=23$) (табл. 5.2).

Таблиця 5.2

Порівняння показників фагоцитарної ланки імунної відповіді у дітей матерів-курців на природньому і штучному вигодовуванні, Me (Q25; Q75)

Показник	Група 1 ($n=24$)	Група 2 ($n=23$)
Фагоцитарний індекс	74,00 (66,50; 85,00)	76,00 (65,00; 78,00)
Фагоцитарне число	6,00 (4,00; 6,00)	5,00 (5,00; 5,00)
Індекс завершеності фагоцитозу	1,20 (1,10; 1,20)	1,20 (1,10; 1,20)
НСТ-тест спонтанний	15,50 (11,00; 32,00)*	21,00 (14,00; 32,00)*
Індекс НСТ-тесту	0,35 (0,25; 0,65)	0,50 (0,30; 0,60)

Примітка. * – достовірність різниці показників між групами дітей на природньому і штучному вигодовуванні ($p < 0,05$).

Система природженої резистентності характеризувалась однаковим рівнем поглинальної активності фагоцитів в обох групах ($p>0,05$), а НСТ-тест, що відображає інтенсивність «кисневого вибуху» фагоцитуючих клітин, був статистично достовірно збільшений на 30 % у дітей групи 2 ($p<0,05$).

Порівняння показників активаційних маркерів імунної відповіді у дітей матерів-курців на природньому і штучному вигодовуванні представлена в таблиці 5.3.

Таблиця 5.3

Показники активаційних маркерів у дітей матерів-курців на природньому і штучному вигодовуванні, Me (Q25; Q75)

Показники, од. виміру	Група 1 (n=24)	Група 2 (n=23)
CD25+, %	22,00 (18,00; 26,00)	27,00 (22,00; 29,00)
CD25+, $\times 10^9/\text{л}$	1,07 (0,84; 1,35) *	1,46 (1,12; 1,78) *
CD95+, %	26,50 (24,00; 28,50) *	30,00 (26,00; 33,00) *
CD95+, $\times 10^9/\text{л}$	1,21 (0,91; 1,68) *	1,54 (1,31; 2,08) *

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

Встановлено у дітей групи 2 підвищену готовність лімфоцитів до апоптозу: рівень CD95+ був статистично достовірно вищим на 27,27% в абсолютній кількості ($p<0,05$) та на 13,2% у відносній кількості ($p<0,05$) в порівнянні з групою 1.

Порівняння показників клітинної ланки імунної відповіді у дітей матерів-курців на природньому і штучному вигодовуванні представлена в таблиці 5.4. Виявлено, що кількість лейкоцитів у дітей групи 2 перевищувала верхню межу норми і була достовірно вищою на 15,6 %, ніж у дітей групи 1 ($p<0,05$), Звертало увагу, що незважаючи на підвищений рівень абсолютної кількості CD8+ на 28,81% у періоді реконвалесценції

($p < 0,05$), імунорегуляторний індекс був вище на 22,37% у пацієнтів групи 2, ніж у групи 1 ($p > 0,05$).

Таблиця 5.4

Порівняння показників клітинної ланки імунної відповіді у дітей матерів-курців на природньому і штучному вигодовуванні, Me (Q25; Q75)

Показник, од.вимір.	Група 1 (n=24)	Група 2 (n=23)
Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$	7,60 (6,65; 10,10) *	9,00 (7,90; 11,80) *
Лімфоцити, відносні	58,50 (51,00; 73,50)	60,00 (52,00; 69,00)
Лімфоцити, $\times 10^9/\text{л}$	4,37 (3,78; 6,28)	5,44 (4,66; 6,49)
CD3+, %	62,00 (60,00; 64,50)	63,00 (59,00; 66,00)
CD3+, $\times 10^9/\text{л}$	2,71 (2,38; 3,50) *	2,89 (2,91; 4,03) *
CD4+, %	38,00 (35,50; 41,00)	39,00 (35,00; 44,00)
CD4+, $\times 10^9/\text{л}$	1,69 (1,49; 2,16)	1,96 (1,69; 2,77)
CD8+, %	26,50 (23,00; 28,00)	27,00 (25,00; 28,00)
CD8+, $\times 10^9/\text{л}$	1,18 (0,97; 1,51) *	1,52 (1,37; 1,70) *
CD4/CD8	1,40 (1,30; 1,60)	1,50 (1,20; 1,60)
CD19+, %	28,00 (25,00; 29,00) *	29,00 (26,00; 34,00) *
CD19+, $\times 10^9/\text{л}$	1,12 (0,93; 1,46) *	1,55 (1,36; 2,12) *
CD16+, %	22,50 (19,00; 26,00)	23,00 (20,00; 29,00)
CD16+, $\times 10^9/\text{л}$	0,99 (0,70; 1,25) *	1,45 (1,29; 1,80) *

Примітка. * – достовірність різниці між групами дітей на природньому і штучному вигодовуванні, ($p < 0,05$).

Гуморальна ланка імунітету, яка є переважаючою при інфекціях із позаклітинним перебуванням патогену, характеризувалась у дітей, які знаходились у матерів-курців на штучному вигодовуванні, достовірно

збільшеною за відносною й абсолютною кількістю (на 38,39%) CD19+ у порівнянні з показниками імунограми пацієнтів групи 1 ($p < 0,05$) (табл. 5.5).

Таблиця 5.5

Порівняння показників гуморальної ланки імунної відповіді у дітей матерів-курців на природньому і штучному вигодовуванні, Me (Q2; Q75)

Показники, од.вимір	Група 1 (n=24)	Група 2 (n=23)
Ig G, мг/мл	5,91 (5,10; 7,07)	7,30 (5,10; 8,76)
Ig A, мг/мл	0,55 (0,4; 0,57)	0,55 (0,41; 0,72)
Ig M, мг/мл	1,27 (1,18; 1,68)	1,27 (1,10; 1,89)

Сироваткові імуноглобуліни Ig A, Ig M в обох групах не мали статистичної різниці ($p > 0,05$). Проте вміст Ig M зберігався на 27% вищим за верхню межу норми, а рівень Ig A виявився на 8,3% нижчим за нижню межу норми, що, можливо, свідчить про наявність вікових особливостей. Рівень сироваткового Ig G у дітей групи 1 був на 19,04% меншим за дітей групи 2.

У дітей групи 2 у стані одужання зберігалася певна тенденція до більш високого рівня імуноглобулінів ($p > 0,05$). У першій групі, де було збережене природне вигодовування, рівень імуноглобулінів у той же термін нормалізувався.

Таким чином, у дітей з частою респіраторною захворюваністю за наявності пасивного паління в стані ранньої реконвалесценції зберігається підвищений прозапальний потенціал імунної реактивності (за рахунок збільшення рівня лейкоцитів та їх функціональної активності, CD8+, CD16+, CD19+, CD95+, сироваткові Ig G, Ig M), особливо виражений в групі дітей, які вигодовуються штучно. Природне вигодовування, незважаючи на наявність підвищених концентрацій прозапального інтерлейкіну-1 α в молоці жінок, які палять, зменшувало напругу прозапального потенціалу і нормалізувало імунну відповідь (впливало на

функціональну активність нейтрофілів та зменшувало показники імунних активаційних маркерів, показники гуморальної ланки).

5.4. Психологічні особливості жінок-годувальниць, які палять

У 20 жінок-годувальниць, що були схильні до тютюнопаління, визначили ступінь ніотинової залежності за допомогою теста Фагерстрема [22]. Низький рівень ніотинової залежності виявлений у 16 (80%) з 20 жінок, середній – у 4 (20%). Жінок з високим рівнем ніотинової залежності не виявлено.

Згідно з Рекомендаціями з профілактики і лікування тютюнопаління (2010) з метою відмови від паління основну увагу було зосереджено на психологічних факторах [27]. Особам з середнім рівнем залежності рекомендується застосування медикаментозної терапії, що в нашому випадку унеможлиблювалось статусом матері-годувальниці. Під час консультацій, разом із жінкою-курцем, визначались фактори ризику куріння (стрес, вживання алкогольних напоїв, вплив оточення, спілкування в компанії та інше), надавались поради щодо уникання таких ситуацій, які підвищують ризик рецидиву; розглядались фактори, які допомагали їй у минулому припинити куріння, та ті, що сприяли рецидиву; пояснювався зв'язок між курінням і гострими захворюваннями її та дитини; вказувалась ймовірність розвитку хронічних хвороб.

Ефективність допоміжних заходів рекомендаційного характеру, що здійснювались спеціалістами у медичній установі, визначилась невисокою. Тільки 1 (5%) з 20 матерів-курців відмовилась від паління після бесід з медичними працівниками.

Було припущено, що матерів-годувальниць, які палять, можуть об'єднувати схожі індивідуально-типологічні особливості та орієнтири особистісного розвитку, які виступають причинними факторами неможливості відмови від паління. Для їх виявлення ми використали «Тест

– опитувальник рівня суб'єктивного контролю» Дж. Роттера (адаптований Бажиним Е.Ф. і співав., 1993), в якому для медико-психологічних досліджень включені шкали, що вимірюють рівень суб'єктивного контролю у відношенні до хвороби та здоров'я [6]. В опитуванні брали участь 60 жінок, 20 з яких палили, та 40 матерів-годувальниць, які не мали цієї шкідливої звички.

За результатами проведеного психологічного дослідження виявлено, що 12 (60%) з 20 матерів, які палять, мали низькі показники рівня суб'єктивного контролю. Цим матерям був притаманний екстернальний тип реагування – схильність перекладати відповідальність за всі життєві події на зовнішні чинники (на інших людей, на випадок та долю). У групі жінок-годувальниць, які не палять, низькі показники мали лише 11 (27,5%) з 40 жінок. Високі показники відповідальності відносно здоров'я і хвороби (інтернальний тип реакції) мали тільки 8 (40%) з 20 матерів, які палять та 29 (72,5%) з 40 ($p < 0,05$) групи порівняння.

Таким чином, за шкалою інтернальності відносно до здоров'я та хвороби встановлено, що більшість жінок (60%), які палять, відносяться безвідповідально як до себе, свого здоров'я, так і до здоров'я значущих близьких – дітей, чоловіків.

Отже, за нашими дослідженнями матері-годувальниці, що палять, мають низькі показники рівня суб'єктивного контролю і потребують проведення корекції орієнтирів особистісного розвитку в рамках соціально-психологічної допомоги. Результати дослідження визначили спрямованість корекційно-реабілітаційної стратегії в рамках соціально-психологічної допомоги: по-перше, усвідомлення жінками пріоритетності здоров'я в числі власних світоглядних установок, по-друге, визнання жінкою, яка палить, що відповідальність за здорове життя несе вона сама.

Матеріали даного розділу опубліковано в таких роботах:

1. 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.

2. 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.

3. 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. – Х., 2014. – С. 32–33.

РОЗДІЛ 6

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

6.1. Визначення пріоритетності та синтез моделі прогнозування ризику та взаємовпливу предикторів формування рекурентного перебігу респіраторних захворювань у дітей раннього віку

Навчальна вибірка містила інформацію про 234 пацієнти, які мали наступні ознаки:

– соціально-гігієнічні: тютюнопаління родичів, скупченість у місці проживання, рання соціалізація (відвідування дошкільних дитячих закладів, магазинів, громадського транспорту, інше), наявність старших дітей у родині та інші;

– медико-біологічні: ускладнений перебіг вагітності, передчасні, ускладнені пологи, раннє штучне вигодовування, перебування в лікарні на першому місяці життя, наявність алергічних захворювань, інфікування ЦМВ, антибіотикотерапія три і більше курсів на рік та інші;

– клініко-лабораторні: залізодефіцитні стани, недостатній рівень вітаміну D та інші.

Як вихідний параметр «у» розглядалася схильність дітей до рекурентного перебігу респіраторних інфекцій (1 – діти групи RPI, 0 – діти групи EPI). Фрагмент навчальної вибірки наведений у табл. 6.1.

З метою виключення малозначимих ознак і пошуку чинників, що приводять до рекурентного перебігу респіраторних інфекцій, виконали оцінювання індивідуальної інформативності (e) кожної вхідної характеристики в навчальній вибірці. Оскільки ознаки є бінарними (набувають значень нуль або один) для визначення інформативності ознак використовували інформаційний підхід, що передбачає використання

кількості інформації, яку отримує система в процесі розпізнавання об'єктів в результаті використання оцінюваної ознаки. При використанні інформаційного підходу як критерій інформативності ознаки, використовували ентропію ознаки.

Таблиця 6.1

Фрагмент навчальної вибірки

№ пацієнта	Предиктори (ознаки)												у
	x_1	x_2	x_3	x_4	x_5	x_6	x_7	x_8	x_9	x_{10}	x_{11}	x_{12}	
1	0	0	1	0	1	1	1	0	1	0	1	1	1
2	1	1	1	0	1	0	1	0	1	0	0	1	1
3	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
4	1	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
5	0	1	0	1	0	1	1	1	1	1	0	1	1
...

Обчислені значення оцінок індивідуальної інформативності ознак наведені в таблиці 6.2.

Таблиця 6.2

Оцінка індивідуальної інформативності ознак

Предиктори	x_1	x_2	x_3	x_4	x_5	x_6	x_7	x_8	x_9	x_{10}	x_{11}	x_{12}
$e(x_i)$	0,992	0,586	0,477	0,952	0,900	0,564	0,821	0,619	0,992	0,999	0,997	0,827

Найбільш значущі фактори розвитку рекурентного перебігу респіраторних інфекцій у дітей раннього віку представлені у табл. 6.3. Їх ранжування за найбільшими показниками індивідуальної інформативності дозволило визначити пріоритет предикторів розвитку респіраторних захворювань рекурентного перебігу у дітей раннього віку.

Таблиця 6.3

Пріоритетність предикторів формування РРІ

№	Предиктори	Індивідуальна інформативність
1	Тютюнопаління родичів	0,999
2	Соціальні чинники, що призводять до частих захворювань: скупченість у місці проживання, відвідування дитячих закладів, наявність дітей старшого віку	0,997
3	Ускладнений перебіг вагітності	0,992
4	Наявність алергічних захворювань	0,992
5	Перебування в лікарні на першому місяці життя	0,952
6	Раннє штучне вигодовування	0,900
7	Антибіотикотерапія три і більше курсів впродовж року	0,827
8	Інфікування ЦМВ	0,821
9	Недостатній рівень вітаміну D	0,618
10	Ускладнені пологи	0,586
11	Залізодефіцитні стани	0,564
12	Передчасні пологи	0,477

Для автоматизації процесу прогнозування РРІ у дітей раннього віку була побудована діагностична модель визначення ризику розвитку рекурентних респіраторних інфекцій методом бінарного дерева рішень. Синтезоване «дерево рішень» являє собою ієрархічну дерево подібну структуру, що має 23 вузли, в яких виконуються перевірка наявності визначених предикторів (рис. 6.1). Виконання певної послідовності дій по

синтезованому «дереву рішень» необхідно для визначення результату індивідуального прогнозу:

1. Якщо $x_{12} < 0,5$, тоді виконати перехід до вузла I, інакше – до вузла III
2. Якщо $x_7 < 0,5$, тоді виконати перехід до вузла IV, інакше – до вузла V
3. Якщо $x_9 < 0,5$, тоді виконати перехід до вузла VII, інакше – до вузла

VIII

4. Якщо $x_{11} < 0,5$, тоді $y = 0$, інакше виконати перехід до вузла XI
5. Якщо $x_4 < 0,5$, тоді виконати перехід до вузла XVI, інакше $y = 1$
6. Якщо $x_{10} < 0,5$, тоді $y = 0$, інакше – виконати перехід до вузла XIX
7. Якщо $x_5 < 0,5$, тоді $y = 0$, інакше – виконати перехід до вузла XXIII
8. Якщо $x_1 < 0,5$, тоді $y = 0$, інакше $y = 1$
9. Якщо $x_5 < 0,5$, тоді виконати перехід до вузла XII, інакше – до

вузла XIII

10. Якщо $x_1 < 0,5$, тоді виконати перехід до вузла XVII, інакше $y = 1$
11. Якщо $x_4 < 0,5$, тоді $y = 0$, інакше – виконати перехід до вузла XX
12. Якщо $x_{11} < 0,5$, тоді $y = 0$, інакше $y = 1$
13. Якщо $x_{10} < 0,5$, тоді $y = 0$, інакше виконати перехід до вузла XVIII
14. Якщо $x_{11} < 0,5$, тоді виконати перехід до вузла 21, інакше – до вузла

XXII

15. Якщо $x_4 < 0,5$, тоді $y = 0$, інакше $y = 1$
16. Якщо $x_1 < 0,5$, тоді $y = 0$, інакше $y = 1$
17. Якщо $x_5 < 0,5$, тоді виконати перехід до вузла 9, інакше $y = 1$
18. Якщо $x_{11} < 0,5$, тоді виконати перехід до вузла XIV, інакше $y = 1$
19. Якщо $x_4 < 0,5$, тоді $y = 0$, інакше $y = 1$
20. Якщо $x_1 < 0,5$, тоді виконати перехід до вузла VI, інакше $y = 1$
21. Якщо $x_7 < 0,5$, тоді виконати перехід до вузла X, інакше $y = 1$
22. Якщо $x_5 < 0,5$, тоді виконати перехід до вузла XV, інакше $y = 1$
23. Якщо $x_9 < 0,5$, тоді $y = 0$, інакше $y = 1$

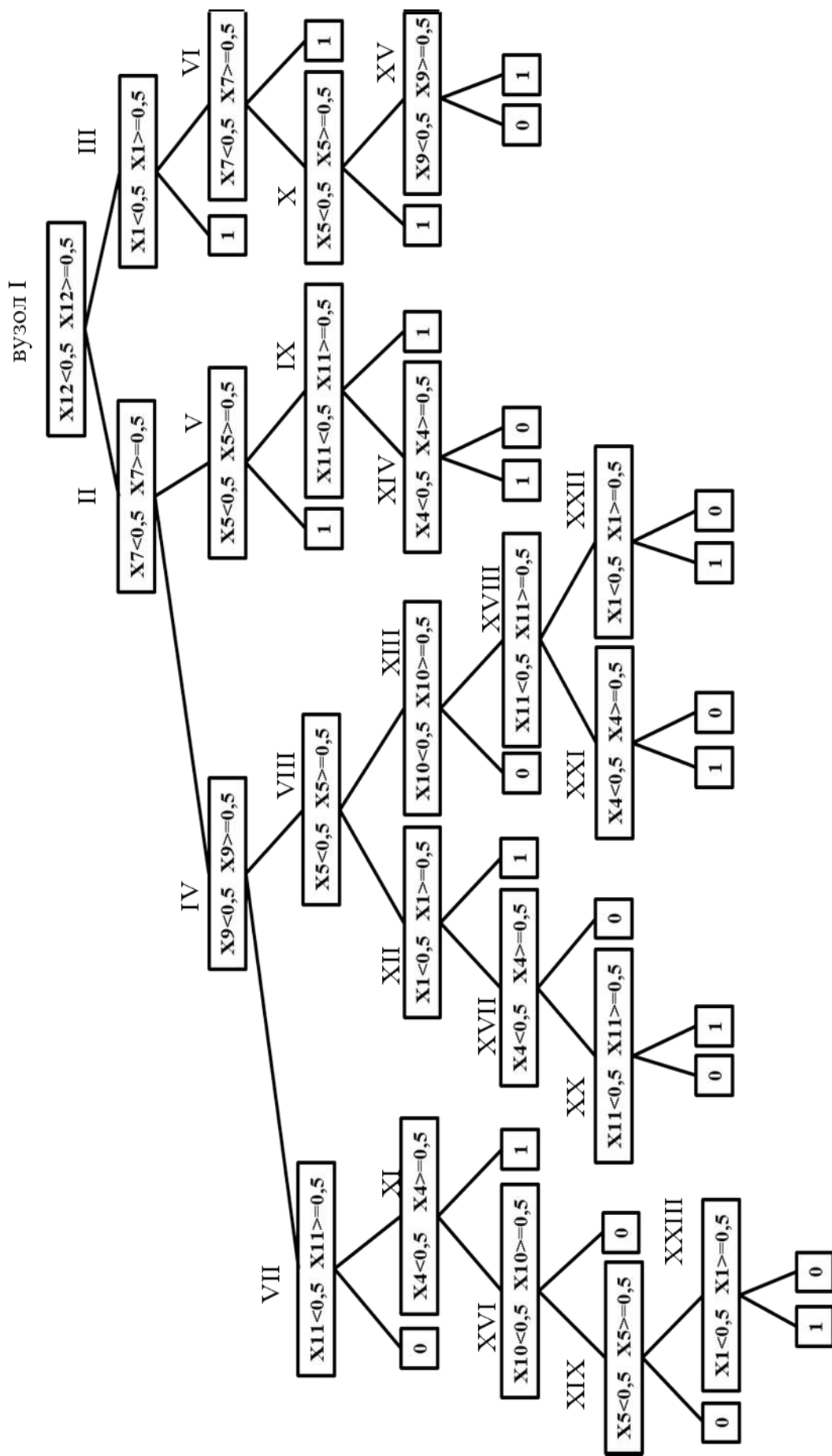


Рис. 6.1. «Дерево рішень» визначення ризику рекурентного перебігу респіраторних інфекцій.

При заміні математичних символів «дерева рішень» термінологією відповідних предикторів створений алгоритм прогнозування ризику рекурентного перебігу респіраторних інфекцій у дітей раннього віку (рис. 6.2.). Алгоритм може бути перетворений в набір продукційних правил, які є зручною формою для подальшого аналізу та використання лікарями-педіатрами у щоденній практиці, наприклад:

– якщо дитина народжена від вагітності з ускладненим перебігом, страждає на алергічні захворювання, перебуває на ранньому штучному вигодовуванні в умовах пасивного тютюнопаління родичів та зростає в умовах ранньої соціалізації, то вона має високий ризик формування рекурентного перебігу респіраторних інфекцій;

– якщо дитина перебувала на стаціонарному лікуванні на першому місяці життя, страждає на алергічні захворювання, зростає в умовах ранньої соціалізації, навіть при збереженому грудному вигодовуванні і сприятливому перебігу вагітності її матері, вона має високий ризик формування рекурентного перебігу респіраторних інфекцій;

– якщо дитина інфікована ЦМВ, зростає в умовах ранньої соціалізації, навіть при збереженому природньому вигодовуванні, вона має високий ризик формування рекурентного перебігу респіраторних інфекцій;

– якщо у дитини збережене природнє вигодовування, відсутня інфікованість ЦМВ, малюк не страждає на алергічні захворювання, вагітність її матері мала сприятливий перебіг, навіть при умові отримання дитиною антибіотикотерапії три та більше курсів на рік, дитина буде мати низький ризик формування рекурентного перебігу респіраторних інфекцій;

– якщо дитина не була госпіталізована на першому місяці життя, народжена від вагітності із сприятливим перебігом при умові збереженого природнього вигодовування, навіть, якщо вона має алергічне захворювання, то буде мати низький ризик формування рекурентного перебігу респіраторних інфекцій.

Створений алгоритм прогнозування ризику рекурентного перебігу респіраторних інфекцій у дітей раннього віку було перевірено за допомогою вибірки з 25 дітей групи РРІ, 25 дітей групи ЕРІ (табл. 6.4).

Таблиця 6.4

Визначення чутливості та специфічності методу

	РРІ «+»	РРІ «-»
Тест позитивний	23	3
Тест негативний	2	22

Чутливість (показує частку істинно позитивних результатів) склала 92%, специфічність (показує частку істинно негативних результатів) – 88%. Таким чином, створений алгоритм дозволяє педіатру визначати дітей з високим ризиком формуванні РРІ.

Отже при аналізі предикторів розвитку рекурентного перебігу респіраторних інфекцій (перший етап досліджень) ми виділили ті значущі чинники, які можуть бути відкореговані або їх негативний вплив зменшений: тютюнопаління родичів, раннє штучне вигодовування, антибіотикотерапія три і більше курсів на рік, інфікування ЦМВ, недостатній рівень вітаміна D, залізодефіцитні стани. На основі їх вираженості і взаємовпливу на другому етапі досліджень була складена програма профілактики.

6.2. Обґрунтування профілактичного комплексу заходів та оцінка його ефективності

На другому етапі досліджень за допомогою створеного алгоритму визначення ризику розвитку РРІ були протестовані 60 дітей раннього віку. У 26 (43,33%) з них ризик розвитку РРІ розцінений як високий, у 34 (56,57%) – як низький.

У дітей з групи високого ризику розвитку РРІ контролювали рівні феритину, метаболіту 25(OH)D₃, визначили імунограму першого рівня, наявність ЦМВ інфікованості, враховуючи рівень останніх склали індивідуальні програми профілактики, в які були включені:

- загально-гігієнічні заходи (відмова батьків від паління, рекомендації щодо підтримки природного вигодовування, раціональне харчування, загартування);
- медикаментозна корекція, при потребі, дефіциту заліза і вітаміна D;
- при наявності гострого перебігу лікування ЦМВ інфекції.

Батьки 17 (65,4%) з 26 дітей з високим ризиком розвитку РРІ дотримувались наших рекомендацій в повному обсязі (основна група), з 9 (34,6%) родинами комплайнсу досягнути не вдалось (група порівняння). Батькам дітей з низьким ризиком розвитку РРІ (34 родини) були дані рекомендації загально-гігієнічного характеру.

Через 6 місяців оцінили кількість епізодів ГРВІ, розрахували індекс резистентності малюків та визначили їх резистентність (табл. 6.5).

Таблиця 6.5

Порівняння частоти респіраторних інфекцій, Me (Q25; Q75)

	Кількість епізодів ГРІ	Індекс частоти респіраторних інфекцій	Резистентність	
			Хороша	Знижена
Група спостереження (n=17)	1,41 (1,0; 2,0)*	0,24 (0,17; 0,32)*	13 (76,47%)*	4 (23,53%)*
Група порівняння (n=9)	2,56 (2,0; 3,0)	0,42 (0,32; 0,5)	3 (33,33%)	6 (66,37%)

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

У дітей групи спостереження, що пройшли курс профілактики, визначили «хороший індекс резистентності»: 0,24 (0,17; 0,32) проти 0,42

(0,32; 0,5) ($p < 0,05$), що відповідав «низькому індексу резистентності» малюків, які не отримували профілактичних заходів. Ефект збереження «хорошої резистентності» при використанні індивідуальних програм профілактики визначили у 76,47% ($p < 0,05$) дітей раннього віку з високим ризиком формування РРІ, що в 2,3 рази частіше, ніж у групі порівняння.

Нами був проведений аналіз показників імунограми до і після виконання профілактичних заходів. Динаміка показників фагоцитарної ланки наведена в табл. 6.6.

Таблиця 6.6

Динаміка показників фагоцитарної ланки, Me (Q25; Q75)

Показники, од.вимір	До профілактичного заходу (n=17)	Після профілактичного заходу (n=17)
Фагоцитарний індекс, %	74,0 (61,5; 81,0)*	71,0 (64,0; 75,0)*
Фагоцитарне число	5 (4; 6)	5 (5; 5)
Індекс завершеності фагоцитозу, %	1,2 (1,1; 1,2)*	1,1 (1,0; 1,2)*
НСТ–тест, спонтанний	18,0 (10,5; 19,0)	18,0 (12,0; 31,0)
Індекс НСТ-тесту	0,3 (0,2; 0,55)	0,4 (0,3; 0,6)

Примітка. * – достовірність різниці між показниками фагоцитозу дітей до і після курсу профілактики, ($p < 0,05$).

В результаті використання індивідуальних заходів профілактики в ланці неспецифічної імунної відповіді у дітей раннього віку спостерігали зменшення фагоцитарного індексу ($p < 0,05$), змінювався індекс завершеності фагоцитозу ($p < 0,05$).

Не визначили статистично достовірної різниці показників активаційних маркерів ($p < 0,05$). В клітинній ланці імунної відповіді визначили статистично вірогідні зміни в абсолютній та відносній кількості лімфоцитів-хелперів та імунорегуляторному індексі ($p < 0,05$) (табл. 6.7).

Таблиця 6.7

Динаміка показників клітинної ланки імунної відповіді, Me (Q25; Q75)

Показники, од.вимір	До профілактичних заходів (n=17)	Після профілактичних заходів (n=17)
Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$	8,25 (7,3; 10,0)	7,95 (6,0; 9,8)
Лімфоцити, %	63,0 (55,0; 74,0)	58,0 (61,0; 66)
Лімфоцити, $\times 10^9/\text{л}$	5,32 (4,29; 7,4)	4,14 (3,65; 6,21)
CD3+, %	64,0 (62,0; 67,0)	63,0 (61,0; 66,0)
CD3+, $\times 10^9/\text{л}$	3,2 (3,00; 4,66)	2,63 (2,19; 3,91)
CD4+, %	39,0 (36,0; 44,0)*	36,0(33,0; 39,0)*
CD4+, $\times 10^9/\text{л}$	2,14 (1,81; 2,88)*	1,43 (1,23; 3,91)*
CD8+, %	27,0 (24,0; 28,0)	28,0 (27,0; 29,0)
CD8+, $\times 10^9/\text{л}$	1,48 (1,01; 1,99)	1,15 (1,01; 1,55)
CD4/CD8	1,5 (1,3; 1,7)*	1,3 (1,2; 1,3)*
CD16+, %	22,0 (18,0; 26,0)	24,00 (19,00; 25,50)
CD16+, $\times 10^9/\text{л}$	1,17 (0,85; 1,58)	0,95 (0,68; 1,55)
CD25+, %	22,0(20,0; 26,0)	24,50 (22,00; 28,00)
CD25+, $\times 10^9/\text{л}$	1,10 (0,92; 1,47)	0,97 (0,80; 1,74)
CD95+, %	27,5 (30,0; 34,0)	26,0 (22,0; 32,00)
CD95+, $\times 10^9/\text{л}$	1,52 (1,19; 1,83)	0,94 (0,87; 1,68)

Примітка. * – достовірність різниці показників клітинної ланки у дітей до і після курсу профілактики, ($p < 0,05$).

В гуморальній ланці імунної відповіді статистично значущіх змін не виявлено (табл. 6.8).

Таблиця 6.8

Динаміка показників гуморальної ланки, Me (Q25; Q75)

Показники од.вимір	До профілактичних заходів (n=17)	Після профілактичних заходів (n=17)
CD19,%	28,0 (23,0; 29,0)	28,0 (26,0; 29,00)
CD19, x10 ⁹ /л	1,40 (1,06; 1,69)	1,27 (0,99; 1,61)
Ig G, мг/мл	5,85 (4,82; 8,23)	7,26 (5,97; 9,0)
I g A, мг/мл	0,62 (0,53; 0,82)	0,60 (0,46; 0,62)
Ig M, мг/мл	1,10 (0,94; 1,30)	1,10 (0,88; 1,45)

Рівень показників всіх ланок імунної відповіді дітей, які використовували індивідуальні заходи профілактики респіраторних інфекцій, перебували у межах коливань фізіологічних норм.

Отже, використання індивідуальних заходів профілактики респіраторних інфекцій дозволяли зберегти «хороший індекс резистентності»: 0,24 (0,17; 0,32) ($p < 0,05$) у 76,47% ($p < 0,05$) дітей раннього віку з високим ризиком формування РРІ, що у 2,3 раза частіше, ніж у групі порівняння.

Таким чином, запропонований нами алгоритм прогнозування розвитку РРІ дозволяє виділяти групу дітей раннього віку, що потребують поглибленого обстеження і проведення профілактичних заходів, які виключають розвиток дисбалансу імунних реакцій, дефіцитних станів, знижують частоту респіраторних інфекцій, запобігають розвитку їх рекурентного перебігу.

Матеріали даного розділу наведені у наступних друкованих працях:

1. 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.

РОЗДІЛ 7

АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Респіраторні захворювання продовжують займати лідируюче місце в структурі інфекційної патології дитячого населення в усьому світі. На їх частку припадає понад 90% усіх хвороб респіраторної системи у дітей [9, 65, 80, 114]. Епідеміологічні дослідження свідчать, що за останні десять років кількість захворювань бронхолегеневої системи у дітей збільшилася в 3,6 рази, переважно за рахунок гострих і рецидивуючих запальних процесів верхніх і нижніх дихальних шляхів. При цьому пік захворюваності реєструється у віці до 3 років [33]. Максимальна захворюваність на ГРЗ серед дітей відзначається у віці від 6 місяців до 6 років [8]. Результати численних клініко-епідеміологічних досліджень [2, 7, 8, 11, 19] свідчать про те, що в кожній віковій групі є діти з більш високою, ніж у однолітків, схильністю до рекурентних респіраторних захворювань.

Рекурентний перебіг респіраторних інфекцій призводить до формування хронічної патології бронхів, ЛОР-органів, алергізації організму, чинить негативний вплив на фізичний і нервово-психічний розвиток дитини, порушує соціальну адаптацію, погіршує якість життя родини [8,43,52, 62, 65, 177].

Не вирішене питання: особливості імунної відповіді у дітей з РРІ пов'язані з процесами її розвитку чи є симптомом вторинного імунодефіциту [9]. Існує думка, що повторні респіраторні інфекції у дітей раннього віку можна розглядати як адаптивну реакцію організму дитини на дію несприятливих факторів навколишнього середовища та соціально-екологічних умов [43, 62, 169]. Проте за умови повторення ГРЗ понад 6–8 разів на рік не відбувається адекватного відновлення функціональних характеристик імунної системи, тобто РРІ нерідко перевищують поріг толерантності імунної системи до інфекції і негативно впливають на дитину [9, 65].

В вивчених працях досліджені різні фактори, що вірогідно мають вплив на формування у дітей раннього віку рекурентної респіраторної захворюваності, її тривалості, тяжкості перебігу, розвитку ускладнень: анатомо-фізіологічні особливості дихальної системи, вікові особливості імунної системи, генетичні, мікробіологічні, інфекційні, ятрогенні чинники несприятливі екологічні умови [9, 26, 60, 65, 80]. Проте, в літературі недостатньо висвітлена значущість окремих керованих факторів впливу, не вивчений їхній взаємозв'язок і взаємовплив. Нами знайдені поодинокі роботи з вивчення процесів обміну заліза при частих запальних процесах, вітаміну D як фактору, що відіграє значну роль в імунній відповіді, впливу пасивного тютюнопаління на імунний статус дітей раннього віку [28].

Таким чином, пошук порушень в імунному статусі дітей раннього віку групи РРІ, аналіз предикторів, що їх викликали, можуть надати додаткову інформацію про механізми розвитку рекурентного перебігу респіраторних інфекцій, що дозволить прогнозувати розвиток цих станів і розробити тактику їхньої профілактики.

У зв'язку з цим, метою нашого дослідження було 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.

Для досягнення мети намітили розв'язати такі завдання:

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 вмісту заліза, феритину, метаболіта 25(OH)D₃ та їх вплив на імунну відповідь у дітей раннього віку з рекурентним перебігом респіраторних інфекцій..

4. Визначити психологічні особливості матерів-годувальниць, які палять, рівень прозапального ІЛ-1α 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.

З метою оцінки впливу соціально-гігієнічних, медико-біологічних факторів на розвиток рекурентного перебігу респіраторної патології, визначення їхнього паритету ретроспективно був проведений аналіз історій хвороб та амбулаторних карт розвитку 344 дітей у віці від 1 до 3 років, які перебували на лікуванні в інфекційно-боксованому відділенні дітей раннього віку комунальної установи «Запорізька міська дитяча багатопрофільна лікарня №5» (головні лікарі – О.І. Токар) з 30.09.2008 по 01 02.2014рр. У процесі обробки інформації в усіх дітей реєстрували сумарне число епізодів гострої респіраторної патології інфекційного генезу, отитів.

Було відібрано 234 дитини, які на підставі аналізу анамнестичних даних були поділені на дві групи: схильні до рекурентного перебігу респіраторних інфекцій (124 пацієнта) та з епізодичними респіраторними інфекціями (110 пацієнтів). За основу розподілу нами була прийнята класифікація В.Ю. Альбіцького (1986) [5], також до уваги брали розповсюдженість запального процесу і тяжкість перебігу захворювання.

Соціально-гігієнічні, медико-біологічні, клінічні та лабораторні дані досліджених малюків стали основою для навчання експертної системи та створення математичної моделі і алгоритму прогнозування ризику РРІ. Ще

25 дітей з РРІ і 25 дітей ЕРІ, які не були залучені у попередній етап навчання експертної системи, склали вибірку для тестування програми.

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), концентрації прозапального цитокіну ІЛ-1α у молоці матерів-годувальниць, визначення інфікованості цитомегаловірусом та активності цитомегаловірусної інфекції.

На другому етапі дослідження із 60 дітей, які хворіли епізодично, за допомогою створеного алгоритму прогнозування ризику РРІ були виділені діти високого ризику, що були обстежені і отримали профілактику згідно з індивідуальними програмами профілактики, ефективність якої була оцінена.

За даними літератури, патогенетичною основою респіраторних інфекцій рекурентного перебігу є зміна імунологічної реактивності організму. Ці зміни можуть зачіпати всі ланки імунітету – з пригніченням місцевого імунітету на тлі дисбалансу клітинного та гуморального ланок. В основі зниження проти інфекційної резистентності у дітей з РРІ лежать транзиторні, а не стабільні порушення функції, що необхідно враховувати при розробці схеми терапії [18, 33].

Результати наших досліджень співпали з даними наукових літературних джерел: майже всі показники клітинної, гуморальної ланок імунітету в періоді ранньої реконвалесценції в основній групі малюків з РРІ та в групі порівняння (малюки з ЕРІ) знаходились в межах референтних значень. Разом з тим, у дітей з рекурентним перебігом респіраторних захворювань ($p < 0,05$) мали місце статистично вірогідні зміни у вигляді зниження фагоцитарного індексу ($p < 0,05$), у більшості з них (21,15%) ($p < 0,05$) були зниженні показники індексу завершеності фагоцитозу, що співпадає з даними (Папінко Р.М., 2009) [56]. Зменшення фагоцитарної активності моноцитарно-макрофагальної системи при

рекурентному перебігу інфекційних хвороб обумовлено швидким виснаженням механізмів природнього захисту у дітей та неможливістю ефективного відновлення за умов повторення у них респіраторних інфекційних захворювань [9, 4, 65, 78, 177]. При частотному аналізі тенденцій імунологічних змін клітинної ланки імунітету відмічений дисбаланс у вигляді зниження абсолютної кількості лейкоцитів і лімфоцитів на тлі збільшення абсолютної кількості регулюючих субпопуляцій CD3+, CD4+, відносної кількості CD8+, надлишку кількості природних кілерів CD16+ [7]. Одночасна активація CD8+, що пов'язана з противірусним імунітетом, CD4+ і гуморальної ланки, як відповіді на бактеріальну інфекцію, що може призвести, на наш погляд, до гальмування обох форм імунної відповіді і викликати пригнічення системи імунітету в цілому при рекурентному перебігу вірусно-бактеріальних інфекцій [82]. У більшості дітей з РРІ ($p < 0,05$) визначена уповільнена зміна імунорегуляторних процесів – показника імунорегуляторного індексу, що вірогідніше свідчить про неадекватність імунної відповіді і про можливість хронізації інфекції у зв'язку з неповною ерадикацією збудника.

Звертало увагу і збільшення показників активаційних маркерів – у чотири рази частіше реєстрували збільшення відносної і абсолютної кількості показників активаційних маркерів ($p < 0,05$). Посилення експресії рецепторів апоптозу, що пов'язано, на наш погляд, з більш значною стимуляцією чужорідними патогенами, від яких Т-лімфоцити отримують додаткові сигнали про тимчасову відміну запрограмованої загибелі та з слабкою імунною відповіддю, яка формує недостатній захисний фон для скасування апоптоза активованих імунокомпетентних клітин.

Гуморальна ланка імунітету у дітей з РРІ за кількісними характеристиками імунограми першого рівня не відрізнялась від досліджень дітей з ЕРІ. Незважаючи на описане в літературі значення дефіциту окремих підкласів IgG, зокрема IgG2, IgG3, на виникнення рецидивуючих респіраторних інфекцій, нами визначена лише зміна вмісту субпопуляції

IgG4($p < 0,05$) – збільшення концентрацій у сироватці крові, в порівнянні з дітьми з ЕРІ, що констатувала притаманну дітям з РРІ схильність до алергічних реакцій ($p < 0,05$) [7, 26, 141].

Отже, імунологічні дослідження першого рівня не фіксують суттєвих змін імунологічної відповіді у дітей при рекурентному перебігу респіраторних інфекцій. Зниження захисної відповіді у дітей з РРІ, спираючись на дані літератури, на визначені в наших дослідженнях тенденції у взаємодії імуноактивних клітин в періоді ранньої реконвалесценції після чергового епізоду РРІ, можна пояснювати, ймовірно, функціональними порушеннями окремих субпопуляцій імунокомпетентних клітин внаслідок змін в їхній метаболічній активності, обумовлених, на наш погляд, впливом транзиторних ендогенних і/або екзогенних факторів. Тому наступним етапом роботи стало визначення предикторів розвитку РРІ у дітей [2, 7, 8, 11].

Аналіз сучасної літератури показав, що більшість авторів визначає, що механізм формування рекурентного перебігу респіраторних уражень є багатофакторним. В переважній більшості часті ГРЗ у дітей обумовлені транзиторними ендогенними і/або корегуємими екзогенними факторами ризику [7, 8]. Серед ендогенних факторів ризику найбільш часто зустрічаються морфофункціональна незрілість, недоношеність, перинатальні порушення, пізній старт імунної відповіді, перенесені і/або персистуючі TORCH-інфекції [7, 43, 52].

До екзогенних факторів належать несприятливі матеріально побутові умови, низький рівень санітарної культури, пасивне куріння, рання соціалізація, нераціональний режим дня, аліментарні дефіцити, раннє штучне вигодовування, невиправдане призначення антибіотиків, що приводить до збільшення кількості резистентних штамів мікроорганізмів, розвитку дисбіозу кишечника, що тягне за собою зниження імунологічної реактивності дитини [4, 7, 8, 52, 71].

Ми склали наступну гіпотезу, згідно з якої ендogenous фактори, що пов'язані з внутрішньоутробним розвитком дитини, перинатальними причинами та особливістю становлення органів і систем призводять до уразливості дитячого організму у ранньому віці і в сукупності з екзогенними факторами, особливо при комплексному впливі, приводять до рекурентного перебігу ГРЗ. На основі аналізу наявних ризиків захворювання у кожній групі дітей (всього 12 показників) за допомогою математичного метода бінарного дерева рішень відібрали найбільш значущі предиктори 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 ($e=0,477$).

Інші фактори були визначені як малоінформативні. Показано, що найбільш висока індивідуальна інформативність серед керованих факторів притаманна фактору пасивного тютюнопаління. Нажаль, серед дослідженої групи дітей (234 малюка) половина зростають в умовах пасивного тютюнопаління, в тому числі і тютюнопаління матерів, які вигодовують дітей природньо. Дітей, схильних до рекурентного перебігу респіраторних захворювань, які мають батьків-курців, в 2 рази більше, ніж однолітків, батьки яких не палять ($p<0,05$). Наші дані збігаються з даними О.Є. Абатурова і співав., (2015), які виявили, що половина дітей раннього віку з повторними обструктивними бронхітами є пасивними курцями [1].

Серед малюків з РРІ, які зростають в умовах пасивного тютюнопаління, визначені зменшення концентрації метаболіту 25(OH)D₃ – (28,07 (24,19; 28,45) нг/мл, $p < 0,05$), зменшення сироваткового заліза (5,4 (4,1; 11,0) мкмоль/л, $p < 0,05$), збільшення концентрації Ig E у сироватці крові (64,09 (23,09; 133,45) МЕ/мл, $p < 0,05$).

Дослідження рівня прозапального інтерлейкіну-1 α в молоці жінок-годувальниць, що палять, дозволяють констатувати більш високий його рівень (в 1,47 рази), ніж в молоці матерів без шкідливої звички тютюнопаління ($p < 0,05$), що співпадає з даними Szlagatys-Sidorkiewicz A. і співав. (2012) [75]. Нами 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 з РРІ при лише пасивному тютюнопалінні. Причому, у останніх встановлено зміння метаболічної активності клітин моноцитарно-макрофагальної системи ($p < 0,05$). Незважаючи на підвищений рівень абсолютної кількості CD8+ ($p < 0,05$), спостерігали напруження механізмів синтезу антитіл є Т-залежним процесом, визначили підвищену готовність лімфоцитів до апоптозу ($p < 0,05$), констатували тенденцію до збільшення Ig G у порівнянні з дітьми на природному вигодовування молоком матерів-курців. Тобто, прозапальний потенціал імунної реактивності у дітей з частою респіраторною захворюваністю за наявності пасивного паління, був більш виражений в групі дітей, які вигодовуються штучно. Природне вигодовування, незважаючи на наявність підвищених концентрацій прозапального інтерлейкіну-1 α в молоці жінок, що палять, зменшувало напругу прозапального потенціалу і скоріше нормалізувало взаємодію ланок імунної відповіді. В той же час незаперечно, що відмова від паління матір'ю-годувальницею є найкращим станом для здоров'я дитини.

Наступним в переліку керованих факторів за пріоритетом, які впливають на формування схильності до рекурентного перебігу

респіраторних інфекцій у дітей, визначена інфікованість ЦМВ. В дослідженні С. Я. Ярошенко (2011) також виявлений кореляційний взаємозв'язок між інфікованістю ЦМВ і рекурентною респіраторною патологією [81]. Серед дітей із групи РРІ діагностовано 60,7% малюків, інфікованих ЦМВ ($p < 0,05$), що збігається з даними Є. І. Юліша і співав. (2015) [79].

Рівень CD3+, CD4+, CD8+ був у межах вікової норми, що збігалось з даними А. Donos (2012) [107]. Нами також була визначена низка імунологічних статистично значущих відмінностей у дітей з РРІ та ЦМВІ одночасно, які стосувалися, насамперед, гуморальної ланки – на тлі підвищення відносної кількості В-лімфоцитів на 7,4%, ніж у неінфікованих однолітків ($p < 0,05$), були визначені зменшені концентрації IgM на 16,67% ($p < 0,05$), IgA на 19,35% ($p < 0,05$), ніж у дітей без інфікованості ЦМВ. Зниження рівня В-лімфоцитів спостерігалось також в дослідженні Е. І. Джальмухамедової, 2014). Гіпопродукція імуноглобулінів у дітей, інфікованих ЦМВ, розглядалася нами як виснаження імунної відповіді на тлі тривалої вірусної сенсibilізації, що може призводити до хронізації запального процесу, та свідчила на користь прихованих імунних дефектів, існуючих лише на функціональному рівні, підтверджуючи гіпотезу про В-клітинну лімфотропну дію ЦМВ [14, 75].

Наступними керованими факторами, які формують у дітей схильність до рекурентного перебігу респіраторних інфекцій, визначені дефіцитні стани, які зустрічаються у дітей молодшого віку із значною частотою [10, 15, 39, 46, 69, 156,]. В літературі обговорюється вплив дефіцитних станів на розвиток підвищеної схильності до респіраторних захворювань, але є лише поодинокі роботи, автори яких вивчали розповсюдженість і вплив дефіциту вітаміну D і заліза на імунну відповідь дітей раннього віку, схильних до РРІ [2, 28].

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. Звертала увагу вдвічі менша кількість дітей з достатніми концентраціями метаболіту 25(OH)D₃ серед дітей з РРІ, ніж у групі порівняння. Серед дітей, які часто хворіють, домінували пацієнти (56%) з недостатнім рівнем метаболіту 25(OH)D₃ у вигляді: субклінічного дефіциту (50%), екстремального дефіциту (6%), що співпадає з даними І. М. Захарової та співавт. (2014) [46].

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). Маємо зазначити, що при недостатньому рівні вітаміну D, імунна відповідь має тенденцію до хелперного напрямка (збільшення CD4+, Т-лімфоцитів, яке супроводжується зниженим вмістом CD8+-клітин), що може супроводжуватися неповною ерадикацією патогену, вірогідністю розвитку хронізації інфекційного процесу (p<0,05) [126].

Отримані в результаті статистичної обробки дані дозволяють зробити припущення, що достатній рівень вітаміну D є необхідним для функціонування всіх ланок імунної системи: клітинної (Т-хелперів, цитоксичних Т-лімфоцитів, природних кілерних Т-лімфоцитів), системи вродженого імунітету, апоптозу [28]. Встановлені імунні порушення у дітей з недостатнім рівнем вітаміну 25(OH)D₃ значною мірою пояснюють тенденцію до рекурентного перебігу респіраторних інфекцій у дітей раннього віку і обумовлюють необхідність визначення рівня вітаміну D у даного контингенту пацієнтів, а також включення препаратів вітаміну D в програму профілактичних заходів.

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+ ($r=+0,32$; $p<0,05$). Іноземцева Г А. і співавт. (2009) визначали зниження рівня феритину у 38% часто хворіючих дітей [22].

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. Для визначення взаємозв'язка між забезпечення залізом і імунною відповіддю ми визначили рангові кореляції Спірмена між різними рівнями феритина (низький, нормальний та високий) і показниками імунограм.

У групі дітей з низьким рівнем феритину у сироватці крові виявлений прямий взаємозв'язок між рівнем феритину і показниками фагоцитозу – индексом завершеності фагоцитозу ($r=+0,80$; $p<0,05$), НСТ-тестом ($r=+0,88$; $p<0,05$); з абсолютною кількістю CD4+ ($r=+0,5$; $p<0,05$), CD16+ ($r=+0,32$; $p<0,05$), IgG ($r=+0,78$; $p<0,05$).

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 ($r=+0,38$; $p<0,05$).

У групі пацієнтів з нормальним вмістом феритину виявлений прямий взаємозв'язок між рівнем феритину і показниками фагоцитозу – НСТ-тестом ($r=+0,47$; $p<0,05$), индексом 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 ($r=+0,42$; $p<0,05$).

Отримані результати відображають літературні дані про те, що дефіцит заліза в організмі призводить до вираженого порушення клітинного імунітету у зв'язку з тим, що іони заліза відіграють провідну роль у роботі механізмів, що регулюють функціональну активність Т-лімфоцитів, впливають на проліферацію та диференціювання лімфоцитів, порушують фагоцитарну діяльність нейтрофілів, в той час як надлишок заліза призводить до дисфункції природних клітин-кілерів, порушення цитотоксичності нейтрофілів, підвищує кількість і активність супресорних CD8+, знижує активність CD4+, погіршує генерацію цитотоксичних Т-клітини, дизрегуляції CD3+ і змінює секрецію імуноглобуліну [2].

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 хворюючих малюків ($p < 0,05$), що збігається з даними Е. В. Ермолаєвої і співав. (2006) [19]. Проте аналіз наявності маркера атопічної 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 ($p > 0,05$), що співпадає з літературними даними [32].

Серед імунологічних особливостей у дітей з РРІ, які мали алергічні захворювання опосередковані Ig E-відповіддю, спостерігали статистично вірогідну різницю лише у підвищенні функціональної активності нейтрофілів – 37,00 (0,00; 40,00) ($p < 0,05$). Гуморальний ланцюг імунної відповіді у цієї групи дітей з РРІ супроводжувалась дисімуноглобулінемією за рахунок зниження сироваткових концентрацій Ig A та підвищення Ig M, що, вірогідно, обумовлено результатом активації імунної системи при частих ГРІ, і, у кінцевому рахунку, може призводити

до істотної сенсibiliзації хворих, що співпадає з дослідженням В.К. Котлукова і співав., (2006) [32].

Надзвичайний інтерес представляє аналіз взаємодій представлених керованих факторів, які діють у дітей формуючи РРІ, як правило, у своєї сукупності: ЦМВІ, дефіцитні стани, алергічні захворювання, тютюнопаління. Встановлена пряма помірна кореляція ($r=+0,34$; $p<0,05$) між рівнем феритину і вітаміну 25(ОН)D₃ в сироватці крові у дітей з РРІ. Зазначимо, що керовані фактори, як правило, потенціюють розвиток один одного опосередковано через вплив на роботу імунокомпетентних клітин. Наприклад, виникненню порушення обміну заліза та вітаміну D у дітей з РРІ або ЕРІ з одночасними проявами алергічних захворювань можуть сприяти використання жорстких елімінаційних дієт та поліпрагмазія, які посилюють дисбаланс імунологічних змін [114] та потенціюють розвиток РРІ. Спостерігали взаємозв'язок між підвищенням рівня Ig E при розвитку алергічних захворювань у малюків з РРІ та вмістом вітаміну D помірної прямої взаємозалежності ($r=+0,43$; $p<0,05$). При цьому діти з алергічними захворюваннями мали рівень метаболіту 25(ОН)D₃ статистично достовірно більш низький – 28,48 (23,61; 38,03) нг/мл ($p<0,05$), що співпадає з дослідженням Н. М. НМ Cheng Cheng і співавт. (2014) [145].

Взаємозв'язок між рівнем Ig E загальним і рівнем феритина «нижче нормативного значення» простежувався слабкий, зворотній. Тільки між рівнем феритина вище нормативного залежність досягала помірного рівня ($r=+0,28$; $p<0,05$).

Визначили достовірно нижчий рівень вітаміну 25(ОН)D₃ (32,37нг/мл) у дітей інфікованих ЦМВІ при РРІ ($p<0,05$), ніж у дітей з ЦВМ при ЕРІ, та встановили помірну пряму ступінь кореляційних залежностей між рівнем антитіл класу Ig G до ЦМВ і вмістом сироваткового заліза ($r=+0,5$; $p<0,05$) та рівнем вітаміну 25(ОН)D₃ ($r=+0,36$; $p<0,05$).

Концентрація сироваткового заліза у дітей групи спостереження з РРІ та інфікованих ЦМВ нижча на 52,79% ($p < 0,05$) показників пацієнтів, інфікованих ЦМВ, що переносять респіраторні захворювання епізодично.

Таким чином, нами визначені наступні взаємовідносини при названих клінічних спостереженнях: дефіцит заліза та вітаміну D, послаблюючи імунний захист, забезпечують інфікованість/загострення ЦМВ інфекції, потенціюють розвиток РРІ; пасивне тютюнопаління, алергічні захворювання, дефіцит заліза та метаболіту 25(OH)D₃ в сироватці крові у дітей потенціюють формування РРІ.

Отримані результати досліджень свідчать про те, що причинно-значущі чинники порушення функції імунної системи у дітей раннього віку – дефіцити заліза і вітаміну D в сироватці крові дітей з РРІ сприяють підвищенню активності ЦМВ інфекції в їх організмі. За даними літератури, маємо припускати, що активований вірус, який має здатність уповільнювати репарацію епітелію, виробляти прозапальні цитокіни, сприяє тривалому і рекурентному перебігу захворювань респіраторного тракта.

Серед значущих чинників розвитку рекурентного перебігу респіраторних інфекцій, визначених при математичному аналізі на першому етапі досліджень, ми виділили ті, які можуть бути відкореговані або їхній негативний вплив зменшений: тютюнопаління родичів; раннє штучне вигодовування; нераціональна антибіотикотерапія; інфікування ЦМВ; недостатній рівень вітаміну D; сидеропенічний синдром.

Для автоматизації процесу прогнозування схильності дітей раннього віку до рекурентного перебігу респіраторних інфекцій було побудовано діагностичну модель у вигляді бінарного дерева рішень. Синтезоване дерево рішень являє собою ієрархічну деревоподібну структуру, яка легко може бути перетворена в набір правил типу «Якщо – то» і є зручною для подальшого аналізу та експлуатації.

Створену модель та алгоритм прогнозування ризику рекурентного перебігу респіраторних інфекцій у дітей раннього віку протестували за допомогою вибірки із 25 дітей групи РРІ, 25 дітей групи ЕРІ, які не були залучені у попередній етап навчання експертної системи. Чутливість методу прогнозування склала 92%, специфічність – 88%. На другому етапі досліджень 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.

Визначення та аналіз взаємодії предикторів формування рекурентних респіраторних захворювань у дітей молодшого віку дозволили удосконалити комплекс профілактичних заходів для попередження формування РРІ. У дітей з групи високого ризику розвитку РРІ обстежили: визначили рівень феритину, 25(ОН)D₃, імунограму першого рівня, наявність ЦМВ інфекції, враховуючи рівень останніх склали індивідуальні програми профілактики, в які були включені загально-гігієнічні заходи (відмова батьків від паління, рекомендації щодо підтримки природного вигодовування, раціональне харчування, загартування); уникнення поліпрагмазії при лікуванні; корекція, при потребі, дефіциту заліза і вітаміну D; лікування ЦМВ інфекції.

Серед 26 малюків з високим ризиком розвитку РРІ батьки 17 з них дотримувались наших рекомендацій в повному обсязі (основна група), з 9 родинami комплайнсу досягнути не вдалось (група порівняння). Батькам дітей з низьким ризиком розвитку РРІ були дані рекомендації загально-гігієнічного характеру.

Через 6 місяців оцінили кількість епізодів ГРВІ, розрахували індекс резистентності малюків та визначили їх резистентність. У дітей групи спостереження, що пройшли курс профілактики, визначили «хороший індекс резистентності»: 0,24 (0,17; 0,32) проти 0,42 (0,32; 0,5) ($p < 0,05$), що відповідав «низькому індексу резистентності» малюків, які не отримували профілактичних заходів. Ефект збереження «хорошої резистентності» при

використанні індивідуальних програм профілактики визначили у 76,47% ($p < 0,05$) дітей раннього віку з високим ризиком формування РРІ, що в 2,3 рази частіше, ніж у групі порівняння. Діагностували відсутність суттєвих змін показників всіх ланок імунітету дітей, що отримали програму профілактики: знизилась кількість лейкоцитів, лімфоцитів, CD4+, збільшився рівень CD8+, нормалізувався рівень імунорегуляторного коефіцієнта, кількість Ig G збільшилась до нормального рівня ($p < 0,05$).

Значну увагу приділили профілактиці паління у жінок-годувальниць. Для вивчення проблеми відмови від паління жінками-годувальницями, нами вжите визначення у них за допомогою теста Фагерстрема [27] їх індивідуально-типологічних, причинних факторів паління: встановили у більшості (80%) матерів низький рівень нікотинової залежності і лише у 20% годувальниць – середню нікотинову залежність. Жінок з високим рівнем нікотинової залежності не виявлено.

Для запобігання шкідливої звички з матерями-годувальницями проводили співбесіди по роз'ясненню шкідливості паління, але, нажаль, тільки 5% з них відмовилась від паління після бесід медичних працівників. Низька ефективність заходів рекомендаційного характеру, здійснених спеціалістами у медичних установах, також відмічена в літературі [27, 155].

Вивчення психологічних особливостей жінок, які палять, за допомогою «Теста – опитувальника рівня суб'єктивного контролю» Дж. Роттера (адаптованого Бажиним Е. Ф. і співав., 1993), встановило статистично достовірне ($p < 0,05$) переважання серед них осіб (60%) з низькими показниками рівня суб'єктивного контролю, екстернальним типом реагування тоді як серед годувальниць без шкідливої звички тютюнопаління превалювали жінки (73%) з задовільним рівнем суб'єктивного контролю. Стосовно шкали відношення до здоров'я та хвороби ці показники свідчать, що переважна більшість жінок, які палять, безвідповідально відносяться як до себе, свого здоров'я, так і до здоров'я значущих близьких – дітей, чоловіків. Отримані нами дані щодо

психологічних особливостей жінок-курців аналогічні О. А. Харькова (2010), Р. J. Maxson і співав. (2012) [74, 154].

Отже, результати дослідження визначили, що в рамках соціально – психологічної допомоги жінкам-годувальницям, які палять, напрям корекційно-реабілітаційної стратегії повинен бути спрямованим, по-перше, на усвідомлення жінками пріоритетності здоров'я в числі власних світоглядних установок, по-друге, на визнання жінкою, яка палить, саме особистої відповідальності за здорове життя своє дитини. За нашими дослідженнями, матері-годувальниці, що палять, потребують проведення корекції орієнтирів особистісного розвитку в рамках соціально-психологічної допомоги.

На підґрунті проведеного аналізу та визначення пріоритету і взаємовпливу соціально-гігієнічних, медико-біологічних, клініко-лабораторних предикторів розвитку респіраторних захворювань рекурентного перебігу у дітей раннього віку створена модель та алгоритм для визначення ризику розвитку рекурентних респіраторних захворювань методом дерева рішень. Запропонований нами алгоритм прогнозування розвитку РРІ надає можливість з високої точністю виділяти групу дітей, що потребують поглибленого обстеження і отримання профілактичних заходів, які дозволяють подолати дисбаланс імунних реакцій і знизити частоту респіраторних інфекцій.

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 спостерігалися тенденції до зниження фагоцитарного індексу до 72,0 (62,0; 81,0) ($p<0,05$), посилення експресії рецепторів апоптозу (CD95+) до 31,0 (30,0;34,0), ($p<0,05$), збільшення у 2,55 раза вмісту субпопуляції IgG4

до 0,56 (0,27;1,11) мг/мл ($p<0,05$) порівняно з епізодично хворіючими дітьми.

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 – ($r=+0,5$; $p<0,05$).

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 IL-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 раза ($p < 0,05$) 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 у 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.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Абатуров А. Е. Индукция молекулярных механизмов неспецифической защиты респираторного тракта / А. Е. Абатуров, А. П. Волосовец, Е. И. Юлиш. - К.: 2012. – 240 с.
2. Абатуров А. Е. Роль микро- и макроэлементов в профилактике частых респираторных заболеваний у детей / А. Е. Абатуров, О. Н. Герасименко, Т. П. Квитницкая // Здоровье ребенка. – 2008. – № 5 (14). – С. 119–123.
3. Абрамова Н. А. Факторы риска формирования часто болеющих детей в социально благополучных семьях в условиях мегаполиса (г.Москвы) : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук / Н. А. Абрамова. – М., 2014. – 142 с.
4. Актуальні питання з проведення антибактеріальної терапії у дітей із гострими респіраторними захворюваннями / К. Д. Дука, С. І. Ільченко, О.С. Коренюк [и др.] // Здоров'я дитини. – 2015. – № 8 (68). – С. 9 – 12.
5. Альбицкий В. Ю. Частоболеющие дети. Клиникосоциальные аспекты. Пути оздоровления / В. Ю. Альбицкий, А. А. Баранов. – Саратов : 1986. – 165 с.
6. Бажин Е. Опросник рівня суб'єктивного контролю РСК) / Е. Бажин, Е. Голинкина, А. Еткинд. – М., 1993. – 49 с.
7. Бережний В. В. Актуальні питання педіатрії в практиці сімейного лікаря / за ред. Ю. В. Вороненка, О. Г. Шекери, В. В. Бережного. – К.: Заславский, 2015. – 342 с.
8. Беш Л. В. Лікування гострих респіраторних вірусних інфекцій у дітей, які часто хворіють: прості відповіді на складні запитання / Л. В. Беш, О. І. Мацюра // Здоров'я України. – 2012. – № 4. – С. 51–52.
9. Беш Л. В. Оцінка ефективності препаратів інтерферону в лікуванні гострих респіраторних вірусних інфекцій у дітей, які часто хворіють / Л. В. Беш // Здоров'я України. – 2015. – № 2 (61). – С. 32–36.

10. Богданова Н.М. Дефицит железа и его отрицательное влияние на развитие детей раннего возраста. Диетологические возможности постнатальной коррекции дефицита железа/ Н. М. Богданова, Е. М. Булатова, Т. В. Габруская [и др.] // Лечащий врач – 2011. – №8 – С.38-44.

11. Булгакова В. А. Клиническое значение изучения маркеров активации и апоптоза иммунокомпетентных клеток при atopической бронхиальной астме у детей / В. А. Булгакова // Педиатрия. – 2009. – Т. 87, № 2. – С. 12–18.

12. Булгакова В. А. Противовирусная терапия острых респираторных инфекций у детей./ В. А. Булгакова // Здоровье ребенка. – 2014. – № 2(53). – С. 78 – 84.

13. Возрастные особенности и оптимизация диагностики хронических герпесвирусных инфекций у часто болеющих детей / И. В. Бабаченко, А. С. Левина, О. В. Седенко [и др.] // Детские инфекции. – 2010. – № 3 (9). – С. 7–10.

14. Джальмухамедова Э. И. Клинико-прогностическое значение инфицирования цитомегаловирусом в развитии частых заболеваний у детей-воспитанников домов ребенка: дис. канд. мед. наук. – Астрахань, 2014. – 141 с.

15. Діагностика залізодефіцитних станів у дітей: сучасний погляд на проблему / О. І. Сміян, Х. І. Васишин, М. Климовець, А. Шишчук // Вісник СумДУ. Сер. Медицина. – 2012. – № 1. – С. 105–110.

16. Долгушева А. А. Противогерпетический иммунитет во взаимосвязи с заболеваемостью острыми респираторными инфекциями у детей раннего возраста и пути его укрепления в условиях дома ребенка : дис. канд. мед. наук / А. А. Долгушева. – Н. Новгород, 2010. – 147 с.

17. Дослідження регуляторних імунних механізмів у дітей, що часто хворіють, та можливостей їх корекції / В. В. Чоп'як, Г. О. Потьомкіна, І. Й. Кріль [та ін.] // Совр. педиатрия. – 2013. – № 7. – С. 80–87.

18. Дудіна О. О. Ситуаційний аналіз стану здоров'я дитячого населення / О. О. Дудіна, А. В. Терещенко // Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. – 2014. – № 2 (60). – С. 49–57.

19. Ермолаева Е. В. Оптимизация лечения часто и длительно болеющих детей: иммунокоррекция препаратом Деринат / Е. В. Ермолаева, Л. Г. Лазарева, О. В. Павлович // Медицинская кафедра. – 2006. – №. 3. – С. 1-4.

20. Железнякова Г. Ф. Регуляторные Т-лимфоциты в иммунном ответе на инфекцию / Г. Ф. Железнякова // Журн. инфектологии. – 2011. – Т. 3 (1). – С. 6–12.

21. Избранные лекции по педиатрии / под ред. А. С. Сенаторовой. – Х, 2011. – 591 с.

22. Иноземцева Г. А. Диагностика гипосидероза у часто болеющих детей / Г. А. Иноземцева, Т. И. Хвостова, О. Г. Шабаева, М. А. Гордеева // Новости "Вектор-Бест". – 2009. – № 2 (52). – С. 14-15.

23. Интеллектуальные информационные технологии проектирования автоматизированных систем диагностирования и распознавания образов: монография / [С. А. Субботин, Ан. А. Олейник, Е. А. Гофман и др.] ; под ред. С. А. Субботина. – Х. : Компания СМИТ, 2012. – 318 с.

24. Інформаційний бюлетень ВООЗ № 178, 2016.

25. Казюкова Т. В. Профилактика дефицита железа у детей раннего возраста / Т. В. Казюкова // Педиатрия. – 2011. – № 4. – С. 112–120.

26. Казюкова Т. В. Часто болеющие дети: современные возможности снижения респираторной заболеваемости / Т. В. Казюкова, Г. С. Коваль, Г. А. Самсыгина [и др.] // Педиатрия. – 2012. – Т. 91. – №. 5. – С. 42 – 48.

27. Кваша О. О. Медико-социальный проект «Здоровье без курения». Рекомендації з профілактики і лікування тютюнопаління / О. О. Кваша, І. М. Горбась, І. П. Смирнова // Здоров'я України. – 2010. - №2(231). - С. 34-36.

28. Квашнина Л. В. Иммуномодулирующие эффекты витамина Д у детей / Л. В. Квашнина // Здоровье ребенка. – 2013. – № 7 (50). – С. 134–138.

29. Клиническая иммунология: учебник / под. ред. А. М. Земскова. – Москва, 2008. – 432 с.

30. Козлов И.Г. Современные представления об иммунитете. Иммунитет и витамины: какая между ними связь?/И. Г. Козлов // Педиатрия. – 2015. – №4. – С.5–10.

31. Колосова Н. Г. Обмен железа в организме и пути коррекции его нарушений / Н. Г. Колосова, Г. Н. Баяндина, Н. Г. Машукова // Журнал «Трудный пациент». – 2011. - №8. – С. 54-58.

32. Котлуков В. К. Упорно рецидивирующая обструкция бронхов у часто болеющих детей раннего возраста без атопии. / В.К. Котлуков, В.А. Бычков, Л.Г. Кузьменко и др. // Педиатрия. – 2006. – Т. 5. – С. 42-47.

33. Крамарев С. О. Оцінка ефективності рекомбінантного інтерферону альфа для профілактики та лікування гострих респіраторних вірусних інфекцій у дітей / С. О. Крамарев, В. В. Євтушенко // Здоров'я України. – 2008. – № 18/1. – С. 49–50.

34. Леженко Г.О. Уроджене та раннє постнатальне інфікування плоду й новонародженого цитомегаловірусом: особливості перебігу, проблеми діагностики, лікування та профілактики/ Г.О. Леженко, О. В. Усачова // Дитячий лікар. – 2011. – №6(13) – С.26 – 35.

35. Лечение часто болеющих детей со смешанной инфекцией [Текст] / М. С. Савенкова [та ін.] // Вопр. совр. педиатрии. – 2011. – № 4 (10). – С. 83–88.

36. Луговская С. А. Лабораторная гематология / С. А. Луговская, В. В. Долгов. – Тверь : Триада, 2006. – 222 с.

37. Майданник В. Г. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике витамин Д-дефицитного рахита у детей / В. Г. Майданник. – К., 2014. – 60 с.

38. Мальцев Д.В. Дефіцит субкласів IgG: клініка, діагностика, лікування / Д. В. Мальцев // Клінічна імунологія Алергологія Інфектологія. – 2015. – №№5-6 (84-85) – С. 8 – 18.

39. Марушко Ю. В. Залізодефіцитні стани у дітей на сучасному етапі / Ю. В. Марушко, О. О. Лісоченко // Здоров'я України. – 2008. – № 2. – С. 40–48.
40. Маянский Н. А. Гепцидин: основной регулятор обмена железа и новый диагностический маркер / Н. А. Маянский, Е. Л. Семикина // Вопр. диагностики в педиатрии. — 2009. – №1(1). – С. 18–23.
41. Мельник О. В. Цитомегаловирусная и Эпштейна-Барр вирусная инфекции у часто болеющих детей с поражением дыхательных путей : дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук / О. В. Мельник. – СПб., 2011. – 113 с.
42. Методы диагностики и терапевтические возможности лечения рекуррентных респираторных инфекций у детей // Рус. мед. журн. Оториноларингология. – 2014. – № 26. – С. 1945–1948.
43. Муквіч О. М. Профілактика гострих респіраторних інфекцій у дітей шкільного віку / О. М. Муквіч, Л. І. Омельченко // Дитячий лікар. – 2013. – № 6 (27). – С. 65–70.
44. Наказ МОЗ України від 16 липня 2014 р. № 499. Уніфікований клінічний протокол первинної медичної допомоги дорослим та дітям «Гострі респіраторні інфекції» [Електронний ресурс]. – Режим доступу : http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20140716_0499.html.
45. Недельская С. Н. Трудности и ошибки, или насколько правомочен диагноз «пищевая аллергия» / С. Н. Недельская, О. П. Пахольчук // Запорожский медицинский журнал. – 2014. – №. 1 (82). – С.104 – 106.
46. Недостаточность и дефицит витамина D: что нового? / И. Н. Захарова, Ю. А. Дмитриева, С. В. Яблочкова, Е. А. Евсеева // Вопр. совр. педиатрии. – 2014. – Т. 13, № 1. – С. 134–140.
47. Обгольц А. А. Иммунология и микробиология грудного молока / А. А.Обгольц. – Омск, 2000. – 107 с.
48. Обеспечение соблюдения запретов на рекламу, стимулирование продажи и спонсорство табачных изделий // Доклад ВОЗ о глобальной табачной эпидемии. – Женева, 2013. – 212 с.

49. Овчаренко Л.С. Нейроиммунные механизмы генеза частых повторных эпизодов острых бронхитов у детей / Л.С. Овчаренко, И.В. Шамрай, А.А. Вертегел // Перинатология та педіатрія. — 2013. — № 3. — С. 118-125.

50. Основы дискретной математики: навчальний посібник / [В. С. Ільків, П. І. Каленюк, І. В. Когут та ін.]. — Львів: Вид-во Львівської політехніки, 2011. — 184 с.

51. Основні принципи призначення імуноотропної терапії. Імунопрофілактика. Імунореабілітація [Текст] / О. В. Ломакіна [та ін.] // Новости медицины и фармации. Антимикробная терапия и пульмонология. — 2012. — № 408. — <http://www.mif-ua.com/archive/article/28960>.

52. Основные аспекты изучения факторов риска развития заболеваний респираторного тракта у детей раннего и дошкольного возраста / Т. Е. Шумная [и др.] // Здоровье ребенка. — 2015. — № 2. (61). — С. 64 – 67.

53. Особенности герпесвирусной инфекции у детей раннего возраста / Р.Б.Аталай [и др.] // Справочник педиатра. — 2010. — № 7. — С. 36–47.

54. Охотникова Е. Н. Рекуррентные инфекции респираторного тракта у детей и их иммунопрофилактика в свете современных представлений об иммуномодулирующей активности иммуноотропных препаратов / Е. Н. Охотникова, С. Н. Руденко, Е. Н. Коломиец // Совр. педиатрия. — 2013. — № 1 (49). — С. 42–50.

55. Панчишин Н. Я. Захворюваність дитячого населення України та чинники, які впливають на здоров'я дітей / Н. Я. Панчишин, В. Л. Смірнова, О. Я. Галицька-Хархаліс // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. — № 2. — С. 131–132.

56. Папінко Р. М. Прогнозування та профілактика повторних рецидивних респіраторних захворювань у дітей : дис. канд. мед. наук. — Одеса, 2009. — 150 с.

57. Перспективы изучения биологической роли витамина D/ Семин С.Г., Волкова Л.В., Моисеев А.Б. и др.// Педиатрия. – 2012. – Том 91(2). – С.122-131.

58. Протокол лікування залізодефіцитної анемії у дітей: наказ МОЗ України від 10.01.2005 № 9 «Про затвердження Протоколів лікування дітей за спеціальністю "Педіатрія" // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2005. – № 2. – С. 53–55.

59. Протокол лікування та профілактики рахіту у дітей: наказ МОЗ України від 10.01.2005 № 9 «Про затвердження Протоколів лікування дітей за спеціальністю "Педіатрія" // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2005. – № 2. – С. 53–55.

60. Резниченко Ю.Г. Поиск путей профилактики острых респираторных заболеваний у детей — жителей крупного промышленного города / Ю. Г. Резниченко, Р. Л. Шевченко, В. И. Бессикало [и др.] // Современная педиатрия. — 2008. — № 2. — С. 4950.

61. Резолюція V Конгресу педіатрів України «Сучасні проблеми клінічної педіатрії» (15–17 жовтня 2008 року, Київ) // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2009. – № 1. – С. 56–57.

62. Речкина Е. А. Часто болеющие дети и роль иммунокоррекции в их лечении / Е. А. Речкина // Астма та алергія. – 2013. – № 1. – С. 44–47.

63. Річний звіт про захворюваність ЛПУ Запорізької області за 2014 рік. Форма 12. Затверджена наказом МОЗ України від 10.07.2007 р. №378 (із змінами, внесеними Наказом МОЗ України від 17.06.13 №511) за погодженням з Держстатом України. Рядок 11.0. – Запоріжжя: [Б.м.], 2014. — 52 с.

64. Рубан А. П. Иммунореабилитация часто и длительно болеющих детей: учеб.-метод. пособие / А. П. Рубан. – Минск : БелМАПО, 2013. – 28 с.

65. Самсыгина Г. А. Часто болеющие дети: проблемы диагностики, патогенеза и терапии / Г. А. Самсыгина, Г. С. Коваль // Лечащий врач. – 2009. – № 1. – С. 10–15.

66. Сейпенова А. Н. Дифференцированная интерферонотерапия в оптимизации лечения острых респираторных вирусных инфекций и рекуррентных заболеваний у детей : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук / А. Н. Сейпенова. – Оренбург, 2013. – 92 с.

67. Субботін С. О. Подання й обробка знань у системах штучного інтелекту та підтримки прийняття рішень : навчальний посібник / С. О. Субботін. – Запоріжжя : ЗНТУ, 2008. – 341 с.

68. Стуклов Н. И. Железодефицитная анемия. Современная тактика диагностики и лечения, критерии эффективности терапии / Н. И. Стуклов, Е. Н. Семенова // Клинич. медицина. – 2013. – № 12. – С. 61–67.

69. Таран О. М. Клініко-імунологічне обґрунтування диференційованої терапії повторних гострих респіраторих вірусних інфекцій у дітей раннього віку : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук / О. М. Таран, 2008. – 138 с.

70. Тарасова И.С. Железодефицитная анемия у детей и подростков / И.С. Тарасова // Вопросы современной педиатрии. – 2011. – Т. 10, № 2. – С. 40 – 48.

71. Тяжка О.В. До питання профілактики респіраторної захворюваності дітей дошкільного віку, які перебувають під впливом тютюнового диму внаслідок паління батьків / О.В. Тяжка, Т.О. Ванханова, Л. М. Яременко // Современная педиатрия. — 2014. — Т. 2, (58). — С. 64-69

72. Уніфікований клінічний протокол з первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Залізодефіцитна анемія»: затв. наказом МОЗ України 02.11.2015 № 709. – 49 с. [Електронний ресурс]. – Режим доступу : http://www.moz.gov.ua/docfiles/dn_20151102_0709dod_ukr.pdf.

73. Усачова О. В. Цитомегаловірусна інфекція у вагітних і дітей раннього віку: підходи до діагностики окремих форм / О. В. Усачова // Запоріж. мед. журн. – 2012. – № 5 (74). – С. 69–70.

74. Харькова О.А. Клинико-психологические и социальные характеристики беременных женщин с никотиновой зависимостью [Текст]: дис. канд. психологических наук / О.А. Харькова – СПб.[Б.в.], 2010. — с.157.

75. Часто болеющие дети: оптимизация программы лечения / Э. Н. Симованьян, В. Б. Денисенко, А. В. Григорян // Педиатрия. – 2007. – №86(3). – С.75 – 80.

76. Частота обнаружения маркеров герпесвирусных инфекций у часто болеющих детей с острой респираторной инфекцией / Р. Р. Климова, Н. В. Околышева, Е. В. Чичев [и др.] // Педиатрия. – 2014. – № 1. – С. 44–49.

77. Частые респираторные заболевания и рецидивирующий бронхит у детей / А. Е. Абатуров, Ю. К. Больбот, И. Л. Высочина, Н. М. Токарева. – К. : ООО «ФАРМ МЕДИА», 2011. – 172 с.

78. Юлиш Е.И. Персистирующие герпесвирусные инфекции и их роль в заболеваемости детей из группы часто и длительно болеющих / Е.И., Юлиш С.Я.Ярошенко // Здоровье ребенка. – 2013. – №7 (50). – С. 145 – 150.

79. Юлиш Е. И. Цитомегаловирусная инфекция у детей: подходы к лечению при различном течении инфекционного процесса./ Е. И. Юлиш //Здоровье ребенка. – 2015. – №. 4. – С. 11-18.

80. Юлиш Е.И. Часто болеющие дети и тактика педиатра/ Е.И. Юлиш С.Я. Ярошенко // Здоровье ребенка. – 2013. – № 6 (49). – С.70 – 76.

81. Ярошенко С. Я. Реабілітація дітей з підвищеною захворюваністю на гострі респіраторні інфекції, які мешкають в дитячих закладах закритого типу: дис. канд. мед. наук. – Донецьк, 2011. – 179 с.

82. Ярилин А. А. Иммунология : учебник / А. А. Ярилин. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 752 с.

83. Aghamohammadi, A. The approach to children with recurrent infections [Text] // A. Aghamohammadi, H. Abolhassani, P. Mohammadinejad, N. Rezaei // Iran J. Allergy Asthma Immunol. – 2012. – Vol. 11 (2). – P. 89–109.

84. Ahmed A. Immunopathology of CMV Co-Infection : Review / A. Ahmed // MOJ. Immunol. – 2014. – Vol. 1 (3). – <http://medcraveonline.com/MOJI/MOJI-01-00017.pdf>.

85. A randomized controlled trial of vitamin D3 supplementation for the prevention of symptomatic upper respiratory tract infections / Li-Ng M., Aloia J. F., Pollack S. [et al.] // Epidemiol. Infect. – 2009. – Vol. 137. – P. 1396–1404.

86. Association of subclinical vitamin D deficiency in newborns with acute lower respiratory infection and their mothers / G. Karatekin, A. Kaya, O' Salihog˘lu1 [et al.] // Eur. J. Clin. Nutrition. – 2009. – Vol. 63. – P. 473–477.

87. Baker R. D. Committee on Nutrition American Academy of Pediatrics. Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infants and young children (0-3 years of age) / R. D. Baker, F. R. Greer // Pediatrics. – 2010. – № 126 (5). – P. 1040–1050.

88. Ballard O. Human Milk Composition: Nutrients and Bioactive Factors/ Ballard O., Morrow A. L. // Pediatric Clinics of North America. – 2013. – Vol. 60 (1). C. 49–74.

89. Ballou M. Approach to the patient with recurrent infections / M. Ballou // Clin. Rev. Allergy Immunol. – 2008. – Vol. 34. – P. 129–140.

90. Beard J. A. Vitamin D and the anti-viral state / Beard J. A., Bearden A., Striker R. // J. Clin. Virol. – 2011. – Vol. 50. – P. 194–200.

91. Breastfeeding and Lung Function at School Age / Dogaru C. M., Strippoli M. F., Spycher B.D. [et al.] // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine – 2012. – Vol. 185(8). – P. 874-880.

92. Breastfeeding and Maternal and Infant Health Outcomes in Developed Countries / S. Ip, M. Chung, G. Raman [et al.] // Evid. Rep. Technol. Assess (Full Rep). – 2007. – Vol. 153. – P. 1–186.

93. Breastfeeding and reduced risk of sudden infant death syndrome: a meta-analysis / Hauck F. R., Thompson J. M., Tanabe K. O. [et al.] // Pediatrics. – 2011. – Vol. 128 (1). – P. 103–110.

94. Breastfeeding and the use of human milk. / Eidelman A.I., Schanler R.J., Johnston M. [et al.] // *Pediatrics*. – 2012. – Vol. 129(3). – P. 827-841.
95. Bush A. Recurrent respiratory infections / Bush A. // *Pediatr. Clin. North Am.* – 2009. – Vol. 56. – P. 67–100.
96. Cannell J. J. Use of vitamin D in clinical practice / J. J. Cannell, B. W. Hollis // *Altern. Med. Rev.* – 2008. – Vol. 13 (1). – P. 6–20.
97. Ciangherotti L. Subclinical vitamin D deficiency / Ciangherotti L., Marcocci C. // *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* – 2012. – Vol.26(4). – P. 523–537.
98. Cigarette smoke worsens lung inflammation and impairs resolution of influenza infection in mice / R. C. Gualano, M. J. Hansen, R. Vlahos [et al.] // *Respir. Res.* – 2008. – Vol. 9 (1). – P. 53.
99. Colley J. R. Influence of passive smoking and parental phlegm on pneumonia and bronchitis in early childhood / Colley J. R., Holland W. W., Corkhill R. T. // *Lancet*. – 1974. – Vol. 2:2 (7888). – P. 1031–1034.
100. Comparison of risk factors for recurrent respiratory infections between urban and rural preschool children in Yiwu, China [Text] / Zou Y. [et al.] // *World J. Pediatr.* – 2012. – Vol. 8 (2). – P. 145–150.
101. Cytokine profile of mature milk from smoking and nonsmoking mothers. / A. Szlagatys-Sidorkiewicz, E. Woś, E. Aleksandrowicz [et al.] // *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* – 2013. – Vol. 56 (4). – P. 382-384.
102. Cytomegalovirus and herpes simplex virus effect on the prognosis of mechanically ventilated patients suspected to have ventilator-associated pneumonia / Coisel Y., Bousbia S., Forel J. M. [et al.] // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7 (12). – P. 513–540.
103. Cytomegalovirus infection impairs immune responses and accentuates T-cell pool changes observed in mice with aging / L. Cicin-Sain, J. D., J. L. Uhrlaub [et al.] // *PLoS Pathog.* – 2012. – Vol. 8 (8). – e1002849.

104. Cytomegalovirus-specific CD4 and CD8 T cell responses in infants and children / A. K. Lidehäll, M. L. Engman, F. Sund [et al.] // *Scand. J. Immunol.* – 2013. – Vol. 77 (2). – P. 135–143.

105. Cytomegalovirus survival on common environmental surfaces: opportunities for viral transmission / J. D. Stowell, D. Forlin-Passoni, E. Din [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2012. – Vol. 205 (2). – P. 211–214.

106. Dawodu A. Maternal vitamin D status: effect on milk vitamin D content and vitamin D status of breastfeeding infants. / A. Dawodu, R. C. Tsang // *Advances in Nutrition: An International Review Journal.* – 2012. – Vol. 3 (3). – P. 353 – 361.

107. Donos A. Clinical and Immunological Characteristics of Recurrent Respiratory Infections in Children with the Herpes Virus as a Risk Factor / A. Donos // *Poster-Session-2-Respiratory, Pediatrics, State Medical and Pharmaceutical University "Nicolae Testemitanu", Moldova.* – 2013. – <http://2013.eapcongress.com/wp-content/uploads/2014/01/Poster-Session-2-Respiratory.pdf>.

108. Decreased serum vitamin D levels in children with asthma are associated with increased corticosteroid use / D. A. Searing, Y. Zhang, J. R. Murphy . [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2010. – Vol. 125 (5). – P. 995–1000.

109. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 modulates cytokine production induced by *Candida albicans*: impact of seasonal variation of immune responses / A. L. Khoo, L. Y. Chai, H. J. Koenen [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2011. – Vol. 203. – P. 122–130.

110. Direct and Indirect Induction by 1,25-Dihydroxyvitamin D3 of the NOD2/CARD15-Defensin β 2 Innate Immune Pathway Defective in Crohn Disease/ Wang T., Dabbas, B., Laperriere D. [et al.] // *Journal of Biological Chemistry.* – 2010 — Vol. 285(4). – P. 2227 – 2231.

111. Domaga³a-Kulawik J. The nature of immunological reaction in the peripheral airways of cigarette smokers. / J. Domagala–Kulawik // *Current Respir Med Rev.* – 2007. – Vol. 3. – P. 117–127.

112. Domagala-Kulawik J. Effects of cigarette smoke on the lung and systemic immunity / J. Domagala–Kulawik // *J Physiol Pharmacol.* – 2008. – Vol. 59 (6). – P. 19–34.

113. Jedrychowski W. Maternal smoking during pregnancy and postnatal exposure to environmental tobacco smoke as predisposition factors to acute respiratory infections / Jedrychowski W., Flak E. // *Environ Health Perspect.* – 1997. – Vol. 105. – P. 302–306.

114. Jesenak M. Recurrent Respiratory Infections in Children - Definition, Diagnostic Approach, Treatment and Prevention Bronchitis / ed. by Ignacio Martin. – Loeches MD, PhD. 2011. – 200 p.

115. Jolliffe D.A. Vitamin D in the prevention of acute respiratory infection: Systematic review of clinical studies/ D.A. Jolliffe, C. J Griffiths, A. R. Martineau // *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology.* – 2013 —Vol. 136. – P. 321 – 329.

116. Effect of maternal smoking on breast milk interleukin-1alpha, beta-endorphin, and leptin concentrations and leptin concentrations / V. Zanardo, S. Nicolussi, S. Cavallin [et al.] // *Environ Health Perspect.* – 2005. – Vol. 113 (10). – P. 1410–1413.

117. Effect of vitamin D treatment on antimicrobial peptides in asthma patients and healthy controls / W. Thijs, K. Janssen, R. M. Verhoosel [et al.] // *Conference Abstract / European Respiratory Society.* – Amsterdam, 2011. – vol. 38. – P. 55

118. Effect of Vitamin D3 Supplementation on Upper Respiratory Tract Infections in Healthy Adults The VIDARIS Randomized Controlled Trial/ David R. Murdoch, MD; Sandy Slow, PhD; Stephen T. Chambers, MD// *The Journal of the American Medical Association* – 2012; vol. 308(13) – p.:1333-1339.

119. Effect of maternal cigarette smoking on newborn iron stores / I. B. Pateva, E.H. Kerling, M Reddy [et al.] // Clin Res Trials. – 2015. – Vol. 1(1). – P. 4– 7.

120. Effect of maternal smoking on breast milk interleukin-1alpha, beta-endorphin, and leptin concentrations and leptin concentrations / Zanardo V., Nicolussi S., Cavallin S. [et al.] // Environ Health Perspect. – 2005. – Vol. 113 (10). – P. 1410–1413.

121. Exploring the adequacy of smoking cessation support for pregnant and postpartum women. / T. Borland [et al.] // BMC Public Health. – 2013. – Vol. 13. – P. 472.

122. The effect of cigarette smoke exposure on vitamin D level and biochemical parameters of mothers and neonates / Banihosseini S. Z., Baheiraei A., Shirzad N. [et al.] // J. Diabetes Metab. Disord. – 2013. – Vol. 12 (1). – P. 12–19.

123. Epigenetic Control of Cytomegalovirus Latency and Reactivation / Xue-feng Liu, Xueqiong Wang, Shixian Yan [et al.] // Abecassis, Mary Hummel Viruses. – 2013. – P. 1325–1345.

124. Garofalo R. Cytokines in human milk. / Garofalo R. // The Journal of pediatrics. – 2010. – Vol. 156 (2). – P. 36 – 40. [PubMed].

125. Ginde A. A. Association between serum 25-hydroxy vitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey / Ginde A. A., Mansbach J. M., Camargo C. A. Jr. // Arch. Inter. Med. – 2009. – Vol. 169. – P. 384–390.

126. Gombart A.F. The vitamin D antimicrobial peptide pathway and its role in protection against infection // Future Microbiol. — 2009. — Vol. 4, № 9. — P. 11511165.

127. Hansdottir Sif Vitamin d effects on lung immunity and respiratory diseases / Sif Hansdottir, Martha M. Monick // Vitam Horm. – 2011. – Vol.86. – P. 217–237.

128. Hassiotou F. Immune Cell-Mediated Protection of the Mammary Gland and the Infant during Breastfeeding / F. Hassiotou, D. T. Geddes // *Adv Nutr* May–2015. – Vol. 6. – P. 267-275.

129. Health professionals' perceptions of the barriers and facilitators to providing smoking cessation advice to women in pregnancy and during the post-partum period: a systematic review of qualitative research // *BMC Public Health*. / K Flemming [et al.] // *BMC Public Health*. – 2016. – T. 16. – №. 1. – C. 1.

130. Hewison M. Antibacterial effects of vitamin D / Hewison M. // *Nat. Rev. Endocrinol.* – 2011. – Vol. 7. – P. 337–345.

131. Hewison M. Vitamin D and immune function: an overview / M. Hewison // *Proc. Nutr. Soc.* – 2012. – Vol. 71 (1). – P. 50–61.

132. Hemoglobin level as a risk factor for lower respiratory tract infections in Lebanese children / Sawsan Mourad, Mariam Rajab, Aouni Alameddine [et al.] // *N. Am. J. Med. Sci.* – 2010. – Vol. 2 (10). – P. 461–466.

133. High doses of vitamin D to reduce exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial / Lehouck A., Mathieu C., Carremans C. [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2012. – Vol. 156. – P. 105–114.

134. High prevalence of vitamin D deficiency among inner-city African American youth with asthma in Washington, DC / Freishtat R. J., Iqbal S. F., Pillai D. K. [et al.] // *J. Pediatr.* – 2010. – Vol. 156 (6). – P. 948–952.

135. Hylkema M. N. Intrauterine Effects of Maternal Smoking on Sensitization, Asthma, and Chronic Obstructive Pulmonary Disease / M. N. Hylkema, M. J. Blacquièrre // *Proc. Am. Thoracic Soc.* – 2009. – Vol. 6 (8). – P. 660–662.

136. Human cytomegalovirus glycoprotein UL141 targets the TRAIL death receptors to thwart host innate antiviral defenses / Smith W., Tomasec P., Aicheler R. [et al.] // *Cell Host. Microbe.* – 2013. – Vol. 13 (3). – P. 324–335.

137. Human cytomegalovirus induces systemic immune activation characterized by a type 1 cytokine signature / van de Berg P. J., Heutinck K. M., Raabe R. [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2010. – Vol. 202 (5). – P. 690–699.

138. Human cytomegalovirus modulates monocyte-mediated innate immune responses during short-term experimental latency in vitro / Noriega V. M., Haye K. K., Kraus T. A. [et al.] // *J Virol.* – 2014. – Vol. 88 (16). – P. 9391–9405.

139. Human cytomegalovirus quantification in toddlers saliva from day care centers and emergency unit: a feasibility study / Grosjean J., Trapes L., Hantz S. [et al.] // *J. Clin. Virol.* – 2014. – Vol. 61 (3). – P. 371–377.

140. Immune markers in breast milk and fetal and maternal body fluids: a systematic review of perinatal concentrations. / Agarwal S., Karmaus W, Davis S, [et al.] // *J Hum Lact.* – 2011. – Vol. 27 (2). – P. 171–186.

141. Immunoglobulin G (IgG) subclass deficiency in Thai children. / N. Visitsunthorn, W. Hengcrawit, O. Jirapongsananuruk [et al.] // *Asian Pac. J. Allergy Immunol.* – 2011. — Vol. 29. – P. 332 – 337.

142. Isolation of Bifidobacteria from Breast Milk and Assessment of the Bifidobacterial Population by PCR-Denaturing Gradient Gel Electrophoresis and Quantitative Real-Time PCR / Martin R., Jiménez E., Heilig H. [et al.] // *Appl. and Environmental Microbiol.* – 2009. – Vol. 75. – P. 965–969.

143. Lauria L. Smoking behaviour before, during, and after pregnancy: the effect of breastfeeding / L. Lauria, A. Lamberti, M. Grandolfo // *Sci. World J.* – 2012. – Vol. 2012. – <http://www.hindawi.com/journals/tswj/2012/154910/abs/>.

144. Longterm effects of breastfeeding, maternal smoking during pregnancy, and recurrent lower respiratory tract infections on asthma in children / Karmaus W., Dobai A. L., Ogbuanu I. [et al.] // *J. Asthma.* – 2008. – Vol. 45 (8). – P. 688–695.

145. Low vitamin D levels are associated with atopic dermatitis, but not allergic rhinitis, asthma, or IgE sensitization, in the adult Korean population. / HM Cheng, S Kim, GH Park, [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology* – 2014. – Vol. 133 (4). – P. 1048–1055.

146. MacGinnitie A. Clinical characteristics of pediatric patients evaluated for primary immunodeficiency / MacGinnitie A., Aloï F., Mishra S. // *Pediatr. Allergy Immunol.* – 2011. – Vol. 22 (7). – P. 671–675.

147. Malla T. Is Low Hemoglobin level a risk factor for acute lower respiratory tract infections? / Malla T., Pathak O. K., Malla K. K. // *J. Nepal. Pediatric. Soci.* – 2010. – Vol. 30. – P. 1–7.

148. Mancini G. Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion / G. Mancini, A. O Carbonara, J. F. Heremans // *Immunochem.* – 1965. – Vol. 2. – P. 235–254.

149. Miller-Kittrell M. Feeling manipulated: cytomegalovirus immune manipulation / M. Miller-Kittrell, T. E. Sparer // *Virology J.* – 2009. – Vol. 6 (4). – <http://virologyj.biomedcentral.com/articles/10.1186/1743-422X-6-4>.

150. Patria M. F. Recurrent Lower Respiratory Tract Infections in Children: A Practical Approach to Diagnosis / M. F. Patria, S. Esposito // *Pediatr. Respir. Rev.* – 2013. – Vol. 14 (1). – P. 53–60.

151. Prescott S. L. Effects of early cigarette smoke exposure on early immune development and respiratory disease. / Prescott S. L. // *Paediatric Respir. Rev.* – 2008. – Vol. 9 (1). – P. 3–10.

152. Price E. A. Unexplained aspects of anemia of inflammation [Электронный ресурс] / Price E. A., Schrier S. L. // *Adv. Hematol.* – 2010. – Режим доступа : <http://www.hindawi.com/journals/ah/2010/508739/>.

153. Provision of smoking cessation support for pregnant women in England: results from an online survey of NHS stop smoking services for pregnant women. / S. J. Fahy, S Cooper, T. Coleman [et al.] // *BMC Health Serv Res.* – 2014. – Vol. 14 (1). – P. 107.

154. Psychosocial differences between smokers and non-smokers during pregnancy / P. J. Maxson, S. E. Edwards, A. Ingram, M. L. Miranda // *Addict Behav.* – 2012. – Vol. 37 (2). – P. 153–159.

155. Qualitative systematic review: barriers and facilitators to smoking cessation experienced by women in pregnancy and following childbirth. / K. Flemming [et al.] // *J BMC Public Health.* – 2015. – Vol. 15 – P. 849.

156. Ramakrishnan K. Hemoglobin Level as a Risk Factor for Lower Respiratory Tract Infections Indian / K. Ramakrishnan, P. S. Harish // *J. Pediatr.* – 2006. – Vol. 73 (10). – P. 881–883.

157. Randomized trial of vitamin D supplementation and risk of acute respiratory infection in Mongolia / Camargo C. A. Jr, Ganmaa D., Frazier A. L. [et al.] // *Pediatrics.* – 2012. – № 130. – P. 561–567.

158. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren / M. Urashima., T. Segawa., M. Okazaki [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2010. – Vol. 91. – P. 1255–1260.

159. Rathavuth Hong. Passive smoking as a risk factor of anemia in young children aged 0-35 months in Jordan / Hong Rathavuth, Betancourt Jose A., Ruiz-Beltran Martin // *BMC Pediatrics.* – 2007. – Vol. 7. – P. 16.

160. Raweerat Sitcharungsi. Immunoglobulin values in healthy Thai children aged? 24 months determined by nephelometry / Raweerat Sitcharungsi, Tanakorn Apornpong, Jintanat Ananworanich // *Asian Pacific J. of Allergy and Immunology* launched by the Allergy and Immunology Society of Thailand. – 2013. – Vol. 31 (4). – P. 227–232.

161. Reciprocal seasonal variation in vitamin D status and tuberculosis notifications in Cape Town, South Africa / Martineau A. R., Nhamoyebonde S., Oni T. [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2011. – Vol. 108. – P. 19013–19017.

162. Regulation of IL-1 Family Cytokines IL-1 α , IL-1 Receptor Antagonist, and IL-18 by 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ in Primary Keratinocytes / Juan Kong, Sergei A. Grando, Yan Chun [et al.] // *J Immunol.* – 2006. — Vol. 176. – P. 3780 – 3787.

163. Regulatory T cells, inflammation and the allergic response - The role of glucocorticoids and Vitamin D / Dimeloe S., Nanzer A., Kimuli R. [et al.] // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* – 2010. – Vol. 120 (2-3). – P. 86–95.

164. Riordan J., Wambach K. *Breastfeeding and Human Lactation* / Riordan J. – Toronto : Jones and Bartlett Publishers, 2014. – 926 p.

165. Risk factors for recurrent respiratory infections in preschool children in Yiwu / Li Hai-feng, Zou Yan, Jin Pei-gang [et al.] // *China ranian J. of Pediatrics*. – 2014. – Vol. 24 (1). – P. 14–22.

166. Serum 25-hydroxyvitamin d and the incidence of acute viral respiratory tract infections in healthy adults / Sabetta J. R., DePetrillo P., Cipriani R. J. [et al.] // *PLoS One*. – 2010. – Vol. 5. – <http://dx.doi.org>

167. Serum vitamin D levels and severe asthma exacerbations in the Childhood Asthma Management Program study / Brehm J. M., Schuemann B., Fuhlbrigge A. L. [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2010. – Vol. 126 (1). – P. 52–58.

168. Sitcharungsi R. Immunoglobulin values in healthy Thai children aged \leq 24 months determined by nephelometry / R. Sitcharungsi, T. Bunupuradah , A. Pornvoranunt [et al.] // *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology*. – 2013. – Vol. 31 (4). – P. 307–313.

169. Slatter M.A. Clinical immunology review series: an approach to the patient with recurrent infections in childhood. / M.A. Slatter, A.R. Gennery // *Clin. Exp. Immunol.* – 2008. – p. 152-389.

170. Smoking behaviour in pregnancy and its impact on smoking cessation at various intervals during follow-up over 21 years: a prospective cohort study / D. Rattan, A. Mamun, Jm. Najman [et al.] // *BJOG*. – 2013. – Vol. 120 (3). – P. 288–295.

171. Stiehm E. R. Approach to the child with recurrent infections / E. R. Stiehm // *UpToDate*. – 2013. – P. 1005–1046.

172. Sybilski A. J. Frequent respiratory infections among young children - is there anything to worry about? / A. J. Sybilski, M. Machaj // *Medical Problems*. – 2014. – Vol. 50 (1) – P. 44–51.

173. The effect of tobacco smoking during pregnancy on concentration of pro-hepcidin and some parameters of iron metabolism in matched-maternal cord pairs / Chełchowska M., Lewandowski L., Ambroszkiewicz J. [et al.] // *Przegl Lek.* – 2008. – Vol. 65 (10). – P. 474–478.

174. Training health professionals in smoking cessation. / T. Lancaster, C. Silagy, G. Fowler [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2012; CD000214. doi: 10.1002/14651858.CD000214.pub2

175. Varani S V. Cytomegalovirus-induced immunopathology and its clinical consequences / S. Varani, M. P. Landini // *Herpesviridae.* – 2011. – Vol. 2. – <http://herpesviridae.biomedcentral.com/articles/10.1186/2042-4280-2-6>.

176. Vitamin D and Immune Function / Prietl B., Treiber G., Pieber T. R. [et al.] // *Amrein Nutrients* – 2013 —Vol. 185(8). – P. 2502 – 2521.

177. Vitamin D decreases respiratory syncytial virus induction of NF-kappaB-linked chemokines and cytokines in airway epithelium while maintaining the antiviral state / Hansdottir S., Monick M. M., Lovan N. [et al.] // *J. Immunol.* – 2010. – Vol. 184. – P. 965–974.

178. Vitamin D deficiency is highly prevalent in COPD and correlates with variants in the vitamin D-binding gene / Janssens W., Bouillon R., Claes B. [et al.] // *Thorax.* – 2010. – Vol. 65 (3). – P. 215–220.

179. Vitamin D in the healthy European Pediatric population / C. Braegger, C. Campoy, V. Colomb [et al.] // *JPGN.* – 2013. – Vol. 56, № 6. – P. 692–700.

180. Vitamin d-directed rheostatic regulation of monocyte antibacterial responses / Adams J. S., Ren S., Liu P. T. [et al.] // *J. Immunol.* – 2009. – Vol. 182 (7). – P. 4289–4295.

181. Vitamin D for prevention of respiratory tract infections: A systematic review and meta-analysis. / J. Charan, J. P. Goyal, D. Saxena [et al.] // *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics* – 2012. —Vol. 3 (4). – P. 300 – 303.

182. Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects/ Christakos S., Dhawan P., Verstuyf A. [et al.] // *Physiological Reviews*– 2016. —Vol. 96. – P. 365 – 408.

183. Vitamin D status is not associated with the risk of hospitalization for acute bronchiolitis in early childhood/ D. E. Roth., A. B. Jones, C Prosser. [et al.] // *European Journal of Clinical Nutrition.* – 2009. —Vol. 63. – P. 297– 299.

184. Vitamin D supplementation in children may prevent asthma exacerbation triggered by acute respiratory infection / P. Majak, M. Olszowiec-Chlebna, K. Smejda. [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2011. — Vol. 127, № 5. — P. 1294 — 1296.

185. Vitamin D3 supplementation in patients with frequent respiratory tract infections: a randomised and double-blind intervention study / P. Bergman, A.C. Norlin, S. Hansen [et al.] // *BMJ Open.* — 2012. — Vol. 2 (6). — P. 1–11.

186. World Health Organization et al. WHO recommendations for the prevention and management of tobacco use and second-hand smoke exposure in pregnancy. — World Health Organization, 2013. — 103 p.

187. WHO. Infant and young child nutrition. — Geneva, 2003. — 30 p.

188. Yun Seok Yang, Cigarette Smoke-Induced Interleukin-1 Alpha May Be Involved in the Pathogenesis of Adult Acne / Yun Seok Yang, Hee Kyeong Lim, Kyung Kook Hong [et al.] // *Ann Dermatol.* — 2014. — Vol. 26 (1). — P. 11–16.

189. YingYing He Reviews Human Milk Components Modulate Toll-Like Receptor-Mediated Inflammation / YingYing He, Nathan T Lawlor, David S Newburg // *Adv Nutr/January* — 2016. — Vol. 7. — P. 102–111.